



# Expérience Bordelaise du traitement percutané par clip de l'insuffisance mitrale fonctionnelle, en contexte de dysfonction ventriculaire gauche

Bertrand Champeau-Savon

## ► To cite this version:

Bertrand Champeau-Savon. Expérience Bordelaise du traitement percutané par clip de l'insuffisance mitrale fonctionnelle, en contexte de dysfonction ventriculaire gauche. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03008229

**HAL Id: dumas-03008229**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03008229>**

Submitted on 16 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2020

Thèse n°3138

Thèse pour l'obtention du

**Diplôme d'État de Docteur en Médecine**  
**Spécialité Cardiologie et Maladies vasculaires**

Présentée et soutenue publiquement

Par M. Bertrand CHAMPEAU-SAVON

Né le 07/02/1991 à Pointe-à-Pitre

**Le 23/09/2020**

**Expérience Bordelaise du traitement percutané par clip de l'insuffisance  
mitrale fonctionnelle, en contexte de dysfonction ventriculaire gauche**

**Sous la direction du Dr Lionel LEROUX**

**Membres du jury :**

**Pr LAFITTE Stéphane**  
**Pr LABROUSSE Louis**  
**Pr TROCHU Jean-Noël**  
**Dr PICARD François**  
**Dr DIJOS Marina**  
**Dr LEROUX Lionel**

**Président**  
**Examineur**  
**Examineur**  
**Examineur**  
**Examineur**  
**Directeur**

**Pr MONTAUDON Michel**

**Rapporteur**

## **Résumé :**

### **Expérience Bordelaise du traitement percutané par clip de l'insuffisance mitrale fonctionnelle, en contexte de dysfonction ventriculaire gauche**

**INTRODUCTION :** Le Mitraclip ne dispose pas de l'AMM pour le traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle en contexte de dysfonction ventriculaire gauche. Notre objectif était d'étudier l'efficacité et la sécurité de la procédure au sein de la cohorte Bordelaise.

**METHODE :** Nous avons réalisé une étude rétrospective analysant les patients ayant bénéficié d'un Mitraclip dans le cadre d'une IM fonctionnelle avec FEVG  $\leq 40$  % en comparaison aux patients traités pour IM organique. Les données cliniques et échographiques étaient recueillies pré et per-procédure, avant sortie d'hospitalisation puis à 1 mois, 6 mois et 1 an. Notre critère de jugement principal était un critère composite de décès toutes causes et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

**RESULTATS :** cent quatre patients ont été inclus. Trente-quatre dans le bras IM fonctionnelle avec FEVG  $\leq 40$  % et 70 dans le bras IM organique. Dans le bras IM fonctionnelle à 1 an de suivi, 53,1 % des patients avaient présenté un événement du critère de jugement principal. 29,4 % étaient décédés et 44,4 % avaient présenté au moins un épisode de décompensation cardiaque non létale. Il n'y avait pas d'amélioration notable de la mortalité mais une amélioration significative des paramètres cliniques et échographiques. En comparaison au bras IM organique, les patients présentaient significativement plus de complications, notamment hémodynamiques, mais le résultat sur l'IM était comparable chez les survivants à 1 an avec en moyenne 86 % d'IM de bas grade.

**CONCLUSION :** L'implantation de Mitraclip dans le cadre de l'insuffisance mitrale fonctionnelle associée à une dysfonction ventriculaire gauche ne semble pas améliorer la survie à 1 an, mais améliore la qualité de vie et les paramètres échographiques. La procédure présente un taux élevé de complications, mais un excellent résultat sur la fuite à 1 an.

**MOTS CLES :** Insuffisance mitrale fonctionnelle ; Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ; Mitraclip ; Impella

## **Summary :**

### **Bordelaise experience of percutaneous treatment by clip of functional mitral insufficiency, in context of left ventricular dysfunction**

**INTRODUCTION :** Mitraclip does not have Marketing Authorization for the treatment of functional mitral insufficiency in the context of ventricular dysfunction. The objective of our study is to determine the efficacy and safety of the procedure in the Bordelaise cohort.

**METHODS :** We realized a retrospective analysis of patients receiving Mitraclip in the context of functional mitral insufficiency with LVEF  $\leq 40\%$  as compared to patients treated for organic mitral insufficiency. Clinical and medical datas were collected before, during and immediately after procedure, at 1 month, 6 months and 1 year. The primary outcome included a composite endpoint of all causes mortality and hospitalizations for heart failure.

**RESULTS :** One hundred and four patients were included. Thirty-four in functional mitral regurgitation with LVEF  $\leq 40\%$  and 70 in organic mitral regurgitation. The primary endpoint occurred in 53.1% of the functional group. 29.4% died and 44.4% had a recent hospitalization for a non-lethal heart failure episode. There was no improvement in mortality rate, but a significant improvement in clinical and ultrasound parameters. Compared with patients presenting an organic mitral regurgitation, there was significantly more complications, mostly hemodynamic, but the result on mitral insufficiency was comparable at one year among survivors, at an average of 86% low grade mitral regurgitation.

**CONCLUSION :** The implantation of Mitraclip in context of functional mitral insufficiency associated with left ventricular dysfunction does not seem to improve mortality at one year, but seems to improve quality of life and ultrasound parameters. The procedure has a high rate of complications, but a great result on regurgitation at one year.

**KEY WORDS :** Functional mitral insufficiency; Heart failure with altered ejection fraction; Mitraclip; Impella

## Remerciements

Au Dr Lionel LEROUX qui m'a permis de travailler sur un sujet passionnant et qui m'a fait confiance pour participer à ce projet qui lui tient à cœur. Merci pour votre bienveillance au lit du patient et pour m'avoir permis de concrétiser ces 10ans d'études.

Au Pr Louis LABROUSSE pour m'avoir fait l'honneur d'être le président de mon jury, et pour m'avoir permis d'assister à ma première chirurgie cardiaque, ce moment restera inoubliable.

Au Pr Stéphane LAFITTE pour m'avoir accueilli lors de mon premier semestre d'internat Bordelais. Pour m'avoir enseigné l'art de l'échographie, que je sais pouvoir exercer en confiance grâce à vous.

Au Pr Jean-Noël TROCHU pour avoir accepté de participer à mon jury et de m'apporter son expérience dans le domaine de l'insuffisance cardiaque, pour porter plus loin ce projet d'avenir.

Au Dr Marina DIJOS pour avoir accepté de faire partie de mon jury et de partager ses connaissances pointues dans le domaine des valvulopathies.

Au Dr François PICARD pour avoir été un mentor et un ami. Vous êtes un modèle pour des générations d'internes et c'est votre philosophie que j'essaie d'appliquer dans ma pratique.

Au Pr Michel MONTAUDON, pour avoir été le rapporteur de cette thèse.

Au Dr Guillaume BONNET pour avoir réalisé mes statistiques et relu ma thèse malgré mes délais intenable et sa thèse de sciences. Un vrai passionné et un travailleur acharné. Sans toi je ne sais pas ce que je serais devenu.

Au Dr Maxime FAURE pour avoir été un des meilleurs chefs de cliniques qui soient, et pour m'avoir formidablement aidé pour mon recueil de données quand j'en avait besoin. You rock.

## Remerciements

A tous ceux avec qui j'ai travaillé.

A mes co-internes Réunionnais avec qui j'ai fait mes armes lors de mon premier semestre d'internat. Romain PERRIN, Ludovic DI ASCIA, Oriane BONFANTI, Lucas CHEYOL et Romain BRARD, La meute.

A Ehsan ASGARALI et Line NGUYEN avec qui j'ai écumé la Néphrologie. Le cœur n'existe pas sans le rein.

A Paul-Emile FAVRE, Thomas BONIN, Gabriel SOUDAN, Margaux MATHELIE, Aizane ETCHAMENDY, Philippe BOTHOREL, Noëlie MITON, Gaël JEAN, Maya RICHE, Benjamin MARIE, Camille CHAN, et Clara FAUBRY, mes co-internes d'aventure Bordelais. Vous auriez dû choisir l'internat Réunionnais. Une mention spéciale à Sami FAWAZ pour son aide précieuse.

A mes co-internes de dernière année d'internat, Claire TASSIN, Maëlle CAJEAN, Jérémy MAROT et Giacomo ROTINI, et Ehsan ASGARALI qui s'invite à nouveau dans ces remerciements, vous avez clôturé mon internat en beauté.

A Bastien DEGRELLE et Shamir VALLY, je n'aurais pu rêver meilleur promotion d'internat de Cardio Réunion.

A toute l'équipe de Cardiologie de Saint-Pierre, Olivier GEOFFROY, Gaël CLERICI, Guillaume CAUDRON, Nicolas DIJOUX, Christophe JEANNOT, François WIART, Anaëlle MATHE, Aurélie BIHANIC, Hermeland DELAGARDE, Virginie MARCHAL, Romain PERRIN, Sarah DUFONT, Maxime CHURET, Yannick AMZALLAG, Anne-Sophie CANU, Floriane AUCLAIR(e) et toute l'équipe paramédicale, avec qui j'ai découvert ma spécialité de coeur, Je suis privilégié de pouvoir prolonger le plaisir avec un Assistanat parmi vous.

A toute l'équipe de Néphrologie de Saint-Pierre, toutes les équipes de Cardiologie du 4ème Ouest, 6ème Ouest et 6ème Est de Haut Lévêque. A toute l'équipe de Cardiologie de Périgueux, avec une mention spéciale pour Jean LITALIEN qui m'a pris sous son aile.

## Remerciements

A Davido PEREIRA mon coloc et ami de toujours, 6ans passés ensemble sans jamais un accroc, même quand je t'écrasais à Naruto.

A Victor MARTINET et Laurie DUTARTRE, Philippe MARQUETON et Fanny PIJAUDIER, Séverine BEAUVAIS, Emilie CHAMBON, Marie PINOTEAU, Gaëtan DENISET et Anne-Laude AVICE, Julia POUSTIS, Jehan et Camille BATAILLE, Gabrielle CELIN et Rui CUNHA, Hélène CHAUVEL et Luca ANTONINI, Thomas BAUDINET et Emilie LEYZE, Sandrine KEROMNES, Xavier FIGIER, Florian ROULET, Dimitri DAUVERCHAIN, Augusta SALANDIN, Sophie DEHLINGER... A la fac, en coloc, en vacances ou en soirées Croix Jaune, on a marqué l'Histoire.

A Ghislaine et Thierry FARRUGIA, et à Titom FARRUGIA mon meilleur ami d'enfance avec qui j'ai fait les quatre cents coups. Nos souvenirs m'accompagnent tous les jours.

A ma maman Catherine CHAMPEAU qui m'a élevé et grâce à qui j'ai bénéficié de la plus belle des enfances. Tu m'as toujours soutenu et j'ai toujours voulu te rendre fier. J'espère y avoir réussi.

A mon père Allain SAVON et à Marie, je n'ai finalement pas ouvert mon entreprise Bibi Béton. Merci de votre soutien et de votre bonne humeur.

A mon fwew et à ma soeuw, Thomas SAVON et Marine SAVON, vous êtes les meilleurs et je suis fier d'être votre frère.

A ma Doudou Tess, la plus belle chose qui me soit arrivée. Je ne saurais plus vivre sans t'avoir à mes côtés. Ensemble nous irons au bout du monde.

A tous mes amis, ma famille, mes pairs et mes patients, vous faites partie de moi, ce travail est pour vous.

# Table des matières

|                                                          |        |
|----------------------------------------------------------|--------|
| <b><u>Introduction</u></b>                               | 10     |
| A. L’histoire naturelle de l’insuffisance mitrale        | 10     |
| B. La physiopathologie                                   | 10     |
| C. Les mécanismes de l’IM                                | 11     |
| D. La sévérité de l’IM                                   | 14     |
| a. Le degré de la fuite                                  | 14     |
| b. Le retentissement hémodynamique                       | 15     |
| E. Le traitement de l’insuffisance mitrale organique     | 16     |
| F. Le traitement de l’insuffisance mitrale fonctionnelle | 16     |
| G. Le Mitraclip – généralités                            | 18     |
| H. Le Mitraclip dans l’IM fonctionnelle                  | 20     |
| <br><b><u>Matériel et méthode</u></b>                    | <br>24 |
| A. La population d’étude                                 | 24     |
| B. La méthode de recueil                                 | 25     |
| C. Les éléments recueillis                               | 26     |
| a. Le terrain sous-jacent                                | 26     |
| b. Le critère de jugement principal                      | 27     |
| c. Les critères de jugement secondaires                  | 27     |
| d. Les analyses statistiques                             | 29     |



|                                                                                                                                |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b><u>Résultats</u></b>                                                                                                        | 30     |
| A. Sélection de la population d'étude                                                                                          | 30     |
| B. Caractéristiques de notre population                                                                                        | 31     |
| C. Le critère de jugement principal et ses composantes                                                                         | 35     |
| D. Les critères de jugement secondaires                                                                                        | 37     |
| a. Les paramètres pronostiques                                                                                                 | 37     |
| b. L'évolution de la dyspnée                                                                                                   | 40     |
| c. L'évolution des diamètres ventriculaires                                                                                    | 41     |
| d. L'évolution de la FEVG                                                                                                      | 42     |
| e. L'évolution des PAPS                                                                                                        | 43     |
| f. Le succès technique                                                                                                         | 45     |
| g. L'évolution du grade de l'insuffisance mitrale                                                                              | 46     |
| h. La sécurité de la procédure                                                                                                 | 48     |
| <br><b><u>Discussion</u></b>                                                                                                   | <br>53 |
| A. Survie et hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'IM fonctionnelle avec<br>dysfonction VG traitée par Mitraclip | 53     |
| B. Critères secondaires d'efficacité du Mitraclip dans la population d'IM fonctionnelles<br>avec dysfonction VG                | 56     |
| C. Efficacité technique du Mitraclip dans l'IM fonctionnelle en contexte de dysfonction<br>VG                                  | 58     |
| D. Forces et limites de notre étude                                                                                            | 59     |
| <br><b><u>Conclusion</u></b>                                                                                                   | <br>61 |
| <br><b><u>Bibliographie</u></b>                                                                                                | <br>62 |
| <br><b><u>Annexe fiches de cas</u></b>                                                                                         | <br>66 |
| <br><b><u>Serment d'Hippocrate</u></b>                                                                                         | <br>68 |

## **Abréviations**

---

IM : Insuffisance mitrale

PISA : Proximal isovelocity surface area ; ou zone de convergence

SOR : Surface de l'orifice régurgitant

VR : Volume régurgitant

VG : Ventricule gauche

ITV : Intégrale Temps Vitesse

OG : Oreillette gauche

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche

PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique

ATC : Activating clotting time ; ou Temps de coagulation activée

ESC : European Society of Cardiology ; ou Société Européenne de Cardiologie

IEC / ARA 2 : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

ARM : Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

CRT : Cardiac resynchronisation therapy ; ou thérapie de resynchronisation cardiaque

IMC : Indice de masse corporelle

HTA : Hypertension artérielle

PMK / DAI : Pacemaker / défibrillateur

CMI : Cardiopathie ischémique

RVAo : Remplacement valvulaire aortique

FA : Fibrillation atriale

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

IRC : Insuffisance rénale chronique

MDRD : Débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD

NYHA : Dyspnée cotée selon la New York Heart Association

# **Introduction**

---

## **A. L'histoire naturelle de l'insuffisance mitrale**

L'insuffisance mitrale (IM) est la plus fréquente des valvulopathies acquises dans la population générale, avec une fréquence estimée jusqu'à 13% après 65ans. (1,2) Sa fréquence augmente avec l'âge et tend donc à considérablement progresser avec l'accroissement de la population mondiale et de son espérance de vie. (3) De surcroît la présence d'une IM sévère impacte considérablement le pronostic vital, avec un risque de décès à 5ans près de 3 fois supérieur à la population générale, et un risque de décès chez l'insuffisant cardiaque près de 2 fois supérieur à un an de suivi. (4,5) De fait, l'IM correspond au deuxième motif de recours à la chirurgie valvulaire dans nos pays occidentaux, après la sténose aortique. (2) Elle représente donc un enjeu majeur de Santé Publique.

## **B. La physiopathologie**

On entend par insuffisance mitrale un reflux partiel du contenu ventriculaire gauche dans l'oreillette gauche lors de la systole ventriculaire, du fait d'un défaut de coaptation des feuillets mitraux. Ce flux est en compétition avec le flux aortique, et se fait donc au détriment de l'hémodynamique systémique. De plus le volume régurgité dans l'oreillette lors de la systole, est à nouveau intégré à la diastole ventriculaire suivante et participe ainsi à une surcharge volumique des cavités gauches. Cette surcharge volumique est à l'origine d'un stress pariétal puis d'une activation d'un grand nombre de systèmes neuro-hormonaux, au premier rang desquels le système sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. Le remodelage excentrique auriculaire et ventriculaire induit par ces systèmes peut longtemps permettre de maintenir une hémodynamique efficace en cas d'IM chronique.

Au-delà d'un certain seuil cependant, il engendre une restriction valvulaire mitrale favorisant l'aggravation de la fuite, initiant ainsi un cercle vicieux. On observe à ce stade une activation de systèmes inflammatoires pro-apoptotiques et un état de stress oxydatif, à l'origine d'une diminution de la densité en myocytes, d'un dysfonctionnement cellulaire et d'une

déstructuration de l'architecture tissulaire. (6) L'aggravation de l'IM sera à l'origine d'un remodelage ventriculaire négatif du fait de la surcharge volumique qu'elle engendre, et d'une dégradation progressive de l'efficacité du ventricule gauche, altérant le pronostic vital des patients. (7) Le remodelage auriculaire gauche est quant à lui pourvoyeur de fibrillation auriculaire qui grève aussi considérablement la qualité et l'espérance de vie. Cette histoire naturelle liant l'insuffisance mitrale et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, peut tout aussi bien débiter par la genèse de l'IM, ou la survenue d'une cardiopathie d'étiologie variable.

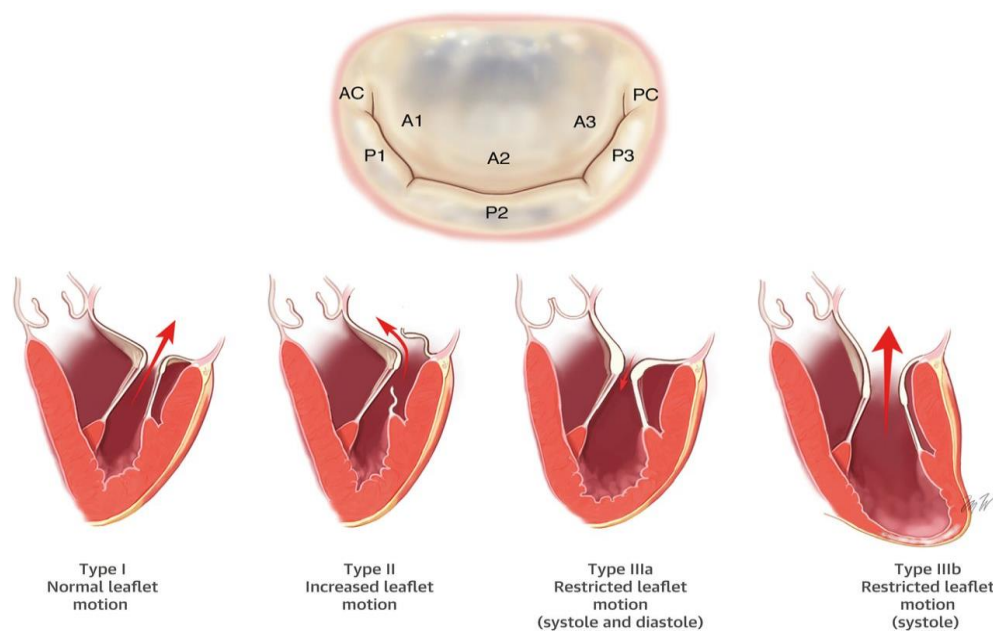
### **C. Les mécanismes de l'IM**

L'IM résulte de différents mécanismes, fréquemment intriqués et responsables d'un défaut de fermeture de la valve mitrale en systole, avec persistance d'un orifice régurgitant. Les Recommandations Européennes font référence à deux méthodes de classification.

Premièrement la classification de Carpentier, qui repose sur le degré de mobilité des feuillets valvulaires. Ainsi le type 1 de Carpentier correspond à une mobilité normale des feuillets. L'IM relève donc d'une dilatation annulaire éloignant les berges des feuillets, ou de la présence de défauts au niveau des feuillets mitraux.

Le type 2 de Carpentier correspond à un excès de mobilité du jeu valvulaire et correspond donc aux prolapsus, c'est à dire au passage d'un ou des feuillets sous le plan de l'anneau.

Enfin le type 3 de Carpentier correspond à une restriction de mouvement, par rigidification des feuillets, ou tenting. Le(s) feuillet(s) reste(nt) alors au-dessus du plan de l'anneau.



**Figure 1. Mécanismes de l'IM selon la classification de Carpentier**

*Stone et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. JACC 2015.*

Deuxièmement une classification reposant sur l'intégrité valvulaire, et qui oppose l'insuffisance mitrale primaire (dite organique), et l'insuffisance mitrale secondaire (dite fonctionnelle). Cette dernière est la plus fréquente cause d'insuffisance mitrale dans la population générale. (8)

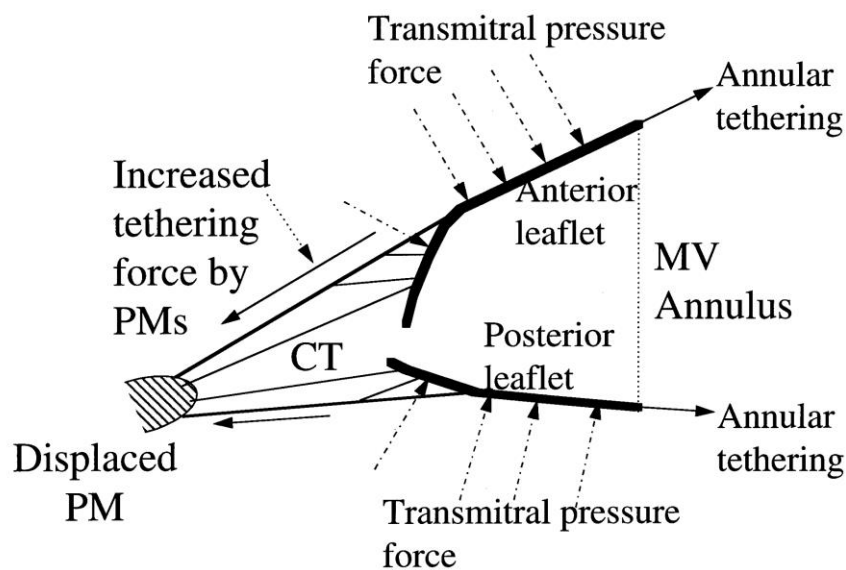
L'insuffisance mitrale primaire regroupe de multiples mécanismes lésionnels impliquant directement les feuillets valvulaires, ou l'appareil sous-valvulaire mitral, correspondant aux piliers et cordages.

Les conséquences de ces lésions sont variables, à type de perforation, de prolapsus, ou encore de restriction.

L'insuffisance mitrale secondaire répond également à des mécanismes physiopathologiques variés, sans lésion de la valve elle-même ou de son appareil sous-valvulaire, mais qui impactent indirectement le fonctionnement de l'ensemble. Elle résulte d'un déséquilibre de la balance entre les forces de fermeture et de traction exercées sur les feuillets mitraux. (9)

Le mécanisme principal en est le tenting valvulaire à l'origine d'une restriction. On l'observe en présence de troubles de cinétique segmentaire VG, ou lors de l'augmentation du volume télésystolique VG (dilatation ventriculaire, ou diminution de la FEVG). La dilatation annulaire est un mécanisme également fréquent, correspondant plus rarement au seul mécanisme de l'IM (10). Enfin l'asynchronisme interventriculaire est également à l'origine d'un asynchronisme de mouvement des feuillets mitraux antérieur et postérieur empêchant la fermeture simultanée des 2 valves et donc la continence mitrale. (11)

Il faut toutefois noter que certaines études retrouvent une part organique à l'IM secondaire, avec une adaptation progressive de la dimension des feuillets mitraux. L'IM deviendrait sévère chez les patients dont la modification de l'architecture valvulaire est sous-optimale, ce qui expliquerait l'inhomogénéité de développement d'une IM chez les patients présentant des cardiopathies similaires. (12)



**Figure 2. Mécanismes de l'insuffisance mitrale secondaire**

*He et al. Integrated Mechanism for Functional Mitral Regurgitation. Circulation 1997*

#### **D. La sévérité de l'IM :**

Tout comme le mécanisme des valvulopathies, la sévérité de l'IM est principalement évaluée par échographie-Doppler, transthoracique ou transœsophagienne. Cette évaluation vise à quantifier d'une part l'importance de la fuite elle-même, et d'autre part son retentissement sur l'hémodynamique et les structures cardiaques.

##### ***a. Le degré de la fuite***

De nombreux paramètres précisent le degré de la fuite, tels l'extension spatiale du jet régurgité en doppler couleur considérée sévère en cas de reflux dans les veines pulmonaires, le rayon de PISA considéré sévère au-delà de 9mm, ou encore la vena contracta considérée sévère au-delà de 7mm. Les paramètres les mieux validés car les plus spécifiques et reproductibles, sont cependant la Surface de l'Orifice Régurgitant (SOR) et le Volume Régurgité (VR). (13)

Dans le cadre de l'IM primaire, il a été démontré que des valeurs de  $SOR > 40\text{mm}^2$  et de  $VR > 60\text{ml}$  étaient significativement associées en analyse multivariée à une aggravation du pronostic vital, avec un risque de mortalité 2,9 fois supérieur comparé à la population générale ou à des valeurs de  $SOR < 20\text{mm}^2$ . (4)

Dans le cadre de l'IM secondaire, les seuils retenus comme significatifs sont en revanche bien plus bas, avec un risque de mortalité pouvant être selon certaines études jusqu'à 2,2 fois supérieur à la population générale, dès la mesure d'une  $SOR > 20\text{mm}^2$  et d'un  $VR > 30\text{ml}$ . (14)

On peut en effet avancer qu'à volume régurgitant égal, ce dernier correspond à une fraction de régurgitation plus importante en cas de faible volume d'éjection systolique, tel que retrouvé dans l'IM secondaire avec dysfonction VG.

Par ailleurs l'étude de la zone de convergence est peu fiable, peu reproductible, et pourrait sous-estimer la SOR avec notamment deux biais significatifs. (15)

Premièrement, l'architecture de l'orifice régurgitant est complexe dans l'IM secondaire, classiquement en croissant et non circulaire, impliquant une zone de convergence ellipsoïde plutôt qu'hémisphérique, ne permettant théoriquement pas le calcul de la SOR. (16)

Deuxièmement du fait d'une régurgitation variable au cours de la systole ventriculaire en cas d'IM secondaire, avec un nadir en milieu de systole du fait de l'augmentation de la pression transmittale et la diminution de la surface annulaire mitrale. (17,18)

Au final les Recommandations Européennes proposent des seuils de SOR et VR respectivement supérieurs à 20mm<sup>2</sup> et 30ml afin de définir l'IM secondaire sévère, mais les Recommandations Américaines se sont affranchies de ces considérations et ont aligné les seuils de sévérité de l'IM secondaire à ceux de l'IM organique. Le diagnostic d'IM secondaire sévère y est donc moins sensible, mais beaucoup plus spécifique.

### ***b. Le retentissement hémodynamique***

Le retentissement de la fuite est lui aussi estimé par de nombreux biais, tels le rapport des ITV mitral/aortique considéré significatif si  $> 1,3$ , la dilatation des cavités ventriculaire et auriculaire gauches, sévère quand le diamètre télésystolique du VG est  $> 45\text{mm}$  ou que le volume OG est  $> 60\text{ml/m}^2$ , l'altération de la FEVG, sévère dès le seuil de 60%, mais aussi l'hypertension pulmonaire post-capillaire significative si  $> 50\text{mmHg}$  ou en cas d'altération des cavités droites.

La fonction ventriculaire gauche est un critère particulièrement important mais difficile à étudier en cas d'IM sévère. En effet la décharge ventriculaire gauche dans une oreillette à basse pression améliore artificiellement la FEVG en diminuant le travail que devrait fournir le ventricule s'il luttait exclusivement contre la post-charge aortique. Ainsi la fonction systolique réelle correspond à une FEVG inférieure d'une dizaine de points au chiffre mesuré, et une FEVG de 60% correspond d'ores et déjà à une dysfonction VG.

Une FEVG  $< 30\%$  correspond alors à une fonction VG extrêmement altérée et relève d'une contre-indication relative à la correction de la fuite mitrale. L'augmentation brutale de post-charge pouvant dépasser les capacités contractiles d'un myocarde délabré et induire le décès par insuffisance cardiaque réfractaire.

Il faut noter que l'évaluation de la sévérité de l'insuffisance mitrale reste difficile et multiparamétrique. Ainsi il n'est pas rare que l'analyse d'une fuite de haut grade mette en défaut plusieurs critères de gravité. Alors, seule une évaluation globale par un praticien expérimenté



est à même de quantifier précisément le degré de sévérité, en y rattachant les anomalies structurales, hémodynamiques, cliniques et biologiques.

#### **E. Le traitement de l'insuffisance mitrale organique**

La présence d'une fuite mitrale grève considérablement le pronostic vital des patients et motive donc une prise en charge souvent lourde.

Le traitement de l'insuffisance mitrale organique dans ses formes sévères fait principalement appel à la chirurgie cardiaque, idéalement au moyen d'une plastie mais aussi, à défaut, par remplacement valvulaire prothétique. Les résultats de la chirurgie sont excellents et impactent la mortalité ainsi que la qualité de vie des patients opérés, avec un rapport bénéfice/risque largement favorable. (19)

Ainsi les Recommandations de l'*European Society of Cardiology* préconisent une chirurgie mitrale dès lors que celle-ci a fait la preuve de sa sévérité et de son retentissement, avec un fort niveau de recommandation (grade 1), parfois même en l'absence de symptomatologie clinique. (20) Malgré tout il s'agit d'une intervention non dénuée de risques et ne permettant donc pas de traiter la totalité des patients éligibles.

#### **F. Le traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle**

Le traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle est quant à lui sujet à débat.

Le rationnel selon lequel la correction de la fuite mitrale améliore nécessairement l'hémodynamique systémique est ici pris en défaut, et la chirurgie mitrale n'a pas fait la preuve de sa supériorité, qu'il s'agisse d'une plastie ou d'un remplacement valvulaire prothétique. (21–23)

La prise en charge de la cardiopathie sous-jacente, en cause dans la genèse de l'IM, reste l'approche privilégiée et fait appel aux traitements médicamenteux luttant contre le remodelage négatif ventriculaire gauche, classiquement employés dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (24–26). En fonction du contexte les mesures interventionnelles non spécifiques de l'IM sont également fondamentales, et font appel à la resynchronisation biventriculaire (27) ou encore à la revascularisation coronaire (28). Toutes ces thérapeutiques s'intègrent dans le traitement « médical » de l'insuffisance mitrale, dans le sens où aucune mesure interventionnelle ne vise directement la valve.

Ces thérapies permettent une amélioration de l'IM via deux mécanismes complémentaires : premièrement en diminuant les forces de traction exercées sur les feuillets, via la réduction des volumes ventriculaires gauches et le repositionnement des piliers en position physiologique, plus à même de permettre la coaptation des feuillets mitraux ; deuxièmement en augmentant la force de fermeture des feuillets, via l'amélioration de la contractilité myocardique.

Il faut noter que dans le cas de la resynchronisation, il existe un premier niveau d'efficacité immédiat précédant l'amélioration structurelle, et secondaire à l'optimisation du timing de fermeture des 2 feuillets qui, devenant simultané, améliore d'emblée les forces de fermeture tout en diminuant les forces de traction. Dans une étude comparant chez 24 patients l'activation et la désactivation de la resynchronisation biventriculaire pendant l'échographie cardiaque, on observait une réduction immédiate de près de 50 % de la surface de l'orifice régurgitant. (29)

Le pronostic de l'IM secondaire traitée médicalement reste sombre, avec une mortalité à 2ans de 34 % dans l'étude MITRA-FR, et 46 % dans l'étude COAPT, ce qui incite malgré tout à envisager dès que possible une prise en charge ciblée sur l'IM elle-même. (30,31)

La revascularisation coronaire chirurgicale offre une opportunité intéressante de traiter l'IM dans un même temps opératoire. Ainsi la thérapie combinée de pontage et chirurgie mitrale bénéficie d'un fort niveau de recommandation de l'*European Society of Cardiology* (classe 1 ou 2a selon la FEVG) chez les patients présentant une IM sévère secondaire et devant bénéficier d'un pontage coronaire. (20) Même alors, plusieurs études et méta-analyses laissent entendre un bénéfice assez limité du geste mitral en association au pontage. (28,32)

Chez le patient ne présentant pas d'indication de revascularisation, un geste chirurgical visant exclusivement la correction de la fuite mitrale reste parfois envisageable, au cas par cas (classe 2b).

On peut se questionner sur les raisons de l'inefficacité de la chirurgie dans l'IM secondaire, même associée à la prise en charge intensive de la cardiopathie sous-jacente.

Premièrement le succès du geste est sous-optimal, puisque l'on note un taux de récurrence d'IM plus important en cas d'IM fonctionnelle qu'en cas d'IM organique. (33,34)

L'annuloplastie est un élément clé de cette correction chirurgicale, cependant une étude japonaise a démontré que la mise en place d'un anneau mitral bien que réduisant la surface annulaire et le tenting du feuillet antérieur, induisait dans le même temps une majoration de la

restriction du feuillet postérieur, à l'origine chez certains patients d'une récurrence d'IM significative. (35)

Par ailleurs, il est probable que la morbidité d'un geste cardiaque à cœur ouvert nécessitant entre-autre le recours à une circulation extra-corporelle, participe à contrebalancer les effets positifs que l'on est en droit d'espérer de la chirurgie. (36,37)

Le Mitraclip, destiné aux patients fragiles, permet donc d'espérer une amélioration de la prise en charge de l'IM fonctionnelle en permettant la réduction de la fuite, tout en exposant le patient à moins de complications opératoires, précoces comme tardives.

### **G. Le Mitraclip – généralités**

La morbidité de la chirurgie cardiaque étant un frein significatif à sa réalisation, elle est inaccessible à une partie des patients présentant une indication de correction d'IM.

Selon une étude menée sur près de 400 patients présentant une IM sévère symptomatique, la moitié (49%) se voyaient récusés de l'option chirurgicale, principalement du fait de leur âge, de leur dysfonction systolique ou de leurs comorbidités. (38) De fait, une nouvelle approche était nécessaire.

L'évolution des techniques interventionnelles a permis de proposer, à partir de 2008, une nouvelle modalité de fermeture percutanée de l'orifice régurgitant, le Mitraclip (Abbott). Cette méthode est dérivée de la chirurgie d'Alfieri qui consiste en une suture bord à bord des berges des feuillets mitraux, permettant de corriger les prolapsus mitraux.

La procédure d'implantation du Mitraclip consiste en un clip biocompatible que l'on introduit dans l'oreillette droite par voie veineuse fémorale, sous anesthésie générale et héparinothérapie, puis que l'on positionne après ponction transseptale guidée par fluoroscopie et ETO, au niveau de la valve mitrale.

La ponction transseptale se doit d'être postérieure afin de permettre une courbure aisée du guide sur lequel est serti le clip. Ce dernier est ensuite positionné entre les deux feuillets mitraux au niveau de l'orifice régurgitant, et arrimé aux berges.

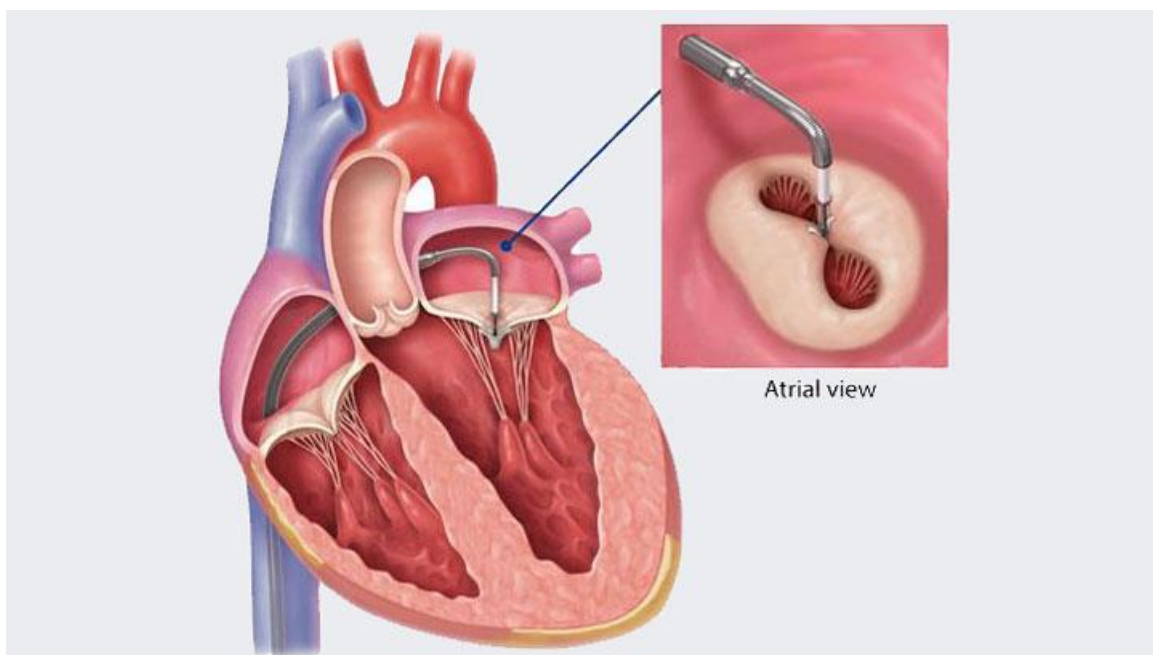
La fermeture du système est réversible pour autoriser un repositionnement du clip. Le largage est soumis à une réduction satisfaisante de la fuite associée à l'absence d'induction d'un rétrécissement mitral iatrogène, évaluées par ETO.

En cas de persistance d'une fuite résiduelle significative malgré positionnement optimal du clip, un second voir un 3ème clip peuvent également être positionnés.

Deux différents clips sont à ce jour disponibles : les NTR qui permettent une coaptation des valvules sur 6mm, correspondant à la surface de coaptation minimale permettant une étanchéité correcte de la valve mitrale, et les XTR permettant une coaptation sur 9mm.

L'héparinothérapie est régulièrement contrôlée par mesure de l'ACT, avec un objectif situé entre 300 et 350 secondes, ceci dès l'introduction du guide dans l'oreillette gauche par voie transseptale.

C'est une procédure bien tolérée, d'une durée moyenne d'une à deux heures, nécessitant la collaboration étroite d'un Cardiologue interventionnel ou d'un Chirurgien cardiaque, d'un Échographiste et d'un Anesthésiste. Son taux de succès est supérieur à 95 %.



**Figure 3. Procédure d'implantation du Mitraclip (Abbott)**

*Dr Guillaume LEURENT, CHU de Rennes, Cardiologie Online*

Avant l'intervention, une évaluation échographique précise de la faisabilité du geste est indispensable. Des critères anatomiques idéaux ont été validés par l'étude EVEREST et comprennent, en sus des paramètres échographiques de routine :

- En cas d'IM primaire : un mécanisme spécifique par prolapsus, de profondeur modérée (< 10 mm), peu large (< 15 mm) et idéalement situé dans la zone centrale (A2 ou P2) ;
- En cas d'IM secondaire : une déformation valvulaire modérée avec persistance d'une coaptation > 2 mm et d'une hauteur de tenting < 11 mm. Le jet est au mieux central en A2-P2.

La technique est contre-indiquée ou non faisable s'il existe des calcifications annulaires ou valvulaires, notamment dans la zone de capture des feuillets, une surface mitrale insuffisante

(< 4 cm2), un large défaut de coaptation ou des feuillets valvulaires trop courts ou trop restrictifs (longueur de la partie mobile du feuillet postérieur < 10 mm), des prolapsus complexes ou une contre-indication à la ponction transseptale.

Les résultats de la procédure à moyen terme sont désormais connus, notamment grâce aux résultats à 5ans de l'étude EVEREST 2 publiée en 2015. Il s'agit d'une étude Américaine qui comparait le Mitraclip à la chirurgie chez 210 patients présentant une IM sévère à haut risque chirurgical, dont près de 75 % d'IM organiques.

Les données récoltées confirment l'efficacité et la sécurité de la procédure. Ainsi, en post-opératoire précoce (< 30jours), on observait un haut taux de succès avec 85,8 % des patients présentant une IM au plus grade 2. (39)

A 5ans, on notait moins de 1 % de sténose mitrale, seulement 2,5 % de détachement partiel de clip (1 feuillet) et l'absence d'embolisation.

Le taux de récurrence d'IM sévère était significativement supérieur dans le bras Mitraclip (18,8 % contre 2,5 % dans le bras chirurgie), impliquant un taux de réintervention nécessairement supérieur (27,9 contre 8,9% respectivement,  $p = 0,003$ ).

L'amélioration des volumes ventriculaires était significativement meilleure dans le bras chirurgie bien qu'on ne retrouve pas de différence lors de l'estimation de la FEVG.

Malgré tout, le taux de mortalité n'était pas significativement différent dans les 2 bras (20,8 % dans le bras Mitraclip contre 26,8 % dans le bras chirurgie,  $p = 0,36$ ) et l'amélioration fonctionnelle était également similaire avec des chiffres comparables de patients en classe NYHA 1 ou 2 (91,4 % contre 97,5 % respectivement,  $p = 0,19$ ). (40)

En décembre 2016, le Mitraclip a obtenu son inscription sur liste des prestations remboursables en France. Il trouve alors sa place selon les Recommandations ESC dans l'IM organique par prolapsus chez les patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle, avec un niveau de Recommandation grade 2b C.

#### **H. Le Mitraclip dans l'IM fonctionnelle**

Le Mitraclip est également présent dans les Recommandations actuelles concernant le traitement de l'IM secondaire, présenté comme une alternative thérapeutique de dernier recours, et ne bénéficiant que d'un faible niveau de preuve (grade 2b C). Il est ainsi réservé aux patients ayant une IM sévère sans indication de revascularisation pouvant justifier d'une chirurgie

combinée, et présentant de surcroît un risque opératoire élevé. Cependant, contrairement à d'autres pays où elle représente la principale indication du procédé, l'utilisation du Mitraclip dans le cadre de l'IM fonctionnelle, n'est pas remboursée en France.

L'impact du Mitraclip, plus particulièrement dans l'IM secondaire, a été évalué par 3 principales études : ACCESS-EU, MITRA-FR et COAPT.

**ACCESS-EU** publiée en 2013 est une étude Européenne observationnelle prospective multicentrique, évaluant les résultats suivant l'implantation d'un Mitraclip en situation de vie réelle. La cohorte portait sur 567 patients comprenant 77 % d'insuffisance mitrale sévère secondaire (dont 53 % avec FEVG < 40%). Ces patients étaient significativement plus sévères que dans l'étude EVEREST 2 dans laquelle les sujets devaient pouvoir être indifféremment randomisés entre le bras Mitraclip et le bras chirurgie, et qui incluait majoritairement des IM organiques.

Cette étude confirme la sécurité et l'efficacité du Mitraclip, avec 78,5 % des patients conservant une fuite non sévère à 12mois dans le sous-groupe IM fonctionnelle, et une amélioration des différents paramètres de qualité de vie à 12 mois. (41)

**MITRA-FR** publiée en 2018 est une étude Française multicentrique randomisée regroupant 304 patients présentant une IM fonctionnelle sévère selon les critères Européens (SOR moyenne à 31mm<sup>2</sup>) avec dysfonction systolique VG (FEVG moyenne à 33,1%), récusés de prise en charge chirurgicale. Elle visait à comparer l'efficacité du Mitraclip couplé au traitement médical, contre traitement médical seul. Il faut noter que le traitement médical incluait également le recours à la resynchronisation biventriculaire et la revascularisation coronaire, en accord avec le traitement habituel de l'insuffisance cardiaque systolique. Le critère de jugement principal était un paramètre composite couplant mortalité toutes causes et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

A un an de suivi, on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes pour ce critère de jugement, avec 54,6 % d'événements dans le groupe interventionnel et 51,3 % dans le groupe traitement médical seul (p = 0,53).

Cette absence de significativité se retrouvait tant dans le taux de décès (respectivement 24,3 % et 22,4%), que dans le taux de décompensations cardiaques (48,7 % contre 47,4%), et persistait lors du suivi à 2ans. (31,42)

**COAPT** publiée également en 2018 peu après MITRA-FR a cependant mis en évidence une réalité toute autre. C'est une étude Nord-Américaine multicentrique randomisée concernant 614 patients présentant une IM moyenne ou sévère, selon les critères Américains cette fois-ci (SOR moyenne à 41mm<sup>2</sup>), avec dysfonction VG (FEVG moyenne 31,3 %) et récusés de prise en charge chirurgicale. Son but était également d'évaluer l'efficacité du Mitraclip associé au traitement médical, en opposition au traitement médical seul (incluant là-aussi la resynchronisation et la revascularisation). Le critère de jugement principal était cependant un paramètre unique correspondant au nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

A deux ans de suivi, le résultat était spectaculaire concernant le critère de jugement principal, avec 35,8 % d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans le bras Mitraclip contre 67,9 % dans le bras traitement médical (hazard ratio ajusté à 0,55,  $p < 0,001$ ).

Le critère secondaire évaluant la mortalité toutes causes était également largement en faveur du Mitraclip avec seulement 29,1 % de décès contre 46,1 % (hazard ratio ajusté à 0,65,  $p < 0,001$ ). Les autres critères secondaires étaient également positifs avec une amélioration de la qualité de vie et des paramètres échocardiographiques.

On notait également un excellent taux de succès de la procédure (98%), avec un très faible taux de complications liées au matériel (3,4%).(30) Ces résultats étaient plus que validés lors du suivi à 3ans, qui objectivait un bénéfice encore plus franc en faveur du Mitraclip, concordant avec une amélioration solide et durable de la cardiopathie sous-jacente, en plus de la réduction de la fuite. (43)

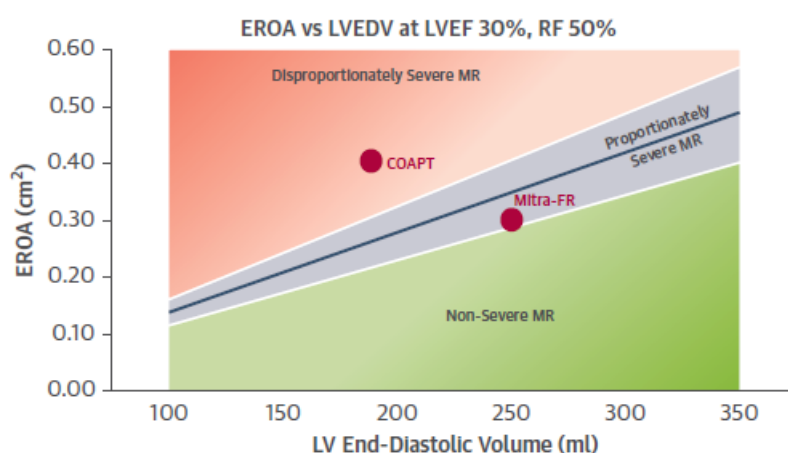
Les résultats contradictoires entre MITRA-FR et COAPT ont fait l'objet de nombreuses publications afin de faire ressortir les éléments à même de prédire une bonne réponse à l'implantation du Mitraclip.

On note que le traitement médical était mieux conduit dans COAPT, qui nécessitait pour inclusion que le traitement médicamenteux soit porté à dose maximale, ce que n'exigeait pas MITRA-FR. Certains patients de l'étude Française auraient potentiellement pu voir leur IM améliorée par un traitement médical plus poussé, n'étant alors pas de bons candidats pour le clip.

Le résultat de la procédure était également légèrement meilleur et plus pérenne dans COAPT (5 % d'IM grade 3-4 à un an contre 17 %), notamment du fait d'une stratégie plus agressive avec un plus grand nombre de clips implantés dans COAPT.

Enfin les paramètres échographiques n'étaient pas les mêmes dans les deux études (IM environ 30 % plus sévères, pour un degré de dilatation VG 30 % inférieur dans l'étude Américaine)

faisant émerger le concept d'insuffisance mitrale disproportionnée. Grayburn et al. ont proposé des abaques de SOR attendue pour un volume VG donné, et ont pu déterminer une catégorie de patients pour lesquels la fuite mitrale observée était plus sévère que ne le voudrait la cardiopathie sous-jacente. Ces patients bénéficieraient logiquement d'un geste visant à traiter leur valvulopathie mitrale dont l'évolution serait en partie autonome, tandis que les patients dont l'IM n'est que le reflet de la dilatation VG ne tireraient parti que du traitement de la cardiopathie causale. (44)



**Figure 4. Relation entre la surface d'orifice régurgitant et le volume télédiastolique du ventricule gauche, illustrant en rouge les IM sévère disproportionnées, en gris les IM sévères proportionnées, et en vert les IM non sévères.**

*Grayburn et al. 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(2):353-62*

En pratique, il est nécessaire de mener de nouvelles études afin de valider ou infirmer les différentes approches du traitement percutané par clip de la fuite mitrale secondaire sévère. Notre travail a porté sur l'expérience Bordelaise de l'implantation de Mitraclip selon le terrain d'IM fonctionnelle en contexte de dysfonction VG ( $FEVG \leq 40\%$ ) ou d'IM organique, de février 2017 à mai 2019.

L'objectif était d'évaluer pour l'IM fonctionnelle avec dysfonction VG, l'efficacité et la sécurité du clip en situation réelle, ainsi que les déterminants associés à la survenue d'évènements cliniques per ou post-opératoires.

Nous avons comparé ces résultats à ceux obtenus dans l'IM organique avec FEVG préservée, qui représente aujourd'hui la seule indication validée d'implantation de Mitraclip en France.



# **Matériel et méthode**

---

## **A. La population d'étude**

La population d'étude a été extraite de la cohorte exhaustive de patients consécutifs ayant bénéficié d'un Mitraclip au CHU de Bordeaux entre janvier 2017 et mai 2019.

Ces patients devaient tous présenter une insuffisance mitrale sévère, définie par une IM de grade 3 à 4. L'appréciation globale du degré de la fuite était à la discrétion des experts en échographie, et se conformait aux seuils proposés dans les Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie en 2017 (20) à l'instar de l'étude Française MITRA-FR. Les seuils de sévérité retenus pour l'IM fonctionnelle étaient moins restrictifs que ceux de l'IM organique, et correspondaient à une surface de l'orifice régurgitant (SOR)  $> 20\text{mm}^2$  et/ou à un volume régurgitant (VR)  $> 30\text{ml}$ . Les seuils retenus pour définir l'insuffisance organique sévère étaient également issus des Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, c'est à dire une surface d'orifice régurgitant  $> 40\text{mm}^2$  et un volume régurgitant  $> 60\text{ml}$ .

Notre population d'insuffisances mitrales secondaires sévères relevait soit d'un mécanisme fonctionnel pur sans lésion valvulaire, soit d'un mécanisme mixte avec participation fonctionnelle. Cette mécanique fonctionnelle, exclusive ou partielle, pouvait être d'origines multiples, mais devait systématiquement correspondre, ou être associée, à une dysfonction ventriculaire gauche significative (FEVG inférieure ou égale à 40%).

Notre population d'insuffisances mitrales organiques sévères devait présenter une lésion de l'appareil valvulaire ou sous-valvulaire, non exclusivement représentée par un prolapsus, et présenter une fonction systolique VG strictement supérieure à 40%.

Tous les patients devaient par ailleurs présenter des symptômes d'insuffisance cardiaque, avec dyspnée stade 2 à 4 de la classification NYHA et bénéficier d'un traitement médical optimal. L'indication d'implantation de Mitraclip était posée par une *heart team* et concernait des patients stables comme des patients décompensés pouvant nécessiter une prise

en charge en extrême urgence, afin d'augmenter la puissance de notre étude et de représenter les conditions réelles de l'implantation de Mitraclip dans notre centre.

Les patients devaient être âgés de plus de 18ans et avoir accepté de participer au registre national Mitragister. Le Mitraclip était réalisé *off label* car ne bénéficiant pas de l'AMM dans le contexte d'insuffisance mitrale fonctionnelle avec dysfonction VG.

Les patients étaient exclus si :

- ils bénéficiaient de procédures combinées telles que l'association d'une implantation de Mitraclip et de Triclip, ou encore l'association d'une implantation de Mitraclip et d'un TAVI.
- ils présentaient une IM secondaire sans dysfonction VG significative (FEVG > 40 %).

### **B. La méthode de recueil**

Notre étude était un travail observationnel, rétrospectif et monocentrique réalisé sur le site de l'Hôpital Haut Lévêque du CHU de Bordeaux, entre janvier 2017 et mai 2019.

Les données pré-opératoires, per-opératoires et post-opératoires précoces ont été recueillies rétrospectivement auprès du centre implanteur. Il en allait de même pour les données de suivi au long cours chez les patients ayant maintenu tout ou partie de leur suivi au CHU après l'intervention.

Pour les patients ayant effectué un suivi auprès de leur praticien habituel après l'intervention, les données étaient récupérées auprès des Cardiologues traitants. Les patients recevaient deux mois avant la date anniversaire de leur intervention une invitation à consulter leur praticien ainsi qu'un formulaire à faire remplir par ce dernier. En l'absence de réponse, une relance téléphonique était alors réalisée.

Concernant les patients présentant une IM fonctionnelle avec dysfonction VG, le recueil du devenir à distance du clip à fait l'objet d'une analyse échelonnée. Les patients se présentant en consultation à des moments relativement variables, les paramètres recueillis ont été classés en 3 périodes : le post-opératoire proche correspondant à la consultation survenant un à deux mois après l'intervention ; le post-opératoire moyen correspondant à la consultation ayant lieu entre 3 et 6 mois après l'intervention ; le post-opératoire tardif correspondant à la consultation anniversaire de l'intervention, entre 10 et 15mois après le geste. Concernant les patients ayant bénéficié d'un Mitraclip sur IM organique, le recueil du devenir au long cours a fait l'objet d'un

recueil focalisé sur la période post-opératoire tardive, correspond à la consultation anniversaire du clip.

Les éléments paracliniques ont été obtenus directement par relecture des comptes-rendus opératoires et des comptes-rendus d'échographie quand cela était possible. Quand ça ne l'était pas, les données étaient obtenues via les comptes-rendus de consultation.

### **C. Les éléments recueillis**

#### ***a. Le terrain sous-jacent***

Nous avons recueilli pour chaque patient les principales comorbidités cardiaques, vasculaires, respiratoires et rénales pouvant impacter le pronostic vital afin de restituer le risque opératoire, notamment au moyen du calcul de l'Euroscore 2. Ce dernier, associé à une évaluation globale de la fragilité du patient par une *heart team*, justifiait le recours à une intervention percutanée en lieu et place d'une chirurgie conventionnelle.

Dans le cadre de l'IM fonctionnelle, nous avons évalué la nature de la cardiopathie en cause dans la genèse de l'insuffisance mitrale, ainsi que les thérapeutiques mises en place pour traiter la dysfonction VG. Effectivement l'indication de Mitraclip ne pouvait être envisagée qu'en cas de mauvaise évolution sous traitement jugé optimal de l'insuffisance cardiaque. Le choix des molécules, les posologies des traitements, la nécessité de revascularisation ou de resynchronisation biventriculaire étaient jugés satisfaisants par la *heart team* ayant validé la stratégie complémentaire de traitement de l'insuffisance cardiaque par Mitraclip.

En accord avec les publications récentes visant à concilier les résultats des études COAPT et MITRA-FR, nous avons également évalué selon le diagramme présenté par *Grayburn et al.* le caractère disproportionné des IM fonctionnelles au regard de la dilatation ventriculaire gauche. (44)

### ***b. Le critère de jugement principal***

Nous posions l'hypothèse qu'à l'instar du Mitraclip implanté en contexte d'insuffisance mitrale sévère organique avec FEVG conservée, la fermeture percutanée par clip de l'insuffisance mitrale sévère fonctionnelle en contexte de dysfonction VG était une procédure efficace apportant un bénéfice clinique aux patients.

Notre critère de jugement principal était un critère composite évaluant chez chaque patient la survenue d'un décès toutes causes, ou en cas de survie, l'occurrence d'au moins une hospitalisation pour décompensation cardiaque, dans l'année suivant l'implantation du Mitraclip.

### ***c. Les critères de jugement secondaires***

Nous avons recherché les paramètres pronostiques pouvant prédire la survenue du critère de jugement principal composite ou de décès.

Nous avons également évalué les autres critères reflétant les effets au long cours de la fermeture de l'IM par Mitraclip. Ainsi nous avons retenu :

- l'évolution de la sévérité de la dyspnée et donc de la qualité de vie au quotidien, cotée selon la classification NYHA. La dyspnée était reconnue de bas grade quand elle était strictement inférieure à 3.

- l'évolution du diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG), attendu qu'il est le reflet du remodelage myocardique négatif induit au moins en partie par la surcharge volémique gauche. Dans le cadre de l'IM fonctionnelle le DTDVG est également le reflet de la sévérité de la cardiopathie sous-jacente. Le DTDVG en échographie transthoracique a une meilleure reproductibilité que la mesure du volume télédiastolique, aussi nous l'avons utilisé comme approximation de ce dernier.

Nous posions l'hypothèse que la réduction de l'IM permettrait donc une amélioration des volumes ventriculaires gauches par diminution de l'excès de pré-charge ventriculaire gauche ainsi que, dans le cas des IM fonctionnelles, par remodelage positif après diminution des stimuli neuro-hormonaux impliqués dans l'insuffisance cardiaque chronique.

- l'évolution de la FEVG, qui présente les mêmes intérêts que l'évaluation du DTDVG, bien que son appréciation soit très difficile en présence d'une IM importante. Une diminution initiale de FEVG était attendue après implantation des clips, révélant la fonction systolique réelle du ventricule gauche après suppression de sa décharge par l'IM. Cependant l'amélioration des paramètres hémodynamiques à moyen ou long terme pouvait laisser supposer une amélioration à distance de l'intervention.

- l'évolution des PAPS, dont l'élévation atteste l'incapacité de la pompe myocardique à fournir un débit suffisant pour prévenir la congestion pulmonaire. Les PAPS étaient considérées élevées à partir de 35mmHg, après évaluation échographique du gradient OD-VD et de la pression dans l'oreillette droite estimée par l'analyse de la veine cave inférieure.

L'efficacité technique de la procédure a également fait l'objet d'une évaluation. Nous avons retenu deux critères afin de modéliser ce paramètre :

- le succès de l'implantation du clip, qui était retenu en l'absence de décès ou de conversion chirurgicale durant l'hospitalisation, si la prothèse était correctement arrimée aux 2 feuillets, si l'on objectivait une réduction de la sévérité de la fuite à un grade inférieur ou égal à 2/4 et en l'absence de majoration du gradient antérograde mitral au-delà de 6mmHg.

- l'évolution du degré de sévérité de la fuite mitrale au fil du temps, afin de mettre en évidence la pérennité des résultats. Ce critère permettait de rechercher une éventuelle tendance à la réaggravation vers l'IM sévère, ou tout au contraire une amélioration ultérieure secondaire à la modification progressive de l'architecture ventriculaire gauche. A l'instar du seuil retenu pour le succès technique, l'IM était dite de bas grade si strictement inférieure à 2,5/4.

La sécurité de la procédure a été évaluée par la survenue de décès et la recherche des complications hémodynamiques, hémorragiques, neurologiques, rénales, infectieuses et ischémiques post-opératoires, survenant pendant l'hospitalisation.

Les complications hémodynamiques correspondaient à la nécessité d'un support hémodynamique, les complications hémorragiques à la nécessité d'une transfusion ou d'un acte chirurgical hémostatique, les complications neurologiques à tout symptôme neurologique aigu, les complications rénales à toute élévation significative de créatinine au-delà des variations habituelles du patient, les complications infectieuses à tout syndrome septique même en

l'absence de foyer objectivé, et les complications ischémiques à toute souffrance d'organe secondaire à une obstruction vasculaire.

A distance, nous avons également évalué l'occurrence de décrochage, partiel ou non, de clip.

Enfin, nous avons comparé nos résultats à ceux obtenus chez les patients présentant une IM organique, qui représente la seule indication actuellement validée et remboursée, d'implantation de Mitraclip en France.

#### **d. Les analyses statistiques**

Les données catégorielles sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages.

Les données continues sont déclarées comme moyenne  $\pm$  écart-type (ET) pour les données normalement distribuées et comme médiane (intervalle interquartile, (IQR)) pour les données non distribuées normalement.

Les comparaisons utilisent le test du Chi 2 ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles et le test t de Student ou le test de Mann-Whitney-Wilcoxon, selon le cas, pour les variables continues.

Pour la comparaison de pourcentages appariés nous avons utilisés le test paramétrique de Mc Nemar ou le test non paramétrique de Mc Nemar exact selon le cas.

Pour la comparaison de moyennes appariées, nous avons utilisés un test de Student apparié ou un test non paramétrique de Wilcoxon selon le cas.

Une valeur de  $p < 0,05$  bilatérale a été considérée comme statistiquement significative. Une valeur de  $p < 0,08$  était considérée comme une tendance à la significativité.

Il a été réalisé une régression logistique permettant l'analyse univariée des facteurs associés avec l'*outcome* binaire.

Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel R, version 3.6.3 (R Project for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

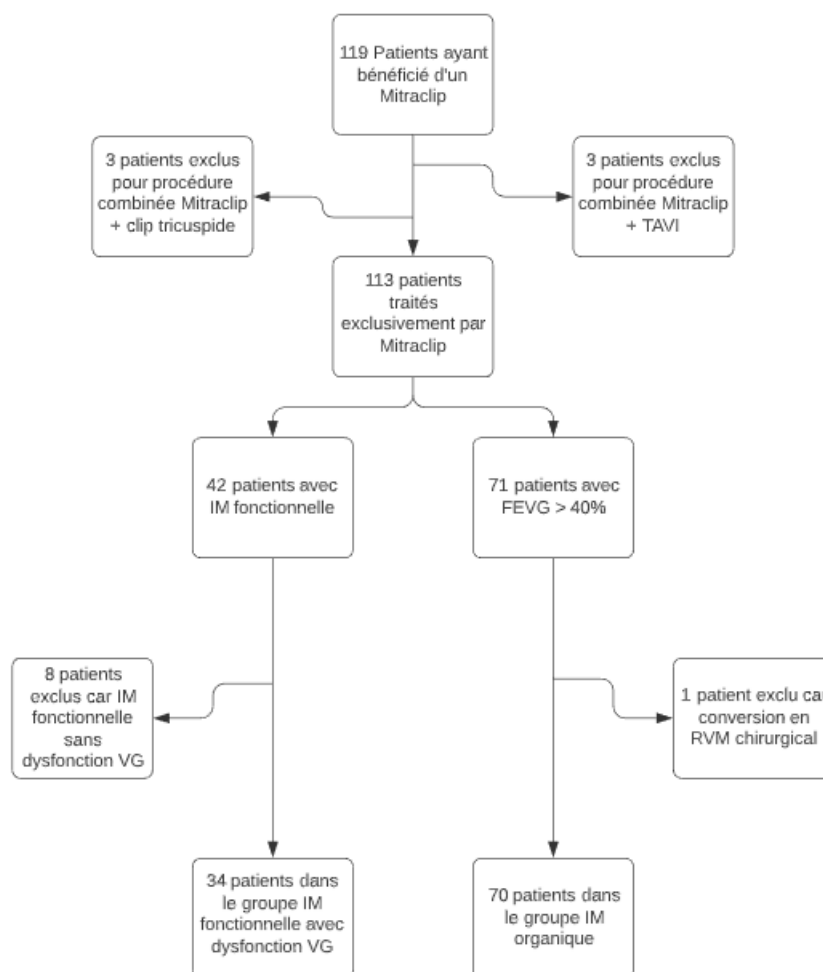
# **Résultats**

---

## **A. Sélection de la population d'étude**

Notre cohorte initiale comprenait tous les patients ayant bénéficié d'un Mitraclip à Bordeaux entre février 2017 et mai 2019. La population s'élevait à 119 patients. Nous avons exclu les patients qui ont bénéficié d'une procédure combinée, pouvant associer Mitraclip et TAVI (3 patients), ou encore Mitraclip et clip tricuspide (3 patients). Nous avons ensuite divisé les patients en deux groupes, les IM fonctionnelles (42 patients) et les IM organiques (71 patients). Parmi le groupe des IM fonctionnelles, 8 patients ont été exclus car présentaient une FEVG > 40%. Parmi le groupe IM organique ; 1 patient a été exclu de l'analyse d'efficacité clinique du clip, car ayant fait l'objet d'une conversion chirurgicale pour remplacement valvulaire mitral du fait d'une déchirure valvulaire. Il n'a cependant pas été exclu de l'analyse de l'efficacité technique et de la sécurité de la procédure, étant le reflet des difficultés inhérentes au geste.

L'effectif final inclus dans l'analyse d'efficacité clinique du Mitraclip s'élevait à 34 patients présentant une IM fonctionnelle avec FEVG inférieure ou égale à 40 %, et à 70 patients présentant une IM organique avec une FEVG > 40 %. L'effectif dans l'analyse du succès de la procédure et des complications s'élevait toujours à 34 patients dans la cohorte fonctionnelle à FEVG altérée, mais 71 patients dans la cohorte organique.



**Figure 5 : Diagramme de flux**

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; VG : ventricule gauche ; IM : Insuffisance mitrale ; TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation ; RVM : Remplacement Valvulaire Mitral

## **B. Caractéristiques de notre population**

### ***a. La population IM fonctionnelle avec dysfonction VG***

On retrouvait dans la population présentant une IM fonctionnelle avec dysfonction VG, une prédominance masculine, avec 64,7 % d'hommes.

L'âge lors du geste était relativement avancé, avec un âge moyen de 71,9ans.

Ces patients présentaient le plus souvent une cardiopathie ischémique, avec 61,8 % de coronaropathie, et la FEVG était très altérée, en moyenne à 31,7 %.



Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque était bien conduit, avec 85,3 % de patients sous bêta-bloquants, 58,8 % de patients sous IEC ou SARTAN, ainsi que 17,6 % de patients sous ENTRESTO, 52,9 % de patients sous antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, 11,8 % de patients sous PROCORALAN, et 35,3 % de patients bénéficiant d'une resynchronisation biventriculaire.

On retrouvait de nombreuses comorbidités aux premiers rangs desquelles la BPCO et l'AOMI (26,5 % des patients chacun), le diabète, le surpoids, la dyslipidémie et l'HTA (respectivement 32,4 %, 35,3 %, 47,1 % et 70,6 % des patients), la fibrillation atriale (61,8 % des patients), ou encore l'insuffisance rénale chronique (73,5 % des patients). Il existait également une proportion significative de patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral, de pontage aorto-coronaire ou encore de remplacement valvulaire aortique. Du fait de leurs comorbidités nécessitant des traitements anti-thrombotiques, nos patients présentaient un risque hémorragique certain, avec 38,2 % de sujets sous antiagrégant et 64,7 % sous anticoagulant.

La fragilité des patients était estimée dans sa globalité par une *heart team*. Cette dernière s'aidait notamment de scores, tel l'Euroscore 2, que l'on retrouvait élevé avec 58,8 % de patients présentant un score supérieur à 5, et une moyenne calculée à 8,24.

Cette population était particulièrement symptomatique, puisque 55,9 % des patients étaient très dyspnéiques, classés en stade 3 ou 4 de la classification NYHA, et que 79,4 % présentaient au moins un épisode de décompensation cardiaque dans l'année précédant le geste. Ainsi, une procédure sur cinq (20,6%) était effectuée en situation d'urgence.

L'insuffisance mitrale était sévère chez tous les patients, avec 14,7 % de patients au stade 3 et 85,3 % des patients au stade 4. La SOR moyenne était à 36,5mm<sup>2</sup> et le VR moyen était à 52,9ml. Parmi les 27 patients chez qui suffisamment de données étaient exploitables, on notait une forte proportion (79,3%) d'IM disproportionnées. Si l'on considérait 2 patients ayant une IM frontière, ce taux montait à 86,2 %. Une composante organique était acceptée dans notre définition d'IM fonctionnelle avec dysfonction VG. Ainsi 32,4 % des patients présentaient également des lésions valvulaires ou de l'appareil sous-valvulaire, correspondant principalement à une ballonnisation ou un prolapsus (90,9%).

L'association d'une cardiopathie sous-jacente sévère, couplée à la présence d'une fuite mitrale de haut grade entraînait un retentissement structurel et hémodynamique important. Le VG était très dilaté, avec un DTDVG moyen à 64,8mm et un VTDVG indexé moyen à 106,3ml/m<sup>2</sup>, assorti de pressions pulmonaires élevées chez 85,3 %, estimées en moyenne à 49,2mmHg.

#### ***b. En comparaison à la population IM organique***

La population ayant bénéficié d'un Mitraclip sur IM organique était significativement plus âgée (81ans contre 71,9ans,  $p < 0,001$ ) mais ne présentait pas de différence significative concernant le sexe.

Elle présentait significativement moins de comorbidités, avec entre autres 22,9 % de cardiopathies ischémiques ( $p < 0,001$ ), 10 % de diabétiques ( $p = 0,011$ ) et finalement un Euroscore 2 en moyenne à 4,55 ( $p = 0,014$ ).

Il n'y avait pas de différence concernant le degré de l'IM ( $p = 1$ ) et son retentissement sur les pressions pulmonaires ( $p = 0,21$ ), mais la FEVG était nettement meilleure (60 % contre 31,7 %,  $p < 0,001$ ), de même que le diamètre télédiastolique (53,2mm contre 64,8mm,  $p < 0,001$ ).

Cette population était moins symptomatique, avec 32,9 % contre 79,4 % ( $p < 0,001$ ) d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'année précédant le clip, bien que la dyspnée n'apparaisse pas significativement différente.

Ainsi les procédures étaient réalisées significativement plus souvent de façon élective plutôt qu'en urgence ( $p = 0,037$ ), avec une durée de séjour plus courte (7,86 contre 14 jours,  $p = 0,02$ ).

|                                 | Cohorte totale<br>N=104 | IM organique<br>N=70 | IM fonctionnelle<br>N=34 | p                | N   |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|------------------|-----|
| Sexe masculin                   | 63 (60.6%)              | 41 (58.6%)           | 22 (64.7%)               | 0.699            | 104 |
| <b>Age</b>                      | 78.1 (10%)              | 81.0 (8.5%)          | 71.9 (10.2%)             | <b>&lt;0.001</b> | 104 |
| IMC moyen                       | 24.5 (5.5%)             | 24.8 (6%)            | 23.8 (4.3%)              | 0.344            | 103 |
| IMC > 25                        | 30 (28.8%)              | 18 (25.7%)           | 12 (35.3%)               | 0.435            | 104 |
| HTA                             | 77 (74.0%)              | 53 (75.7%)           | 24 (70.6%)               | 0.748            | 104 |
| Dyslipidémie                    | 40 (38.5%)              | 24 (34.3%)           | 16 (47.1%)               | 0.298            | 104 |
| <b>Diabète</b>                  | 18 (17.3%)              | 7 (10.0%)            | 11 (32.4%)               | <b>0.011</b>     | 104 |
| <b>PMK / DAI</b>                | 24 (23.1%)              | 7 (10.0%)            | 17 (50.0%)               | <b>&lt;0.001</b> | 104 |
| <b>CMI</b>                      | 37 (35.6%)              | 16 (22.9%)           | 21 (61.8%)               | <b>&lt;0.001</b> | 104 |
| Pontage coronaire               | 12 (11.5%)              | 6 (8.6%)             | 6 (17.6%)                | 0.200            | 104 |
| RVAo                            | 15 (14.4%)              | 10 (14.3%)           | 5 (14.7%)                | 1.000            | 104 |
| FA                              | 54 (51.9%)              | 33 (47.1%)           | 21 (61.8%)               | 0.234            | 104 |
| AOMI                            | 23 (22.1%)              | 14 (20.0%)           | 9 (26.5%)                | 0.621            | 104 |
| AVC                             | 14 (13.5%)              | 9 (12.9%)            | 5 (14.7%)                | 0.769            | 104 |
| BPCO                            | 27 (26.0%)              | 18 (25.7%)           | 9 (26.5%)                | 1.000            | 104 |
| IRC                             | 66 (63.5%)              | 41 (58.6%)           | 25 (73.5%)               | 0.204            | 104 |
| Clairance moyenne               | 49.8 (22.4%)            | 52.1 (22.2%)         | 45.3 (22.2%)             | 0.153            | 101 |
| <b>Euroscore 2</b>              | 5.76 (5.8%)             | 4.55 (3.9%)          | 8.24 (7.9%)              | <b>0.014</b>     | 104 |
| Grade de l'IM                   |                         |                      |                          | 1.000            | 104 |
| 3                               | 15 (14.4%)              | 10 (14.3%)           | 5 (14.7%)                |                  |     |
| 4                               | 89 (85.6%)              | 60 (85.7%)           | 29 (85.3%)               |                  |     |
| <b>Composante organique</b>     | 81 (77.9%)              | 70 (100.0%)          | 11 (32.4%)               | <b>&lt;0.001</b> | 104 |
| <b>Prolapsus</b>                | 79 (76.0%)              | 69 (98.6%)           | 10 (29.4%)               | <b>&lt;0.001</b> | 104 |
| <b>FEVG</b>                     | 50.7 (15.6%)            | 60.0 (8.9%)          | 31.7 (6.1%)              | <b>&lt;0.001</b> | 103 |
| <b>DTDVG</b>                    | 57.1 (9.3%)             | 53.2 (6.8%)          | 64.8 (9%)                | <b>&lt;0.001</b> | 93  |
| PAPS                            | 51.8 (16.1%)            | 53.2 (17.1%)         | 49.2 (13.7%)             | 0.210            | 95  |
| Dyspnée / NYHA                  |                         |                      |                          | 0.106            | 104 |
| 1                               | 1 (1.0%)                | 1 (1.4%)             | 0 (0.0%)                 |                  |     |
| 2                               | 55 (52.9%)              | 40 (57.1%)           | 15 (44.1%)               |                  |     |
| 3                               | 39 (39.4%)              | 26 (37.1%)           | 13 (44.1%)               |                  |     |
| 4                               | 7 (6.6%)                | 3 (4.4%)             | 4 (11.8%)                |                  |     |
| NYHA < 3                        | 56 (53.8%)              | 41 (58.6%)           | 15 (44.1%)               | 0.239            | 104 |
| <b>Décompensation cardiaque</b> | 50 (48.1%)              | 23 (32.9%)           | 27 (79.4%)               | <b>&lt;0.001</b> | 104 |
| VTDVG                           | NA                      | NA                   | 182.6                    |                  | 29  |
| VTDVG indexé                    | NA                      | NA                   | 106.3                    |                  | 29  |
| BNP                             | NA                      | NA                   | 1239                     |                  | 32  |

**Table 1. Caractéristiques de base et comparaison des cohortes d'insuffisance mitrale organique et fonctionnelle.**

IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; PMK / DAI : pacemaker / défibrillateur ; CMI : cardiopathie ischémique ; RVAo : remplacement valvulaire aortique ; FA : fibrillation atriale ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IM : insuffisance mitrale ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; NYHA : New York Heart Association ; VTDVG : Volume télédiastolique ventriculaire gauche ; BNP : Brain Natriurétique Peptide

### **C. Le critère de jugement principal et ses composantes**

#### ***a. La population IM fonctionnelle avec dysfonction VG***

Le critère de jugement principal était une combinaison évaluant la survenue de décès toutes causes ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à un an de l'implantation. Au cours des 12 mois de suivi, 53,1 % des patients (17 sur 32) ont présenté au moins un évènement du critère de jugement principal.

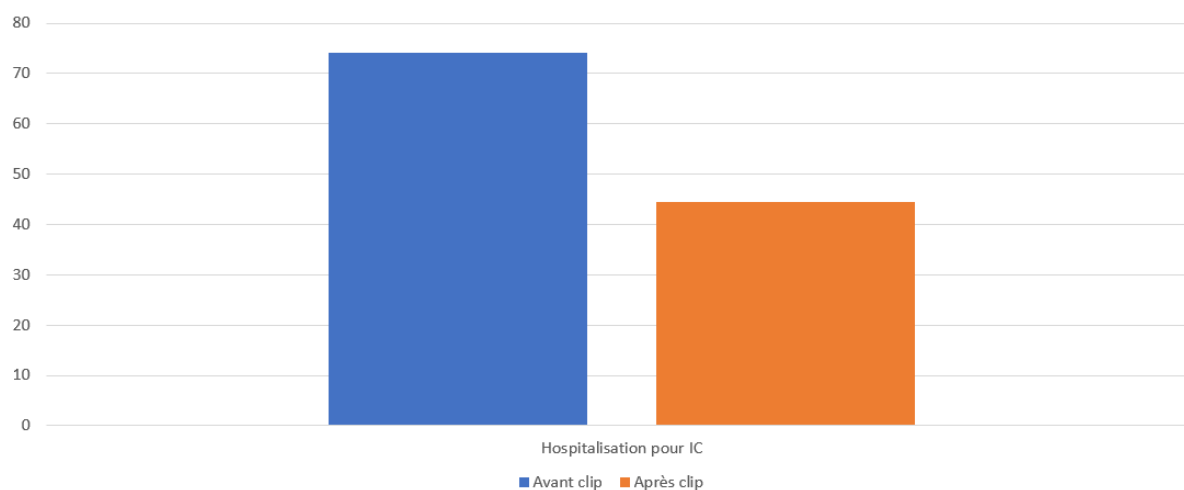
Deux patients présentaient des données manquantes à 1 an concernant la survenue d'une décompensation cardiaque et n'ont pas pu être inclus dans l'analyse du critère de jugement principal, mais les données intermédiaires ne retrouvaient pas de décompensation durant le premier mois pour l'un d'eux, et pendant les 6 premiers mois pour le deuxième.

Les données concernant le décès toutes causes à un an étaient toutes disponibles.

Si l'on se réfère plus spécifiquement à l'évaluation des décès, 10 sujets sur 34 (29,4 % de la cohorte totale) sont décédés à un an, avec un délai moyen de 17,5 semaines.

Ces décès étaient tous secondaires à une insuffisance cardiaque réfractaire survenant en contextes divers.

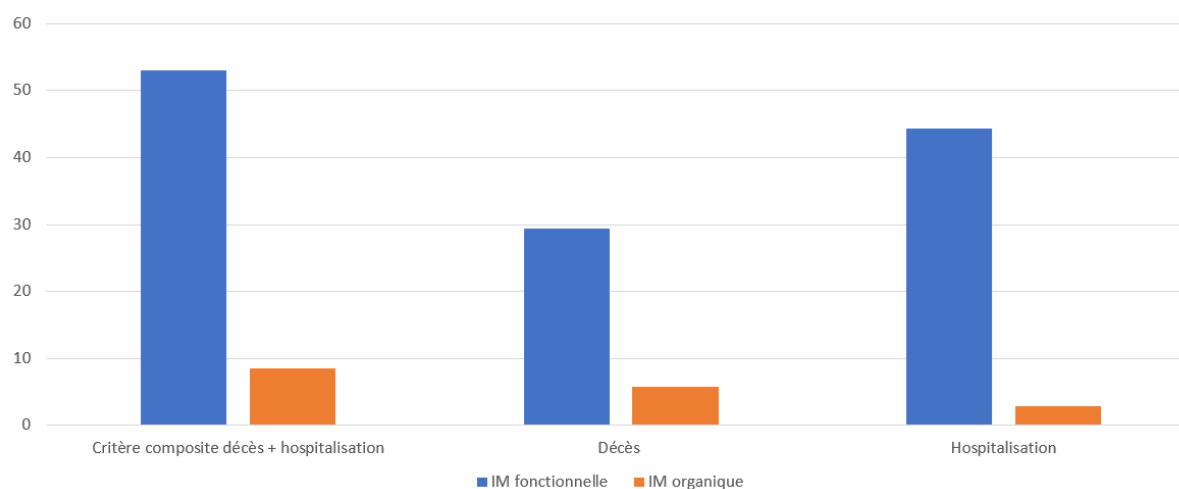
Si l'on considère uniquement les hospitalisations pour décompensation cardiaque non létale, 44,4 % des patients (12 sur 27) ont présenté un épisode, contre 74,1 % (20 sur 27) avant clip. Cela correspondait à une diminution significative du nombre de patients ayant nécessité au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque sur une période d'un an ( $p = 0,021$ ). Vingt-sept patients ont pu être inclus dans l'analyse car ayant complété leur suivi à un an post-clip ou ayant présenté une décompensation cardiaque lors d'un épisode distinct précédant leur décès. Deux patients ont été exclus du fait de données manquantes sur la survenue d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et cinq patients du fait d'un décès d'emblée, sans décompensation cardiaque non létale dans l'intervalle après clip. Parmi ces cinq patients, trois étaient décédés d'emblée durant l'hospitalisation pour implantation du clip.



**Figure 6. Taux d'hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque avant clip et à 1an post-clip dans la population IM fonctionnelle avec dysfonction VG**

***b. En comparaison à la population IM organique***

Le bras IM organique présentait significativement moins d'évènements combinés alliant décès toutes causes et hospitalisations pour insuffisance cardiaque à un an de l'implantation (8,57 % contre 53,1 %,  $p < 0,001$ ). Cela se retrouvait tant dans le taux de décès (5,71 % contre 29,4 %,  $p = 0,002$ ) que dans le nombre de patients nécessitant au moins une hospitalisation pour décompensation cardiaque (2,86 % contre 44,4 %,  $p < 0,001$ ). Par ailleurs le Mitraclip implanté en contexte d'IM organique diminuait significativement la proportion de patients présentant au moins une décompensation par an ( $p < 0,001$ ).



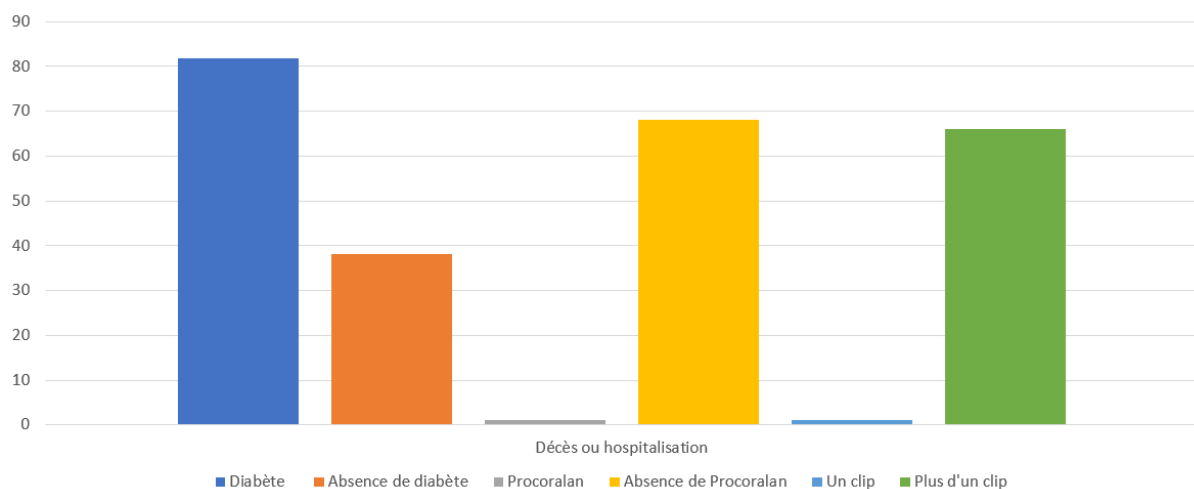
**Figure 7. Taux de survenue du critère de jugement principal et de ses composantes, dans la population IM fonctionnelle associée à une dysfonction ventriculaire gauche, et IM organique**

## **D. Les critères de jugement secondaires**

### ***a. Les paramètres pronostiques***

Si l'on considère parmi les IM fonctionnelles avec dysfonction VG les différences entre les patients présentant au moins un des événements du critère de jugement principal composite et les patients indemnes, deux paramètres se révélaient significativement différents avant même l'implantation du clip : la présence d'un diabète et la prise de PROCORALAN. En effet nous retrouvions significativement plus de diabétiques parmi les patients expérimentant un événement (52,9 % contre 13,3 %,  $p = 0,048$ ), et 81,8 % des diabétiques ont présenté un événement, contre 38,1 % des non diabétiques. Concernant le PROCORALAN, 4 patients dans notre cohorte d'IM fonctionnelles avec dysfonction VG étaient sous traitement, et aucun d'entre eux n'a présenté d'évènement ( $p = 0,038$ )

Le nombre de clip implantés variait également de façon significative selon les deux groupes ( $p = 0,011$ ) puisque le groupe indemne d'évènements avait nécessité moins de clips. Les patients ayant bénéficié d'un unique clip n'ont présenté aucun événement à un an, mais chez les patients ayant nécessité plus d'un clip, deux patients sur trois ont présenté un événement (65,2 % pour 2 clips et 66,7 % pour 3 clips).



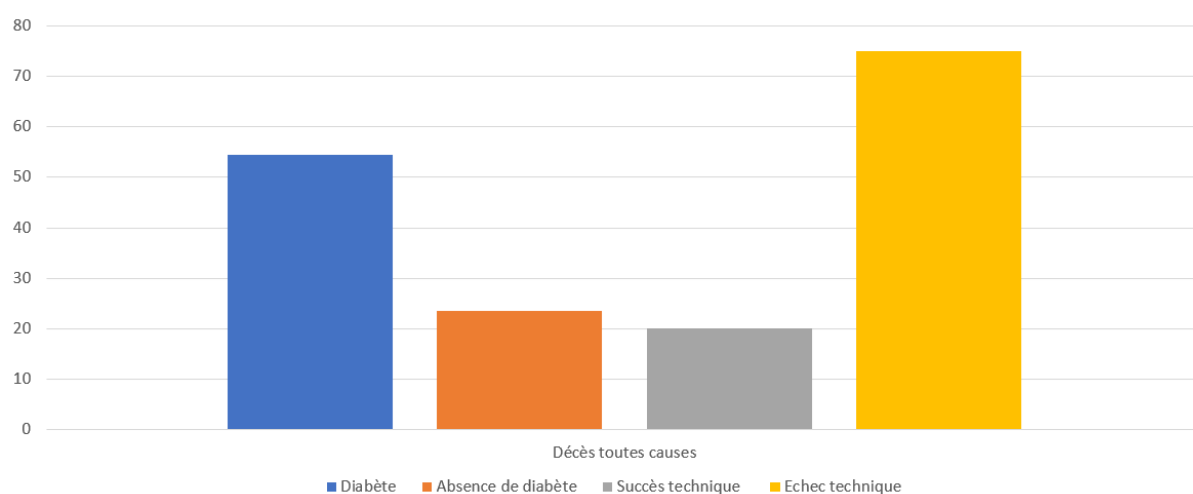
**Figure 8. Taux de survenue du critère de jugement principal selon la présence d'un diabète, la prise de PROCORALAN et le nombre de clip, dans la population IM fonctionnelle avec dysfonction VG ( $p < 0.005$ ).**

Ensuite, si l'on individualise les seuls patients décédés durant le suivi, le diabète restait un paramètre significativement différent dans les 2 bras ( $p = 0,045$ ). On le retrouvait chez 60 % des patients décédés, mais chez seulement 20,8 % des survivants.

La prise de PROCORALAN, elle, n'apparaissait plus significativement différente.

En revanche d'autres marqueurs émergeaient :

- Le succès technique de la procédure, significativement plus présent chez les patients ne présentant pas d'évènement (87,5 % contre 40 %,  $p = 0,009$ ), apparaissant donc protecteur.
- Les patients artéritiques, présentant une infection ou une ischémie de membre post-procédure, étaient surreprésentés dans le groupe de patients décédés à un an, même si nous n'atteignons pas ici le seuil strict de significativité (respectivement  $p = 0,085$ ,  $p = 0,067$  et  $p = 0,080$ ).

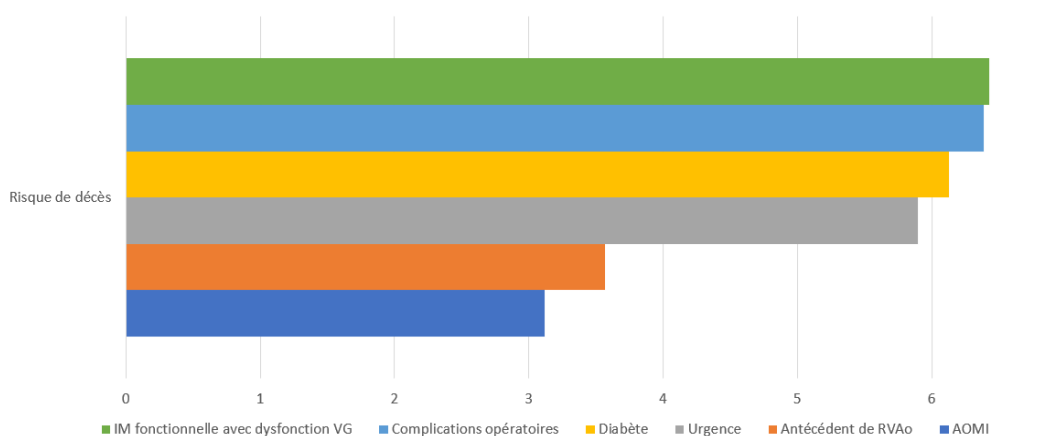


**Figure 9. Taux de décès selon la présence d'un diabète ou le succès technique de l'implantation du Mitraclip, en population d'IM fonctionnelles avec dysfonction VG ( $p < 0.005$ )**

Par ailleurs, si l'on considère la totalité de la cohorte, réunissant les insuffisances mitrales fonctionnelles avec dysfonction VG et les insuffisances mitrales organiques, certains paramètres semblaient directement liés à un sur-risque de décès en analyse univariée :

- Le fait de présenter une insuffisance mitrale fonctionnelle en contexte de dysfonction VG, avec un Odds Ratio à 6,43 (intervalle de confiance entre 2,01 et 20,5 ;  $p = 0,002$ ).
- Les complications post-opératoires, avec un Odds Ratio à 6,39 (intervalle de confiance entre 2,00 et 20,4 ;  $p = 0,002$ ).
- Le terrain diabétique, avec un Odds Ratio à 6,13 (intervalle de confiance entre 2,15 et 17,5 ;  $p = 0,001$ ).
- Le fait de réaliser la procédure en urgence, avec un Odds Ratio à 5,91 (intervalle de confiance entre 1,98 à 17,7 ;  $p = 0,001$ ).
- L'antécédent de remplacement valvulaire aortique, avec un Odds Ratio à 3,57 (intervalle de confiance entre 1,20 et 10,7 ;  $p = 0,023$ ).
- L'artérite des membres inférieurs, avec un Odds Ratio à 3,12 (intervalle de confiance entre 1,08 et 9 ;  $p = 0,035$ ).

Enfin, le succès technique améliorait grandement la survie, avec un Odds Ratio à 0,12 (intervalle de confiance entre 0,04 et 0,38 ;  $p < 0,001$ ).



**Figure 9. Odds Ratio du risque de décès à 1an en analyse univariée, après implantation de Mitraclip en population générale : Insuffisances mitrales fonctionnelles et organiques confondues**



## **b. L'évolution de la dyspnée**

### ***La population IM fonctionnelle avec dysfonction VG***

Avant implantation de clip, 44,1 % des patients (15 sur 34) présentaient une dyspnée modérée, définie par un stade NYHA strictement inférieur à 3.

Lors de la consultation post-opératoire proche (à environ 1 mois), la dyspnée évaluée sur 22 patients (après exclusion de 4 patients décédés et de 8 patients dont les données étaient manquantes), 95,5 % des patients en vie présentaient une dyspnée modérée.

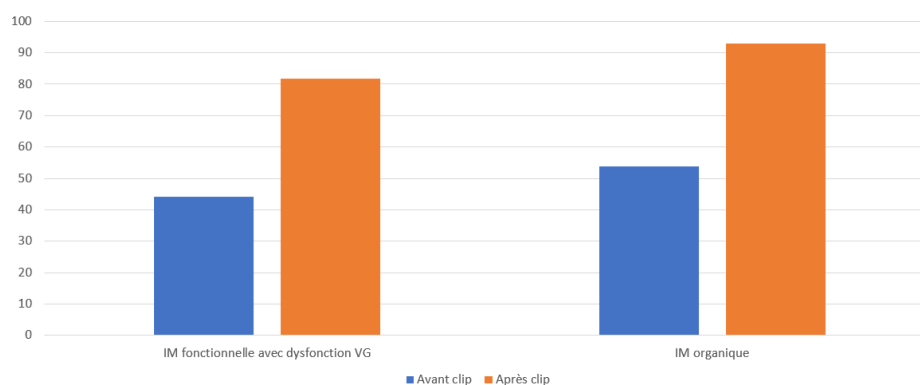
Lors de la consultation post-opératoire à moyen terme (3 à 6 mois), la dyspnée a été estimée sur 20 patients (après exclusion de 5 patients décédés et de 9 patients dont les données étaient manquantes). 75 % des patients en vie présentaient une dyspnée modérée.

Enfin lors de la consultation de suivi à long-terme (à environ un an post-clip), la dyspnée estimée sur 22 patients (après exclusion des 10 patients décédés et de 2 patients dont les données étaient manquantes), était modérée chez 81,8 % des sujets.

Au total, à environ un an de suivi, on retrouvait chez les survivants une persistance d'amélioration significative de la dyspnée par rapport à la période pré-clip ( $p = 0,007$ ).

### ***En comparaison à la population IM organique***

La dyspnée ne différait pas significativement entre nos deux populations avant clip ( $p = 0,239$ ) à la phase initiale. Chez les patients ayant bénéficié d'une implantation de Mitraclip en contexte d'IM organique, la dyspnée était également améliorée avec 53,8 % des patients présentant une dyspnée modérée avant clip, et 92,9 % à un an ( $p < 0,001$ ).



**Figure 10. Evolution de la dyspnée (taux de dyspnée NYHA < 3) avant clip et à 1 an post-clip**

### ***c. L'évolution des diamètres ventriculaires***

#### ***La population IM fonctionnelle avec dysfonction VG***

Les volumes ventriculaires étaient estimés au moyen du DTDVG. Ce dernier témoignait d'une importante dilatation ventriculaire chez nos patients, avec une moyenne pré-clip de 64,8mm.

Lors de la consultation post-opératoire proche (à environ 1 mois), le DTDVG mesuré sur 19 patients (après exclusion de 4 patients décédés et de 11 patients dont les données étaient manquantes) était en moyenne à 63,4mm.

Lors de la consultation post-opératoire à moyen terme (3 à 6 mois), le DTDVG a été analysé sur 18 patients (après exclusion de 5 patients décédés et de 11 patients dont les données étaient manquantes). Il était en moyenne mesuré à 65,3mm

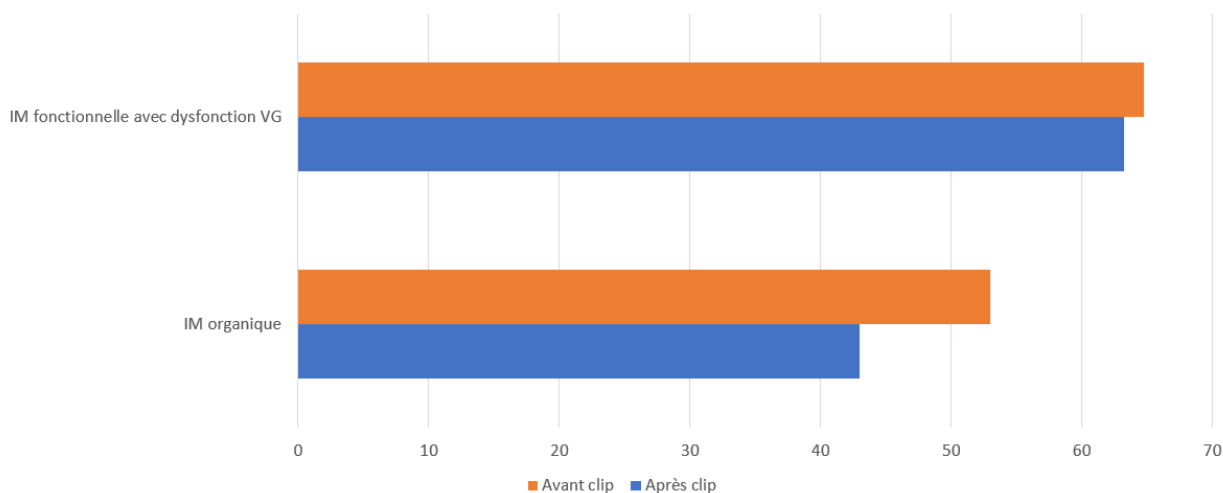
Enfin lors de la consultation de suivi à long-terme (à environ un an post-clip), le DTDVG évalué sur 16 patients (après exclusion des 10 patients décédés et de 8 patients dont les données étaient manquantes), était en moyenne à 63,2mm.

Au total, à environ un an de suivi, le DTDVG n'était donc pas significativement différent chez les patients en vie, par rapport à la période pré-clip ( $p = 0,119$ ).

#### ***En comparaison à la population IM organique***

Le diamètre télédiastolique ventriculaire gauche variait significativement entre nos deux cohortes ( $p < 0,001$ ) à l'inclusion.

Contrairement aux résultats obtenus dans la cohorte IM fonctionnelle avec dysfonction VG, le DTDVG était significativement amélioré chez les patients ayant bénéficié d'une implantation de Mitraclip en contexte d'IM organique. Ce diamètre passait d'environ 53mm avant clip à 43mm à un an ( $p < 0,001$ ).



**Figure 11. Evolution du diamètre télédiastolique VG (mm) avant clip et à 1 an post-clip**

#### ***d. L'évolution de la FEVG***

##### ***La population IM fonctionnelle avec dysfonction VG***

La FEVG était sévèrement altérée chez nos patients avant implantation du clip mitral. Elle était en moyenne mesurée à 31,7 %.

En post-implantation immédiat, la FEVG était retrouvée à 29 %. Les données étaient disponibles pour tous les patients. Lors de la consultation post-opératoire proche (à environ 1 mois), la FEVG relevée sur 25 patients (après exclusion de 4 patients décédés et de 5 patients dont les données étaient manquantes) était en moyenne à 34,2 %.

Lors de la consultation post-opératoire à moyen terme (3 à 6 mois), la FEVG a été mesurée chez 19 patients (après exclusion de 5 patients décédés et de 10 patients dont les données étaient manquantes). Elle était en moyenne estimée à 33,7 %.

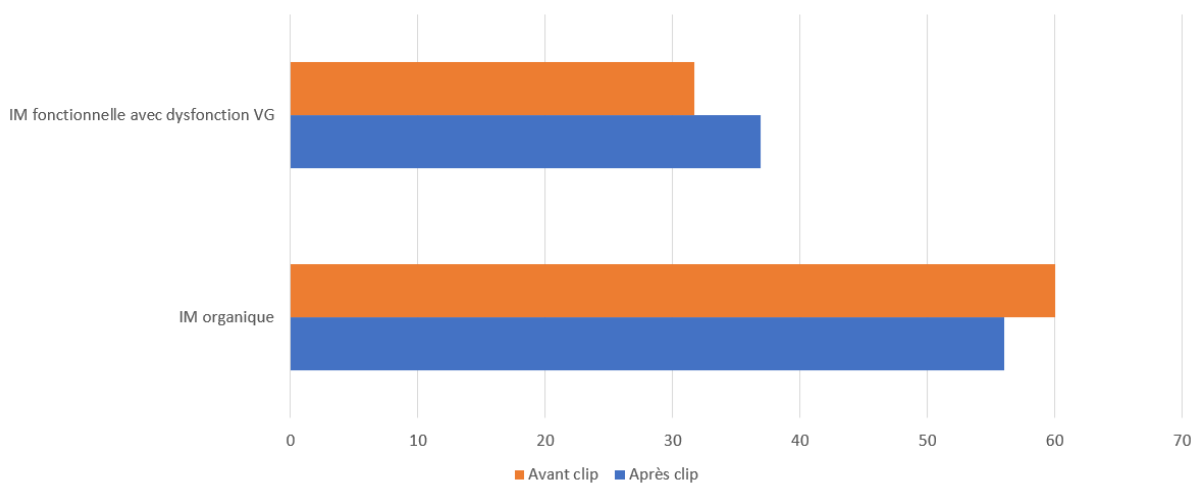
Enfin lors de la consultation de suivi à long-terme (à environ un an post-clip), la FEVG estimée sur 22 patients (après exclusion des 10 patients décédés et de 2 patients dont les données étaient manquantes), était évaluée à 36,9 %.

Au total, à environ un an de suivi, la FEVG était significativement améliorée chez les patients en vie ( $p = 0,021$ ), avec une augmentation moyenne de 5,2 % par rapport à la période pré-clip.

### ***En comparaison à la population IM organique***

La FEVG variait significativement entre nos deux cohortes ( $p < 0,001$ ) à la phase initiale.

Contrairement aux résultats obtenus dans la cohorte IM fonctionnelle avec dysfonction VG, la cohorte IM organique voyait sa FEVG significativement diminuée au terme du suivi, puisqu'elle était à 60 % avant clip et 56 % à un an ( $p = 0,009$ ).



**Figure 12. Evolution de la FEVG (%) avant clip et à 1 an post-clip**

### ***e. L'évolution des PAPS***

#### ***La population IM fonctionnelle avec dysfonction VG***

Dans notre population, une très grande majorité de patients (85,3%) présentait une HTAP, et celle-ci était en moyenne évaluée à 49,2mmHg avant clip.

En post-implantation immédiat, la PAPS était à nouveau mesurée et avait diminué à 40,1mmHg, soit une diminution d'emblée de 18,5 % des pressions pulmonaires, avec cependant 62,5 % des patients présentant toujours une HTAP. Lors de la consultation post-opératoire proche (à environ 1mois), les PAPS réévaluées sur 21 patients (après exclusion de 4 patients décédés et de 9 patients dont les données étaient manquantes) étaient en moyenne à 38,66mmHg. En pratique 66,7 % des patients présentaient une HTAP.

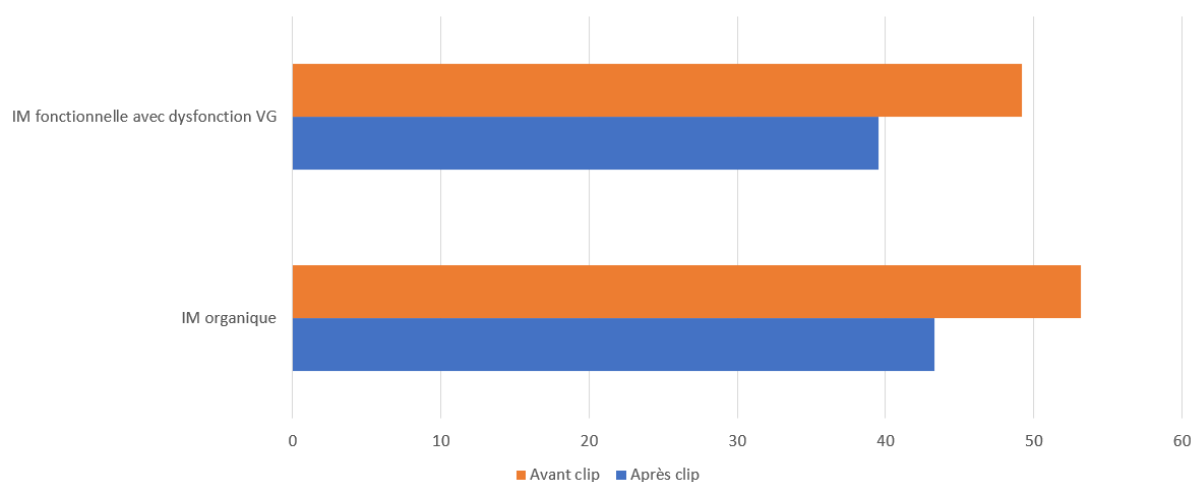
Lors de la consultation post-opératoire à moyen terme (3 à 6 mois), les PAPS ont été mesurées chez 20 patients (après exclusion de 5 patients décédés et de 9 patients dont les données étaient manquantes). Elles étaient en moyenne estimées à 42,8mmHg. Au total, 80 % des patients présentaient une HTAP.

Enfin lors de la consultation de suivi à long-terme (à environ un an post-clip), les PAPS estimées sur 21 patients (après exclusion des 10 patients décédés et de 3 patients dont les données étaient manquantes), étaient évaluées à 39,5mmHg.

En somme, à environ un an de suivi, cela correspondait à une persistance d'amélioration significative des pressions pulmonaires, ( $p = 0,017$ ) avec une baisse d'environ 10mmHg, mais 66,7 % des patients en vie présentant toujours une HTAP.

### ***En comparaison à la population IM organique***

Les PAPS avant clip n'étaient pas significativement différentes entre nos deux populations ( $p = 0,210$ ). A l'instar des patients présentant une IM fonctionnelle, les patients ayant bénéficié d'une implantation de Mitraclip en contexte d'IM organique, amélioraient significativement leurs PAPS après clip ( $p < 0,001$ ). Cette réduction correspondait là-aussi à une baisse d'environ 10mmHg, et 52,9 % de patients présentaient encore une HTAP.



**Figure 13. Evolution des PAPS (mmHg) avant clip et à 1 an post-clip**

### ***f. Le succès technique***

#### ***La population IM fonctionnelle avec dysfonction VG***

Le succès technique correspondait à la possibilité pour le patient de survivre à l'intervention, de ne pas nécessiter de conversion chirurgicale, d'obtenir une fuite bas grade et ne pas présenter de rétrécissement mitral iatrogène significatif. 25 patients (73,5%) ont réuni tous les critères attestant la réussite de l'implantation.

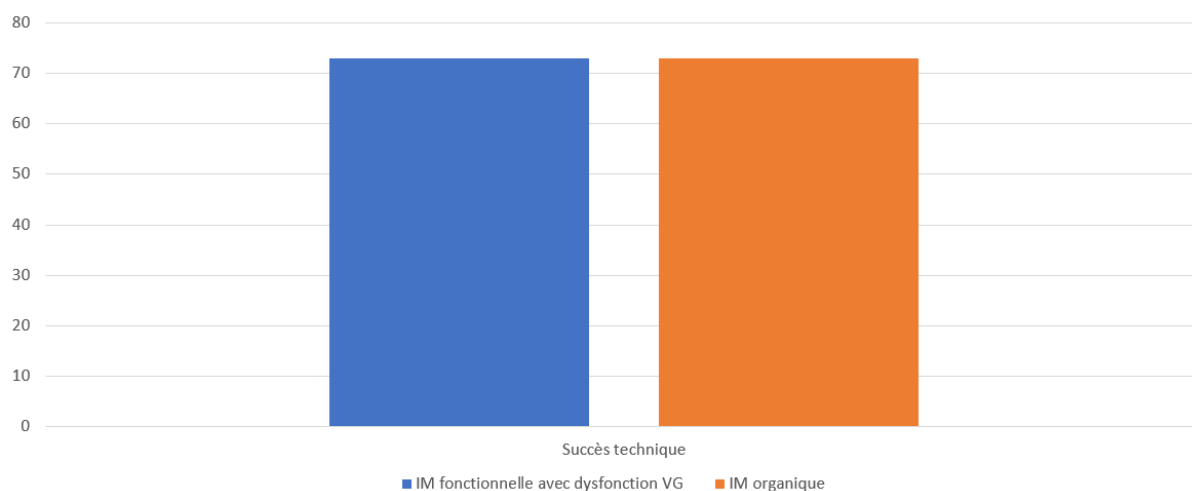
Les patients ne présentant pas un succès technique se répartissaient en :

- 5 patients (14,7 %) chez qui la fuite résiduelle était de grade 2 fort ou supérieur en fin de procédure. Parmi ces patients, 2 ne présentaient pas d'amélioration de la fuite en fin de procédure malgré un clip en place avec majoration du gradient mitral.
- 6 patients (17,6%) chez qui l'implantation du clip s'est compliquée d'un RM iatrogène significatif avec un gradient antérograde supérieur ou égal à 6mmHg.
- 3 patients (8,8%) implantés mais finalement décédés durant le séjour hospitalier. A noter que parmi ces décès, 2 des 3 patients présentaient un résultat non optimal, avec soit une fuite résiduelle grade 2 fort, soit un gradient mitral > 6mmHg.

#### ***En comparaison à la population IM organique***

71 patients étaient inclus dans la cohorte IM organique concernant l'évaluation de sa sécurité. Était inclus en sus un patient ayant dû être converti en chirurgie de remplacement valvulaire mitral du fait d'une déchirure de valve. Ce patient n'était pas inclus dans les analyses d'efficacité du clip.

Finalement, le taux de succès technique n'était pas différent dans le bras Mitraclip en contexte d'IM organique, en comparaison au bras IM fonctionnelle associée à une dysfonction VG (73,2 % contre 73,5 %,  $p = 1$ ).



**Figure 14. Taux de succès technique**

### ***g. L'évolution du grade de l'insuffisance mitrale***

#### ***La population IM fonctionnelle avec dysfonction VG***

Avant clip, tous les patients présentaient une IM sévère, grade 3 ou 4.

En post-opératoire immédiat, avant sortie d'hospitalisation, 85,3 % des patients relevaient d'une fuite de bas grade, strictement inférieure au grade 2 fort, définissant le succès technique.

Lors de la consultation post-opératoire proche (à environ 1 mois), la fuite résiduelle évaluée sur 22 patients (après exclusion de 4 patients décédés et de 8 patients dont les données étaient manquantes) était de bas grade chez 90,9 % des patients encore en vie.

Lors de la consultation post-opératoire à moyen terme (3 à 6 mois), la fuite résiduelle estimée sur 19 patients (après exclusion de 5 patients décédés et de 10 patients dont les données étaient manquantes) était modérée chez 73,7 % des sujets.

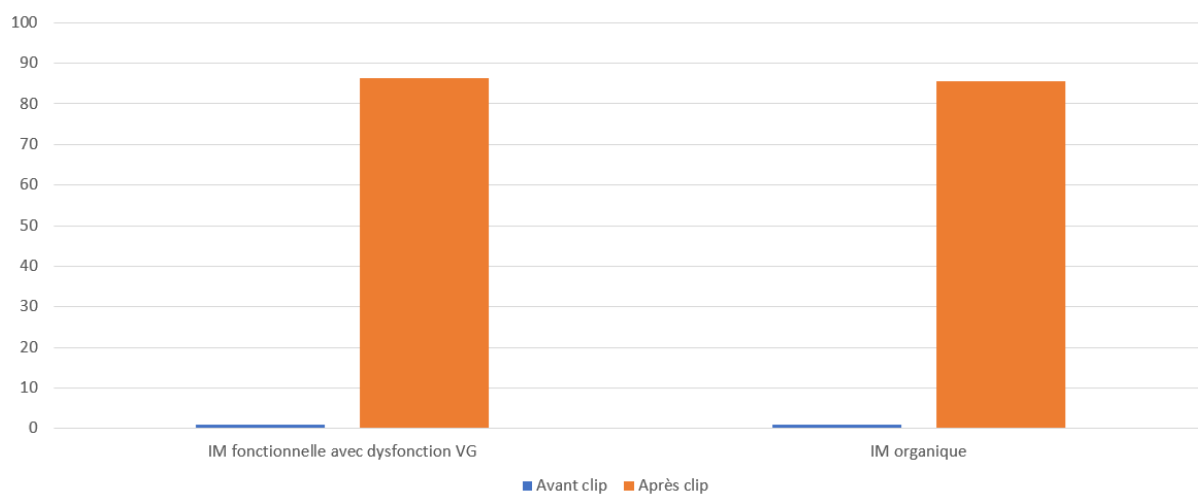
Enfin lors de la consultation de suivi à long-terme (à environ un an post-clip), la fuite résiduelle estimée sur 22 patients (après exclusion des 10 patients décédés et de 2 patients dont les données étaient manquantes), était modérée chez 86,4 % des patients en vie.

Cela correspondait à une persistance de réduction significative de la fuite.

On rapporte un décrochage partiel de clip (1 feuillet) entre la consultation de suivi à court terme et la consultation à moyen terme. Ce décrochage était à l'origine d'une récurrence de fuite mitrale de grade 4, avec impossibilité d'implanter un nouveau clip.

### ***La population IM organique***

Le degré d'insuffisance mitrale ne variait pas entre les deux bras avant clip ( $p = 1$ ). En post-procédure immédiat, les patients ayant une IM organique bénéficiaient d'un résultat nettement meilleur, avec significativement plus de fuite de bas grade que les patients traités pour IM fonctionnelle avec dysfonction VG (98,6 % contre 85,3%,  $p = 0,014$ ). Cependant à un an les résultats se rejoignent avec 85,7 % de fuite de bas grade chez les patients traités pour une IM organique, et 86,4 % chez les patients présentant une fuite fonctionnelle avec dysfonction VG.



**Figure 15. Evolution du degré de l'insuffisance mitrale (taux d'IM de bas grade, strictement < 2.5) avant clip et à 1 an post-clip**



## ***h. La sécurité de la procédure***

### ***La population IM fonctionnelle avec dysfonction VG***

L'intervention s'est vue grevée d'un certain nombre de complications per-procédures ou post-procédures immédiates.

On évalue le taux de complications à 73,5 % des procédures, au premier rang desquelles les complications hémodynamiques correspondant à la nécessité d'utiliser des amines en per ou post-procédure, rencontrées dans 62,5 % des cas.

Parmi les patients ayant bénéficié d'amines, on note également le recours au ballon de contre-pulsion intra-aortique pour un patient, et pour un autre l'implantation d'une Impella pour une durée de 8 jours.

Les autres complications sont marquées par :

-23,5 % d'hémorragies extériorisées ou d'hématomes, dont une a nécessité une angioplastie fémorale, une autre une hémostase locale chirurgicale, et une dernière un packing chirurgical sur saignement pharyngé post-intubation.

-11,8 % des patients ayant fait l'objet d'une arythmie. 75 % étaient des arythmies ventriculaires, dont l'une s'est compliquée d'un arrêt cardiaque récupéré.

-11,8 % des patients ayant également présenté une infection post-opératoire précoce. A noter qu'au cours de l'année, aucune infection de clip n'a été documentée.

-9,1 % d'évènements neurologiques, correspondant à 2 crises d'épilepsie et une encéphalopathie post-anoxique sur choc cardiogénique ayant conduit au décès du patient durant le séjour.

-8,8 % des patients ayant présenté une insuffisance rénale aigue post-procédure.

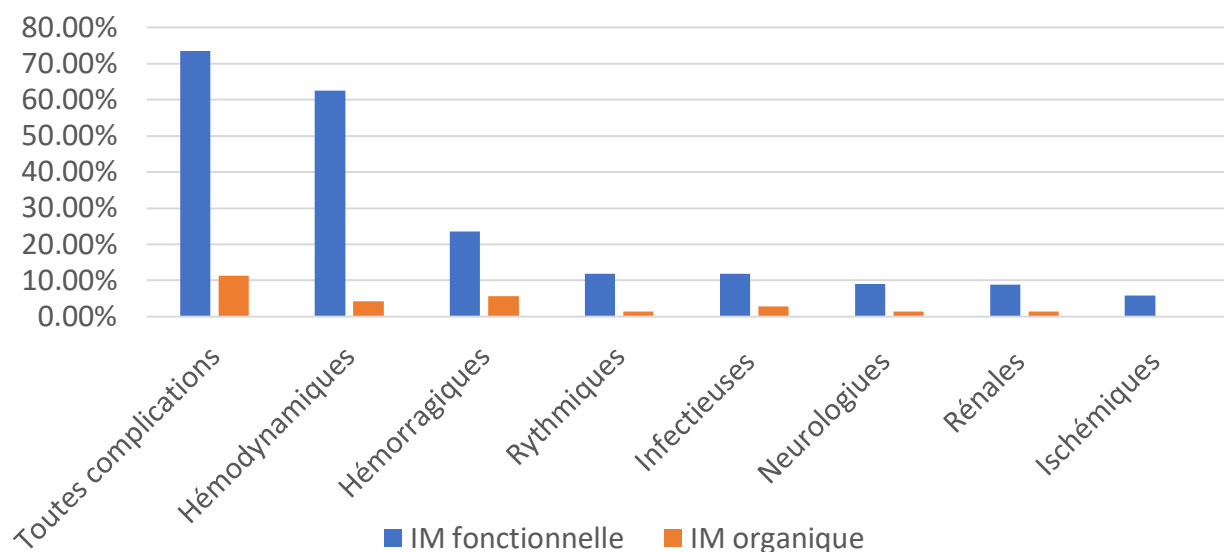
-5,9 % d'évènements ischémiques : une ischémie de main et une ischémie critique de jambe. Aucun AVC et aucune embolisation de clip n'a été documenté durant l'année suivant l'implantation du clip.

### *En comparaison à la population IM organique*

Comme lors de l'évaluation de l'efficacité technique de la procédure, l'analyse des complications de la procédure chez les patients présentant une IM organique a été effectuée sur 71 patients en incluant 1 patient converti en RVM du fait d'une déchirure mitrale. Malgré cela, l'intervention dans le contexte d'IM organique s'est significativement moins compliquée que chez les patients présentant une IM fonctionnelle en contexte de dysfonction VG (11,3 % contre 73,5%,  $p < 0,001$ ).

En comparaison à l'insuffisance mitrale fonctionnelle, on retrouvait donc :

- près de 15 fois plus de complications hémodynamiques chez les IM fonctionnelles avec dysfonction VG, d'autant qu'aucun choc survenu dans la population IM organique n'était purement cardiogénique.
- 8 fois plus de complications rythmiques chez les IM fonctionnelles en contexte de dysfonction VG, dont 75 % d'arythmie ventriculaire contre une seule arythmie, supraventriculaire, chez les IM organiques.
- 6,5 fois plus de complications neurologiques
- Environ 6 fois plus de complications rénales
- 4 fois plus de complications hémorragiques, bien que l'unique patient décédé de cette complication appartienne à la cohorte IM organique.
- 4 fois plus de complications infectieuses



**Figure 16.** Graphiques représentant les taux de complications dans le bras IM fonctionnelle avec dysfonction VG et dans le bras IM organique.

|                                | Cohorte totale<br>N=32 | Sans évènement<br>N=15 | Evènement<br>N=17 | p                | N  |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|------------------|----|
| Sexe masculin                  | 20 (62.5%)             | 12 (80.0%)             | 8 (47.1%)         | 0.120            | 32 |
| Age                            | 71.5 (10.3%)           | 70.7 (13.2%)           | 72.2 (7.3%)       | 0.687            | 32 |
| IMC                            | 23.8 (4.4%)            | 24.7 (5.1%)            | 23.0 (3.6%)       | 0.293            | 32 |
| HTA                            | 22 (68.8%)             | 9 (60.0%)              | 13 (76.5%)        | 0.450            | 32 |
| Dyslipidémie                   | 14 (43.8%)             | 6 (40.0%)              | 8 (47.1%)         | 0.964            | 32 |
| <b>Diabète</b>                 | 11 (34.4%)             | 2 (13.3%)              | 9 (52.9%)         | <b>0.048</b>     | 32 |
| PMK / DAI                      | 16 (50.0%)             | 7 (46.7%)              | 9 (52.9%)         | 1.000            | 32 |
| CMI                            | 19 (59.4%)             | 9 (60.0%)              | 10 (58.8%)        | 1.000            | 32 |
| Pontage coronarien             | 4 (12.5%)              | 2 (13.3%)              | 2 (11.8%)         | 1.000            | 32 |
| RV Ao                          | 4 (12.5%)              | 1 (6.7%)               | 3 (17.6%)         | 0.603            | 32 |
| FA                             | 19 (59.4%)             | 8 (53.3%)              | 11 (64.7%)        | 0.770            | 32 |
| AOMI                           | 8 (25.0%)              | 3 (20.0%)              | 5 (29.4%)         | 0.691            | 32 |
| BPCO                           | 8 (25.0%)              | 5 (33.3%)              | 3 (17.6%)         | 0.423            | 32 |
| AVC                            | 5 (15.6%)              | 2 (13.3%)              | 3 (17.6%)         | 1.000            | 32 |
| IRC                            | 23 (71.9%)             | 9 (60.0%)              | 14 (82.4%)        | 0.243            | 32 |
| Clairance (MDRD)               | 46.2 (22.6%)           | 52.5 (27.4%)           | 40.6 (16.3%)      | 0.155            | 32 |
| Euroscore 2                    | 7.16 (6.6%)            | 6.01 (4.5%)            | 8.17 (8.0%)       | 0.349            | 32 |
| Décomp. Cardiaque avant clip   | 25 (78.1%)             | 10 (66.7%)             | 15 (88.2%)        | 0.209            | 32 |
| Bêtabloquant                   | 28 (87.5%)             | 15 (100%)              | 13 (76.5%)        | 0.104            | 32 |
| IEC / ARA 2                    | 19 (59.4%)             | 9 (60.0%)              | 10 (58.8%)        | 1.000            | 32 |
| ARM                            | 18 (56.2%)             | 9 (60.0%)              | 9 (52.9%)         | 0.964            | 32 |
| ENTRESTO                       | 6 (18.8%)              | 3 (20.0%)              | 3 (17.6%)         | 1.000            | 32 |
| <b>PROCORALAN</b>              | 4 (12.5%)              | 4 (26.7%)              | 0 (0.0%)          | <b>0.038</b>     | 32 |
| CRT                            | 11 (34.4%)             | 4 (26.7%)              | 7 (41.2%)         | 0.625            | 32 |
| Antiagrégants                  | 13 (40.6%)             | 6 (40.0%)              | 7 (41.2%)         | 1.000            | 32 |
| Anticoagulants                 | 20 (62.5%)             | 9 (60.0%)              | 11 (64.7%)        | 1.000            | 32 |
| Grade de l'IM avant clip       |                        |                        |                   | 0.603            | 32 |
| 3                              | 4 (12.5%)              | 1 (6.7%)               | 3 (17.6%)         |                  |    |
| 4                              | 28 (87.5%)             | 14 (93.3%)             | 14 (82.4%)        |                  |    |
| Composante organique           | 11 (34.4%)             | 4 (26.7%)              | 7 (41.2%)         | 0.625            | 32 |
| Prolapsus                      | 10 (31.2%)             | 4 (26.7%)              | 6 (35.3%)         | 0.712            | 32 |
| IM disproportionnée            | 23 (79.3%)             | 11 (78.6%)             | 12 (80.0%)        | 1.000            | 29 |
| Gradient post-clip             | 4.01 (2.3%)            | 3.71 (2%)              | 4.28 (2.5%)       | 0.476            | 32 |
| <b>Grade IM &lt; 2,5 à 1an</b> | 17 (53.1%)             | 13 (86.7%)             | 4 (23.5%)         | <b>&lt;0.001</b> | 20 |
| DTDVG avant clip               | 64.8 (9.1%)            | 64.1 (7.8%)            | 65.4 (10.4%)      | 0.714            | 30 |
| DTDVG à 1an                    | 63.2 (10%)             | 61.5 (10%)             | 68.2 (9.1%)       | 0.261            | 16 |
| FEVG avant clip                | 31.6 (6.2%)            | 32.3 (4.8%)            | 31.1 (7.3%)       | 0.591            | 32 |
| FEVG à 1an                     | 37.5 (12.0%)           | 41.2 (11.3%)           | 26.3 (4.9%)       | <b>0.001</b>     | 20 |
| PAPS avant clip                | 48.5 (13.9%)           | 48.8 (14.8%)           | 48.3 (13.4%)      | 0.921            | 32 |

|                             | Cohorte totale<br>N=32 | Sans évènement<br>N=15 | Evènement<br>N=17 | p                | N  |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|------------------|----|
| PAPS à 1an                  | 38.8 (10.4%)           | 37.6 (10.2%)           | 42.4 (11.3%)      | 0.431            | 19 |
| NYHA < 3                    | 15 (46.9%)             | 9 (60.0%)              | 6 (35.3%)         | 0.297            | 32 |
| <b>NYHA &lt; 3 à 1an</b>    | 18 (56.2%)             | 14 (93.3%)             | 4 (23.5%)         | <b>&lt;0.001</b> | 21 |
| Urgence                     | 7 (21.9%)              | 2 (13.3%)              | 5 (29.4%)         | 0.402            | 32 |
| <b>Nombre de clips</b>      |                        |                        |                   | <b>0.011</b>     | 32 |
| 1                           | 6 (18.8%)              | 6 (40.0%)              | 0 (0.0%)          |                  |    |
| 2                           | 23 (71.9%)             | 8 (53.3%)              | 15 (88.2%)        |                  |    |
| 3                           | 3 (9.4%)               | 1 (6.7%)               | 2 (11.8%)         |                  |    |
| Succès technique            | 23 (71.9%)             | 12 (80.0%)             | 11 (64.7%)        | 0.444            | 32 |
| Complications totales       | 24 (75.0%)             | 10 (66.7%)             | 14 (82.4%)        | 0.423            | 32 |
| Complications neurologiques | 3 (9.7%)               | 1 (6.7%)               | 2 (12.5%)         | 1.000            | 31 |
| Complications hémorragiques | 8 (25.0%)              | 5 (33.3%)              | 3 (17.6%)         | 0.423            | 32 |
| Complication rénales        | 3 (9.4%)               | 0 (0.0%)               | 3 (17.6%)         | 0.229            | 32 |
| Complications infectieuses  | 4 (12.5%)              | 0 (0.0%)               | 4 (23.5%)         | 0.104            | 32 |
| Complication hémodynamiques | 20 (62.5%)             | 8 (53.3%)              | 12 (70.6%)        | 0.522            | 32 |
| Complications rythmiques    | 3 (9.4%)               | 1 (6.7%)               | 2 (11.8%)         | 1.000            | 32 |
| Complications ischémiques   | 2 (6.3%)               | 0 (0.0%)               | 2 (11.8%)         | 0.486            | 32 |
| Complications autres        | 5 (15.6%)              | 1 (6.7%)               | 4 (23.5%)         | 0.338            | 32 |

**Table 2. Caractéristiques de base et résultats du Mitraclip dans l'insuffisance mitrale fonctionnelle avec dysfonction VG, selon la survenue ou non de notre critère de jugement composite principal.**

IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; PMK / DAI : pacemaker / défibrillateur ; CMI : cardiopathie ischémique ; RVAo : remplacement valvulaire aortique ; FA : fibrillation atriale ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; MDRD : débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD ; Décomp.cardiaque : décompensation cardiaque ; IEC / ARA 2 : inhibiteurs de l'enzyme de conversion / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ; CRT : cardiac resynchronisation therapy ; IM : insuffisance mitrale ; DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; NYHA : New York Heart Association

|                                | Cohorte totale<br><i>N=104</i> | IM organique<br><i>N=70</i> | IM fonctionnelle<br><i>N=34</i> | p                 | N        |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|----------|
| <b>Urgence</b>                 | 11 (10.6%)                     | 4 (5.7%)                    | 7 (20.6%)                       | <b>0.037</b>      | 104      |
| <b>Durée de séjour (jours)</b> | 9.82 (9.8%)                    | 7.86 (6.4%)                 | 14.0 (13.8%)                    | <b>0.020</b>      | 1031,28+ |
| Durée de procédure             | 130 (57.2%)                    | 125 (52.5%)                 | 138 (64.8%)                     | 0.372             | 80       |
| Temps de scopie                | 36.4 (17.6%)                   |                             | 36.4 (17.6%)                    |                   | 32       |
| Nombre de clips                |                                |                             |                                 | 0.134             | 104      |
| 1                              | 32 (30.8%)                     | 26 (37.1%)                  | 6 (17.6%)                       |                   |          |
| 2                              | 64 (61.5%)                     | 39 (55.7%)                  | 25 (73.5%)                      |                   |          |
| 3                              | 8 (7.7%)                       | 5 (7.1%)                    | 3 (8.8%)                        |                   |          |
| Succès technique:              | 77 (74.0%)                     | 52 (73,2%)                  | 25 (73.5%)                      | 1.000             | 105      |
| <b>Grade IM à 1an</b>          |                                |                             |                                 | <b>0,002</b>      | 78       |
| 0.5                            | 1 (1.3%)                       | 0 (0.0%)                    | 1 (4.6%)                        |                   |          |
| 1                              | 43 (55.1%)                     | 35 (62.5%)                  | 8 (36.4%)                       |                   |          |
| 1.5                            | 5 (6.4%)                       | 0 (0.0%)                    | 5 (22.7%)                       |                   |          |
| 2                              | 19 (24.4%)                     | 14 (25.0%)                  | 5 (22.7%)                       |                   |          |
| 2.5                            | 1 (1.3%)                       | 0 (0.0%)                    | 1 (4.6%)                        |                   |          |
| 3                              | 4 (5.1%)                       | 3 (5.4%)                    | 1 (4.6%)                        |                   |          |
| 4                              | 5 (6.4%)                       | 4 (7.1%)                    | 1 (4.6%)                        |                   |          |
| Grade IM < 2,5 à 1an           | 67 (64.4%)                     | 48 (68.6%)                  | 19 (55.9%)                      | 0.284             | 104      |
| Gradient mitral post-op        | 3.98 (2.0%)                    | 4.03 (2%)                   | 3.89 (2.2%)                     | 0.762             | 102      |
| <b>Complications totales</b>   | 34 (32,4%)                     | 9 (11,3%)                   | 25 (73.5%)                      | <b>&lt;0.001</b>  | 105      |
| <b>Evènement composite</b>     | 23 (22.5%)                     | 6 (8.6%)                    | 17 (53.1%)                      | <b>&lt;0.001</b>  | 102      |
| <b>Décès à 1an</b>             | 14 (13.5%)                     | 4 (5.7%)                    | 10 (29.4%)                      | <b>0.002</b>      | 104      |
| <b>Décomp. cardiaque à 1an</b> | 14 (14.4%)                     | 2 (2.9%)                    | 12 (44.4%)                      | <b>&lt;0.001</b>  | 97       |
| <b>DTDVG à 1 an (mm)</b>       | 47.9 (13.5%)                   | 43.1 (10.6%)                | 63.2 (10%)                      | <b>&lt;0.001</b>  | 67       |
| <b>FEVG à 1an</b>              | 50.7 (12.7%)                   | 56.1 (8.3%)                 | 36.9 (11.6%)                    | <b>&lt;0.001</b>  | 78       |
| PAPS à 1 an (mmHg)             | 42.2                           | 43.3 (14.3%)                | 39.5 (10.6%)                    | 0.210             | 75       |
| <b>NYHA à 1an</b>              |                                |                             |                                 | <b>&lt;0.001</b>  | 104      |
| 1                              | 56 (53.8%)                     | 48 (68.6%)                  | 8 (23.5%)                       |                   |          |
| 2                              | 22 (21.2%)                     | 17 (24.3%)                  | 5 (14.7%)                       |                   |          |
| 2.5                            | 5 (4.8%)                       | 0 (0.0%)                    | 5 (14.7%)                       |                   |          |
| 3                              | 5 (4.8%)                       | 1 (1.4%)                    | 4 (11.8%)                       |                   |          |
| <b>NYHA &lt; 3 à 1an</b>       | 83 (79.8%)                     | 65 (92.9%)                  | 18 (81,8%)                      | <b>&lt; 0,001</b> | 104      |

**Table 3. Résultats de l'implantation de Mitraclip et comparaison des cohortes d'insuffisance mitrale organique et fonctionnelle.**

IM : insuffisance mitrale ; Décomp. Cardiaque : Décompensation cardiaque ; DTDVG : diamètre télédiastralique du ventricule gauche ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; NYHA : New York Heart Association

## **Discussion**

---

### **A. *Survie et hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'IM fonctionnelle avec dysfonction VG traitée par Mitraclip***

Notre étude visait à évaluer l'efficacité et la sécurité du Mitraclip en contexte de dysfonction ventriculaire gauche, dans notre centre Bordelais, pendant un suivi de 1 an.

Ainsi nous retrouvions après implantation de Mitraclip, un taux élevé de survenue du critère de jugement principal composite à 53,1 %.

Ces évènements recueillis pendant un an se répartissaient en 12 patients sur 27 (44,4 %) présentant au moins un épisode de décompensation cardiaque non létale, et finalement 10 patients sur 34 (29,4 %) décédés à un an.

La mortalité à 1 an ne semblait pas améliorée dans notre étude puisqu'en comparaison, le taux de décès en l'absence de clip était estimé à 22 % à 1 an dans MITRA-FR, et 46,1 % à 2 ans dans COAPT.

Nous pouvons cependant noter une diminution significative du nombre de patients ayant nécessité au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque non létale dans l'année post-clip, après comparaison des pourcentages appariés (44,4 % contre 74,1 %,  $p = 0,021$ ).

Même en considérant le pire scénario, c'est à dire en considérant que les patients exclus de l'analyse soient comptabilisés comme ayant présenté une décompensation cardiaque (2 patients encore en vie à un an mais pour lesquels il manquait des données, et 5 patients d'emblée décédés d'insuffisance cardiaque réfractaire sans décompensation cardiaque non létale au préalable), la différence reste notable avec 55,9 % d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque contre 79,4 % avant clip.

Nous pourrions ainsi retenir une efficacité du clip dans l'IM fonctionnelle avec dysfonction VG, sur un critère d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Pourtant, MITRA-FR qui relevait d'une même durée de suivi et du même critère de jugement principal, ne retrouvait pas d'efficacité significative du clip contre bras contrôle.

Or les résultats de MITRA-FR sont assez similaires aux nôtres avec 54,6 % contre 53,1 % d'évènements correspondant au critère de jugement principal, 24,3 % de décès contre 29,4 %, et 48,7 % contre 44,4 % de patients présentant au moins une décompensation cardiaque post-clip. Deux éléments viennent cependant nuancer cette comparaison avec l'étude Française.

Premièrement, si notre population était globalement similaire à celle de MITRA-FR, elle présentait tout de même un tableau plus sévère sur plusieurs points tels que la fibrillation atriale (61,8% contre 34,5 %), l'insuffisance rénale chronique (73,5 % contre 14,5%) et surtout la nécessité de support hémodynamique en péri-procédure (62,5 % contre 2,8%), en rapport notamment avec un taux élevé de procédures en urgence (20,6%).

Deuxièmement, notre population présentait des IM plus sévères que dans MITRA-FR au regard du degré d'insuffisance cardiaque, avec 79,3 % d'IM disproportionnées (soit une SOR à 36,5mm<sup>2</sup> contre 31mm<sup>2</sup>, un VR à 52,9ml contre 45ml, pour un VTDVG indexé à 106,3ml/m<sup>2</sup> contre 136,2ml/m<sup>2</sup>, et une FEVG similaire à 31,7 % contre 33,3 %) notamment du fait d'une intrication avec une pathologie autonome mitrale (32,4 % de composante organique). Cependant nos résultats sur la fuite étaient relativement similaires à un an (86,4 % d'IM modérées contre 91,9%).

Par conséquent, bien que nos insuffisances mitrales fonctionnelles aient pour la plupart été disproportionnées, les bénéfices de ce concept ont probablement été effacés par un recours au clip dans une population particulièrement fragile, avec un très fort taux de complications hémodynamiques, se soldant notamment par 3 décès sur 10 dès les premiers jours suivants l'implantation.

Le recours aux amines au décours du clip permet certes une amélioration significative de l'inotropisme, nécessaire en contexte de suppression de la décharge ventriculaire, mais s'accompagne d'une augmentation des besoins en oxygène du myocarde potentiellement délétère en contexte fréquent de coronaropathie, d'un effet pro-arythmique et paradoxalement d'une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche contre-productive.

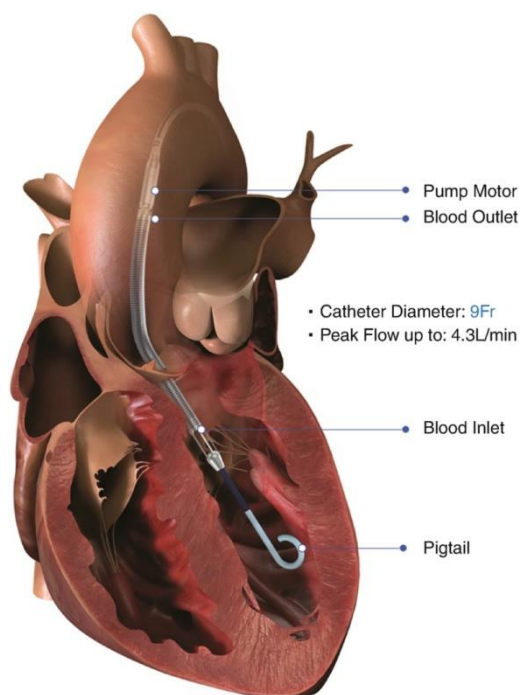
Cet état de fait appelle de nouvelles propositions thérapeutiques, telle l'implantation d'une Impella, pouvant permettre de réaliser le geste en sécurité du point de vue hémodynamique, en déchargeant le ventricule gauche en lieu et place de l'IM.

Le LEVOSIMENDAN est également une alternative intéressante du fait de son caractère non invasif, de l'absence d'augmentation de la consommation en oxygène, d'un moindre effet pro-arythmique et de sa relativement longue durée d'action, permettant une administration programmée avant le geste.

Trois patients sont décédés d'emblée dans notre étude, avant sortie d'hospitalisation, et un patient a pu bénéficier d'un support hémodynamique par Impella concomitant à l'implantation du clip. Les détails de ces dossiers sont disponibles en annexe.

Parmi les patients décédés, la FEVG pré-opératoire n'était pas toujours sévèrement altérée (27 à 40%), l'Euroscore 2 était variable (5,4 à 19), et seule une procédure était réalisée en urgence pour instabilité hémodynamique, en revanche tous étaient diabétiques. Ces patients ont tous nécessité un support hémodynamique très précoce et tous les décès étaient secondaires à une insuffisance cardiaque réfractaire d'installation rapide après levée de la décharge ventriculaire gauche.

En revanche chez le patient ayant bénéficié de l'implantation anticipée d'une Impella 5L pendant la pose du clip, et d'un conditionnement par LEVOSIMENDAN, on note une bonne évolution post-opératoire au plan hémodynamique. Rares sont les publications concernant la procédure combinée Mitraclip/Impella, (45–47) d'où la nécessité d'un registre dédié, à l'image du projet Bordelais Impeclip visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de cette prise en charge.



**Figure 7. Assistance circulatoire de courte durée de type Impella**

*Watson TJ, Mechanical Circulatory Support in ST-Elevation Myocardial Infarction, Singapore: Springer; 2018.*



Il faut également envisager que le clip ne soit pas une solution pour les patients résolument trop sévères, chez qui les comorbidités sont trop lourdes pour espérer un bénéfice d'un traitement spécifiquement centré sur l'insuffisance mitrale.

Nos observations soulignent particulièrement l'importance du diabète, dont la présence est associée dans tous les sous-groupes à un plus mauvais pronostic, et qui pourrait être un critère d'exclusion justifiant de ne pas proposer de Mitraclip aux IM fonctionnelles avec dysfonction VG.

La présence de PROCORALAN a été un élément apparaissant protecteur par rapport à la survenue de notre critère de jugement composite, mais ne ressortait plus dans le cadre de la survie seule, ce qui est concordant avec l'étude SHIFT où l'on n'observait pas d'efficacité de ce médicament sur la mortalité toutes causes.

Néanmoins très peu de patients étaient traités, exposant à de trop nombreux biais, et il serait étonnant d'observer un tel bénéfice malgré une très forte proportion de patients traités par bêtabloquants.

Enfin les patients implantés de plus d'un clip présentaient plus d'évènements que ceux ayant bénéficié d'un clip unique. Cependant il semble que ce soit le reflet d'une plus grande sévérité de la fuite, plutôt qu'un effet néfaste d'un plus grand nombre de clip. Les gradients post-opératoires étaient similaires indépendamment du nombre de clips. Par ailleurs les patients de COAPT ont bénéficié de plus de clips que ceux de MITRA-FR et ont présenté moins de récurrence d'IM sévère, et un plus grand bénéfice de la procédure.

#### **B. Critères secondaires d'efficacité du Mitraclip dans la population d'IM fonctionnelles avec dysfonction VG**

La dyspnée est significativement améliorée à un an dans notre étude, avec 81,8 % des patients en vie présentant une dyspnée de stade 2 ou inférieur.

Étant donné l'absence de bras contrôle, on ne peut exclure que les patients présentant la dyspnée la plus intense et non répondeurs au clip soient décédés, améliorant artificiellement notre pourcentage de dyspnée de bas grade à 1an. Cependant cette amélioration était significative en comparaison appariée.

La similarité avec COAPT, qui retrouvait également une amélioration en comparaison aux patients non clippés, tend à valider notre observation. Cette donnée était également retrouvée dans MITRA-FR malgré l'absence d'amélioration de la survie ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Les résultats positifs concernant l'amélioration de la qualité de vie, sont probablement en rapport avec une amélioration des paramètres structurels et fonctionnels cardiaques, en sus de la diminution du degré de l'insuffisance mitrale.

Nos résultats concernant l'évolution des volumes ventriculaires à un an, représentés par le diamètre télédiastolique à un an (-1,6mm), sont également concordants avec COAPT et MITRA-FR, où l'on ne retrouve pas d'amélioration à un an en comparaison à la période avant clip. Cependant, il est intéressant de constater que dans COAPT, qui présente une population avec des paramètres échographiques assez similaires aux nôtres, le groupe traitement médical seul a continué à dégrader ses volumes télédiastoliques au fil du temps. La stabilité des volumes ventriculaires apparaît alors comme un bénéfice de l'intervention.

MITRA-FR en revanche, dont les IM étaient relativement faibles au regard du degré d'insuffisance cardiaque, ne présentait pas de différence significative des diamètres ventriculaires à un an.

La population IM organique à quant à elle bénéficié d'une très large amélioration des volumes ventriculaires à un an, avec une diminution d'environ 10mm du diamètre télédiastolique.

Le caractère disproportionné semble donc être un vecteur majeur de dégradation des volumes ventriculaires gauches, corrigée par le Mitraclip.

La FEVG quant à elle présente une nette amélioration au long cours, puisqu'à un an elle était estimée à 36,9 % chez les patients encore en vie, soit un gain significatif de 5,2 % par rapport à la période pré-clip.

Cette évolution est d'autant plus remarquable que l'on aurait pu s'attendre à une dégradation de la FEVG après suppression de la décharge ventriculaire gauche, comme cela a d'ailleurs été le cas dans la population organique. Cela plaide pour une efficacité du Mitraclip non seulement sur la fuite, mais également sur la cardiopathie sous-jacente dont l'amélioration secondaire contrebalance la dégradation initiale de la FEVG.

L'amélioration de la FEVG n'était cependant pas homogène puisque l'on individualise 12 patients bons répondeurs qui augmentent leur FEVG d'au moins 5 % à un an. Parmi eux, un seul aura décompensé dans l'année suivant le clip. Cette donnée concorde avec le fait qu'à un an, les patients encore en vie et n'ayant pas décompensé, présentaient une FEVG significativement meilleure à celle retrouvée chez leurs antagonistes (FEVG 41,2 % contre 26,3 %,  $p = 0,001$ ).

Un enjeu majeur des prochaines études consistera donc à identifier ces patients bons répondeurs au clip. Dans notre étude seuls deux paramètres semblaient associés aux patients améliorant leur FEVG : le sexe masculin et l'absence de diabète. Le taux d'IM disproportionnés quant à lui était similaire dans les deux groupes.

Enfin bien que deux tiers des patients présentent encore une HTAP à un an (66,7%), la diminution significative des pressions pulmonaires d'une dizaine de millimètres de mercure à un an dénote l'amélioration de l'hémodynamique intracardiaque et participe elle-aussi à l'idée que le Mitraclip appliqué à une population correctement sélectionnée, saura se montrer efficace en contexte de dysfonction VG.

### **C. Efficacité technique du Mitraclip dans l'IM fonctionnelle en contexte de dysfonction VG**

Environ trois quarts des procédures se soldent par un résultat que nous pouvons considérer comme optimal.

Bien que répondant à un mécanisme tout à fait différent, l'implantation de Mitraclip est assortie d'un taux de succès similaire dans l'insuffisance mitrale fonctionnelle associée à une dysfonction VG et dans l'insuffisance mitrale organique pure.

Pourtant si l'on se concentre uniquement sur le degré de l'IM en post-procédure immédiat, on note de meilleurs résultats chez les patients présentant une IM organique, contrebalancés par une augmentation plus importante du gradient mitral.

Ces différences concernant le grade de l'IM s'effacent au fil du temps, puisqu'à un an il n'existe plus de différence significative dans la proportion de fuites de bas grade, entre les deux groupes. En effet le résultat de la procédure est excellent à long terme dans la population IM fonctionnelle en présence d'une dysfonction VG. La proportion d'IM de bas grade chez ces patients, reste la même en post-procédure immédiat et à un an (85,3 % contre 86,4%), tandis qu'elle diminue chez les patients traités pour IM organique (98,6 % contre 85,7%).

Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que la correction du mécanisme de l'IM organique est d'emblée maximale et ne peut que se dégrader dans le temps, quand le résultat de la procédure est probablement partiel dans l'IM fonctionnelle associée à une dysfonction VG. Ainsi, une amélioration progressive de la cinétique globale ventriculaire contrebalancerait les éventuelles détériorations de la fuite au fil du temps.

La procédure est donc techniquement envisageable dans la population d'IM fonctionnelle associée à une dysfonction VG, malgré le fait que les valvules soient restrictives, avec une plus faible surface de coaptation, à l'origine d'un geste moins aisé.

#### **D. Forces et limites de notre étude**

Notre étude comprenait plusieurs avantages :

- Nous avons inclus la quasi-totalité des patients ayant bénéficié d'un Mitraclip dans notre centre entre février 2017 et mai 2019. Nos données sont donc fortement représentatives de l'activité Bordelaise.
- Elle se déroulait en conditions de vie réelle avec des patients présentant des valvulopathies complexes, présentant pour un tiers de la cohorte fonctionnelle une composante organique associée, et nécessitant pour un cinquième de cette même cohorte une procédure en urgence.
- Un nombre important de nos patients présentaient un IM disproportionnée, nous autorisant à tester ce concept.
- Nos patients ont pour la plupart bénéficié d'une évaluation dans notre laboratoire, par des experts en échographie, paramètre important du fait de la difficulté à évaluer cette valvulopathie.
- Nos données sont concordantes pour de nombreux paramètres avec les études précédemment menées sur le sujet, consolidant la plausibilité de nos résultats

Cependant, nous sommes confrontés à plusieurs biais :

- Le suivi dans notre étude était limité à une période relativement courte de 1an.
- Notre étude était monocentrique, reflétant les effets d'une prise en charge spécifique à nos équipes sur une population donnée, ses résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à la population générale.

Par ailleurs le recrutement sur un unique centre pour une technique relativement nouvelle, induit nécessairement un faible effectif, à l'origine d'un potentiel manque de puissance appelant à la prudence quant à l'interprétation des résultats.

- Le recueil de données était également rétrospectif et souffrait donc d'un nombre significatif d'informations manquantes. Ainsi les paramètres analysés sont soumis à un biais potentiel, et plusieurs paramètres intéressants n'ont pas pu être analysés telle l'évolution du BNP.

- Nous n'avions pas de bras contrôle permettant de valider nos chiffres contre témoins présentant une insuffisance mitrale fonctionnelle avec dysfonction VG traitée médicament.

- Les patients recrutés pour implantation de Mitraclip dans le cadre de l'IM fonctionnelle associée à une dysfonction VG étaient particulièrement sévères et fragiles, car la procédure était réalisée *off label*. Ces patients ne représentent donc pas la population à laquelle le clip sera proposé dans l'avenir et chez qui des résultats plus favorables pourraient ressortir du fait de moindres comorbidités.

# **CONCLUSION**

---

L'implantation de Mitraclip en contexte d'insuffisance mitrale sévère et de dysfonction ventriculaire gauche, reste associée à un fort taux de mortalité et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque à un an, et il ne semble pas exister de bénéfice sur ce critère composite.

Le taux de décès n'apparaît pas amélioré par le geste. Cependant il existe une réelle réflexion à mener quant à la gestion des complications hémodynamiques péri-opératoires que rencontre une majorité de patients, à l'origine d'une part notable des décès rapportés dans notre étude. En ce sens, la prémédication par LEVOSIMENDAN et le recours à une assistance circulatoire mécanique de courte durée telle l'Impella, sont des pistes attractives justifiant des registres dédiés tel le registre Bordelais Impeclip. En revanche il semble exister des effets positifs de l'intervention sur des critères tels que le taux annuel de patients présentant un épisode de décompensation cardiaque, la dyspnée, la FEVG et la PAPS, voir le DTDVG.

Deux populations émergent au fil du temps, correspondant aux bons répondeurs et à leurs antagonistes. Le caractère disproportionné est insuffisant à lui seul pour garantir une évolution favorable post-clip. L'identification des patients bénéficiant le plus du Mitraclip sera un enjeu majeur des études à venir, afin de sélectionner au mieux les sujets auxquels s'adresse cette thérapeutique. Malgré notre effectif limité, le diabète apparaît rapidement comme étant un puissant facteur de mauvaise évolution post-opératoire dans le cadre de l'IM fonctionnelle et pourrait être un critère d'exclusion de la stratégie Mitraclip.

Enfin, la technique est fiable dans cette indication, permettant d'obtenir de bons résultats sur la fuite, stables dans le temps, et indépendamment du mécanisme causal.

Cette indication reste actuellement débattue et nous apportons quelques éléments de réflexion supplémentaires, notables par le fait qu'il s'agit de données provenant d'une étude observationnelle en conditions de vie réelle.

Plusieurs études sont actuellement en projet, telle l'étude à grande échelle RESHAPE-HF et le registre IMPECLIP, qui devraient apporter nombre de réponses à ce passionnant volet de la cardiologie.

## **Bibliographie**

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 16 sept 2006;368(9540):1005-11.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 1 juill 2003;24(13):1231-43.
3. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Benfari G, Michelena HI, Crestanello JA, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 14 juill 2019;40(27):2194-202.
4. Enriquez-Sarano M, Avierinos J-F, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041451>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 16 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa041451?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa041451?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
5. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. sept 2002;144(3):524-9.
6. Keir M, Pravin M. Left ventricular remodelling in chronic primary mitral regurgitation: implications for medical therapy. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(1):51-64.
7. García-Cosío Carmena MD, Roig Minguell E, Ferrero-Gregori A, Vázquez García R, Delgado Jiménez J, Cinca J. Prognostic Implications of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1 sept 2017;70(9):785-7.
8. Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793928>
9. He Shengqiu, Fontaine Arnold A., Schwammenthal Ehud, Yoganathan Ajit P., Levine Robert A. Integrated Mechanism for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*. 16 sept 1997;96(6):1826-34.
10. Glower DD, Bashore TM, Harrison JK, Wang A, Gehrig T, Rankin JS. Pure annular dilation as a cause of mitral regurgitation: a clinically distinct entity of female heart disease. *J Heart Valve Dis*. mai 2009;18(3):284-8.
11. P S, A K, P H. Asynchronous movement of mitral annulus: an additional mechanism of ischaemic mitral regurgitation. *Clin Cardiol*. 1 oct 2007;30(10):512-6.
12. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 19 août 2008;118(8):845-52.
13. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: A noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol*. 1 févr 1994;23(2):443-51.

14. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 3 avr 2001;103(13):1759-64.
15. Biner S, Rafique A, Rafii F, Tolstrup K, Noorani O, Shiota T, et al. Reproducibility of Proximal Isovelocity Surface Area, Vena Contracta, and Regurgitant Jet Area for Assessment of Mitral Regurgitation Severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 mars 2010;3(3):235-43.
16. Ashikhmina E, Shook D, Cobey F, Bollen B, Fox J, Liu X, et al. Three-dimensional versus two-dimensional echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation proximal isovelocity surface area. *Anesth Analg*. mars 2015;120(3):534-42.
17. Hung J, Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Levine RA. Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation: Physiologic insights from the proximal flow convergence technique. *J Am Coll Cardiol*. 1 févr 1999;33(2):538-45.
18. Buck T, Plicht B, Kahlert P, Schenk IM, Hunold P, Erbel R. Effect of Dynamic Flow Rate and Orifice Area on Mitral Regurgitant Stroke Volume Quantification Using the Proximal Isovelocity Surface Area Method. *J Am Coll Cardiol*. 26 août 2008;52(9):767-78.
19. Long-term survival of patients undergoing mitral valve repair and replacement: a longitudinal analysis of Medicare fee-for-service beneficiaries. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569153>
20. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease published today [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/esc-eacts-guidelines-for-the-management-of-valvular-heart-disease-published-today>, <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/esc-eacts-guidelines-for-the-management-of-valvular-heart-disease-published-today>
21. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15680716>
22. Qiu ZB, Chen X, Xu M, Jiang YS, Wang LM, Huang FH, et al. [Efficacy of mitral valve repair versus replacement in severe ischemic mitral regurgitation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 13 juin 2017;97(22):1705-9.
23. 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*. 2 janv 2014;370(1):23-32.
24. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J*. avr 2000;139(4):596-608.
25. Nemoto S, Hamawaki M, De Freitas G, Carabello BA. Differential effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril versus the beta-adrenergic receptor blocker atenolol on hemodynamics and left ventricular contractile function in experimental mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 3 juill 2002;40(1):149-54.
26. Levine AB, Muller C, Levine TB. Effects of high-dose lisinopril-isosorbide dinitrate on severe mitral regurgitation and heart failure remodeling. *Am J Cardiol*. 15 nov 1998;82(10):1299-301, A10.



27. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJW, van Rijnsoever EPM, Schalij MJ, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation*. 23 août 2011;124(8):912-9.
28. Survival After Coronary Revascularization, With and Without Mitral Valve Surgery, in Patients With Ischemic Mitral Regurgitation | *Circulation* [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000087656.10829.df?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000087656.10829.df?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&)
29. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 5 mars 2003;41(5):765-70.
30. 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*. 13 déc 2018;379(24):2307-18.
31. Iung 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*. déc 2019;21(12):1619-27.
32. Does combined mitral valve surgery improve survival when com... : *Journal of Cardiovascular Medicine* [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Abstract/2009/02000/Does\\_combined\\_mitral\\_valve\\_surgery\\_improve.1.aspx](https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Abstract/2009/02000/Does_combined_mitral_valve_surgery_improve.1.aspx)
33. Leyh RG, Jakob H. [Current aspects of mitral valve repair in the surgical treatment of mitral valve insufficiency]. *Herz*. févr 2006;31(1):47-52.
34. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. déc 2004;128(6):916-24.
35. Kuwahara E, Otsuji Y, Iguro Y, Ueno T, Zhu F, Mizukami N, et al. Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering. *Circulation*. 4 juill 2006;114(1 Suppl):I529-534.
36. Paparella D, Fattouch K, Moscarelli M, Santarpino G, Nasso G, Guida P, et al. Current trends in mitral valve surgery: A multicenter national comparison between full-sternotomy and minimally-invasive approach. *Int J Cardiol*. 1 mai 2020;306:147-51.
37. Dufendach K, Aranda-Michel E, Sultan I, Gleason TG, Navid F, Thoma F, et al. Outcomes of mitral valve surgery for severe ischemic mitral regurgitation. *J Card Surg*. févr 2020;35(2):390-6.
38. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=What+are+the+characteristics+of+patients+with+severe%2C+symptomatic%2C+mitral+regurgitation+who+are+denied+surgery%3F>
39. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*. 15 juill 2014;64(2):172-81.
40. 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*. 29 déc 2015;66(25):2844-54.

41. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, 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*. 17 sept 2013;62(12):1052-61.
42. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 13 2018;379(24):2297-306.
43. COAPT: 3-year outcomes from a randomized trial of the MitraClip in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.pcronline.com/News/Whats-new-on-PCRonline/2019/COAPT-3-year-outcomes-randomized-trial-MitraClip-patients-heart-failure-and-severe-secondary-mitral-regurgitation>
44. 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(2):353-62.
45. Foerst J, Cardenas A, Swank G. Safety of MitraClip Implant in the Unstable Patient: Feasibility of Concomitant Left Ventricular Support Device. *JACC Cardiovasc Interv*. 11 avr 2016;9(7):e71-2.
46. Seizer P, Schibilsky D, Sauter R, Schreieck J, Lausberg H, Walker T, et al. Percutaneous Mitral Valve Edge-to-Edge Repair Assisted by Hemodynamic Support Devices: A Case Series of Bailout Procedures. *Circ Heart Fail* [Internet]. mai 2017 [cité 24 août 2020];10(5). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004051>
47. DONAHUE ME. Supporto ventricolare sinistro elettivo con sistema Impella 2.5 L durante correzione transcatetere di insufficienza valvolare mitralica mediante tecnica edge to edge con dispositivo Mitraclip in paziente con scompenso cardiaco [Internet]. 2018 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://dta.santannapisa.it/t/etd-06172018-222239/>

## **Annexe : fiches de cas**

Parmi les patients décédés d'emblée avant sortie d'hospitalisation, nous retrouvons :

- Un homme de 67ans présentant une cardiopathie ischémique pontée et resynchronisée, sur terrain de diabète, d'AOMI sévère et d'insuffisance rénale stade 5 à l'origine d'une Euroscore 2 à 19. La FEVG était à 27 % avec IM non disproportionnée, les pressions pulmonaires à 72mmHg et la dyspnée stade 3. La procédure était réalisée en urgence pour décompensation cardiaque, avec pose de 2 clips permettant d'obtenir une IM grade 1, mais nécessitant un support inotrope dès la mise en place du premier clip. Les suites étaient marquées par une hémorragie au point de ponction et des difficultés de sevrage des amines avec finalement survenue au quatrième jour d'une dissociation électromécanique résistant aux manœuvres de réanimation.

- Une femme de 84ans présentant une cardiopathie valvulaire traitée par TAVI et rythmique en FA permanente, sur terrain diabétique et d'insuffisance rénale stade 3b, avec Euroscore 2 estimé à 5,7. La FEVG était à 30 % avec IM disproportionnée et les pressions pulmonaires à 50mmHg. On retrouvait au moins une décompensation cardiaque dans l'année précédant le clip et la dyspnée était stade 3 fort. La procédure réalisée hors contexte d'urgence consistait en 2 clips permettant d'obtenir une IM grade 1 avec gradient à 6,5mmHg et nécessité de sédation et d'instauration d'amines dès le retour en chambre. Les suites étaient marquées par une absence de réveil sur encéphalopathie post-anoxique secondaire au bas débit, avec décès au onzième jour.

- Une femme de 54ans présentant une cardiopathie ischémique extrêmement complexe sur terrain diabétique, cirrhotique Child B avec lésion hépatique à caractériser, d'AOMI amputée, et de protéinurie. L'Euroscore 2 était à 5,4 avec perte d'autonomie, contre-indication à la transplantation et à l'assistance mécanique de longue durée. La FEVG était à 40 % avec IM disproportionnée et PAPS à 50mmHg + POD. On retrouvait au moins une décompensation cardiaque dans l'année précédant le clip et la dyspnée était stade 2. La procédure réalisée hors urgence consistait en 2 clips permettant d'obtenir une IM grade 2 fort avec nécessité de support hémodynamique per-procédure. Les suites étaient initialement favorables avec sevrage des amines puis dégradation biventriculaire et réaggravation de la fuite sans déchirure valvulaire ni

décrochage de clip. L'évolution était finalement défavorable malgré reprise des amines, avec dissociation électromécanique au 6ème jour.

Un patient a bénéficié d'un support hémodynamique par Impella concomitant à l'implantation du Mitraclip.

Il s'agissait d'un homme de 37ans présentant une cardiopathie toxique post-anthracyclines, sur terrain de sarcome d'Ewing, d'insuffisance rénale stade 3b sans diabète associé et antécédent d'AVC, avec un Euroscore 2 estimé à 4,3 une contre-indication à la transplantation et à l'assistance mécanique de longue durée. La FEVG était à 30 % avec IM disproportionnée et PAPS à 35mmHg. La procédure était réalisée en urgence sous DOBUTAMINE du fait d'un choc cardiogénique et consistait en l'implantation d'un clip permettant d'obtenir une IM grade 1 avec FEVG passant à 25 %, puis implantation dans la foulée d'une Impella 5L par voie axillaire chirurgicale. Les suites étaient marquées par une hémorragie au point d'insertion de l'Impella nécessitant une hémostase chirurgicale, une aphasie épileptique transitoire sur séquelle d'AVC et une CIA résiduelle. Après cure de LEVOSIMENDAN, la DOBUTAMINE était sevrée au cinquième jour, et l'Impella au huitième jour. Le sevrage du LASILIX intra-veineux dont le patient était dépendant a pu être réalisé. Les traitements cardioprotecteurs ont pu être précocement repris. A un an nous retrouvons une dyspnée NYHA 1 avec IM grade 1, FEVG à 35 % et PAPS à 21mmHg.

## **Serment d'hippocrate**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.