

Université de Montréal

Amélioration des résultats cliniques en chirurgie cardiaque

par

Denis Bouchard MD CM MSc FRCSC

Programme de Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de PhD

en Sciences Biomédicales (3-484-1-0)

mars 2014

© Denis Bouchard, 2014

Résumé

Des éléments contributifs à plusieurs facettes de la chirurgie cardiaque ont été étudiés dans la présente thèse. Le premier manuscrit adresse la problématique de l'accident cérébro-vasculaire (ACV) post-opératoire. Nous avons analysé de façon rétrospective la médication prise en pré-opératoire de 6813 patients nécessitant une chirurgie de revascularisation coronarienne. Le but étant d'établir si la présence d'une médication précise (aspirine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, statine, bêta-bloqueur) peut agir en pré-opératoire pour diminuer le risque d'ACV. En analyse multivariée, la combinaison de la prise de bêta-bloqueurs avec une statine a produit un ratio de cote de 0,37, suggérant un effet protecteur très important.

Dans le deuxième manuscrit, je présente une étude ciblant les patients avec insuffisance mitrale ischémique modérée. Trente et un patients furent randomisés entre un traitement par pontages seuls vs pontages et annuloplastie mitrale restrictive. L'insuffisance mitrale a disparu en post-opératoire immédiat en présence de l'annuloplastie alors qu'aucun effet immédiat de la revascularisation coronarienne n'était noté sur l'insuffisance mitrale. Un an suivant la chirurgie, une insuffisance mitrale légère est réapparue chez le groupe ayant subi l'annuloplastie alors que les patients du groupe pontages seuls ont remodelé leur ventricule gauche et diminué l'importance de leur insuffisance mitrale au même niveau que le groupe annuloplastie. Aucun des marqueurs d'évolution clinique, tant au niveau symptomatique qu'au niveau de la survie ne diffère entre les groupes.

La troisième étude est un suivi sur 20 ans des patients ayant eu des remplacements valvulaires mitraux ou aortiques avec une prothèse mécanique Carbomedics. Cette étude démontre une excellente survie avec un taux de complications valvulaires hémorragiques, thrombotiques, thrombo-emboliques, et d'endocardite favorable comparé aux autres types de prothèse et une absence de bris mécanique.

Mots-clés : insuffisance mitrale ischémique, prothèse valvulaire mécanique, pontages coronariens, accident cérébro-vasculaire, complications valvulaires, survie

Abstract

Many aspects of heart surgery have been carefully studied in the present thesis. The first manuscript touches the important problematic of post-operative stroke. We have analysed in a retrospective fashion the prescription drugs taken pre-operatively in 6,813 patients requiring coronary artery bypass surgery. The aim was to analyse the effect of taking any of the following medications pre-operatively on the risk of post-operative stroke: aspirin, angiotension converting enzyme (ACE) inhibitors, statins, beta-blockers. The combination of taking a beta-blocker and a statin yielded an odd ratio of 0.37 in multivariable analysis, suggesting a strong protective effect.

In the second manuscript, I present a study addressing the problematic of moderate ischemic mitral regurgitation. We randomized 31 patients to be treated either by coronary bypass grafts alone or by a combination of coronary bypass grafting and restrictive mitral annuloplasty. Mitral valve regurgitation disappeared immediately following surgery in the annuloplasty group while no impact of coronary artery bypass graft (CABG) alone was noted on mitral insufficiency at the same time point. After one year of follow-up, mild mitral insufficiency was noted to recur in the annuloplasty group while the patients from the CABG alone group remodelled their left ventricle and secondarily decreased their mitral insufficiency grade to the same level as the annuloplasty group. None of the different measurements of clinical evolution differed between the groups at one year.

The third study is a 20-year follow-up of patients who had an isolated valvular replacement on the aortic or mitral position with the Carbomedics mechanical prosthesis. This study shows an excellent survival rate with low complications of hemorrhage, thrombosis, thrombo-embolism, reoperation and endocarditis. Noteworthy, a complete absence of structural failure at 20 years.

Keywords: ischemic mitral regurgitation, valvular mechanical prosthesis, coronary artery bypass grafting, stroke, valvular complications, survival

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	ii
Abstract	iii
Table des Matières	iv
Liste des Figures	vi
Liste des Tableaux	vii
Abréviations	ix
Dédicace	x
Remerciements	xi
Avant-propos	xii
Introduction	1
Chapitre 1 Problématique de l'ACV en post-opératoire de chirurgie coronarienne	3
1.1 Les statines et l'ACV	5
1.2 Problématique de l'ACV et la chirurgie coronarienne	6
1.3 L'effet des statines en chirurgie cardiaque	7
1.4 Article publié dans les <i>Annals of Thoracic Surgery</i> , Mars 2011	8
Chapitre 2 L'insuffisance mitrale ischémique, impact de la maladie et avenues de traitement	30
2.1 Prévalence de l'insuffisance mitrale ischémique	31
2.2 Mécanismes causals de l'insuffisance mitrale ischémique	31
2.3 Impact de l'insuffisance mitrale ischémique	35
2.4 Évaluation de la sévérité de l'insuffisance mitrale ischémique	37
2.5 Traitement chirurgical	39
2.6 Article en révision au <i>Journal of Cardiovascular and Thoracic Surgery</i>	44
Chapitre 3 Suivi à long-terme des prothèses valvulaires	67
3.1 Complications liées aux prothèses	68
3.2 Évaluation dans le temps des événements	70
3.3 Le carbone pyrolytique comme matériel structurel des valves mécaniques	71

3.4 Design de la prothèse mécanique Carbomedics	72
3.5 Article en révision aux <i>Annals of Thoracic Surgery</i>	74
Chapitre 4 Discussion	94
4.1 Sommaire et originalité de la thèse	94
4.2 Limitation et projets futurs	98
Conclusion	102
Bibliographie	104
<i>Curriculum Vitae</i>	115
Accord des co-auteurs	

Liste des Figures

Figure 1	<i>Incidence of postoperative stroke based on the presence of carotid stenosis and neurological symptoms</i>	4
Figure 2 Mécanisme de l'insuffisance mitrale ischémique chronique	32
Figure 3	L'influence de l'insuffisance mitrale ischémique sur la survie suivant un infarctus du myocarde	36
Figure 4 Évaluation échocardiographique de l'insuffisance mitrale ischémique	38
Figure 5 Survie suivant une chirurgie pour IMI	40
Figure 6 Persistance et récurrence de l'IMI suivant une annuloplastie	42
Figure 7 Taux de thrombo-embolisme pour les prothèses mécaniques	69
Figure 8 L'anatomie de la valve mécanique CarboMedics Top Hat	73
Figures à l'intérieur du manuscrit <i>Statin in combination with β-blocker therapy reduces postoperative stroke after coronary artery bypass graft surgery</i>		
Figure 1 Evolution over time of preoperative medication	28
Figure 2	Probability of postoperative stroke according to the presence of diabetes, carotid disease, age group and preoperative day therapy	29
Figures à l'intérieur du manuscrit <i>Twenty-year experience with the Carbomedics mechanical valve prosthesis</i>		
Figure 1 Survival following AVR or MVR with Carbomedics Prosthesis	91
Figure 2	Freedom from valve-related Mortality following AVR or MVR with Carbomedics	
Figure 3	Reoperation-free Survival following AVR or MVR with Carbomedics Prosthesis	93

Liste des Tableaux

Tableaux à l'intérieur du manuscrit *Statin in combination with β -blocker therapy reduces postoperative stroke after coronary artery bypass graft surgery*

Table 1Patient Characteristics	22
Table 2Preoperative Clinical Characteristics	23
Table 3	<i>Number of Patients on Medications Prior to Coronary Artery Bypass Grafting in Patients Participating in the Drug Public Insurance Program</i>	24
Table 4	<i>Predictors of Postoperative Stroke as Estimated with a Multiple Logistic Regression</i>	25
Table 5	<i>Probability (expressed as percentage) of Postoperative Stroke According to the Presence of Diabetes, Carotid Disease, Age Group and Preoperative Drug Therapy</i>	26

Tableaux à l'intérieur du manuscrit *Impact of systematic down-sizing rigid ring annuloplasty in patients with moderate ischemic mitral regurgitation: a randomized clinical trial*

Table 1Patient Characteristics	59
Table 2 Perioperative Characteristics	60
Table 3 Clinical Follow-up	61
Table 4	<i>Mitral Regurgitation Grade Intra-operatively, at 3 months and 1 year post-op</i>	62
Table 5	<i>Echocardiographic Parameters Preoperatively, at 3 months and 12 months post-op and pre/post comparisons within each group</i>	63
Table 6	<i>Delta-MR Grade Comparisons between CABG and CABG+ring groups</i>	65
Table 7	<i>Post-op Echocardiographic Parameters Adjusted for Preoperative Level and between groups comparisons at 3 and 12 months</i>	66

Tableaux à l'intérieur du manuscrit *Twenty-year experience with the Carbomedic mechanical valve prosthesis*

<i>Table 1</i>	<i>Distribution of the Valve Sizes Implanted for Patients Having Aortic or Mitral Valve Replacement</i>	86
<i>Table 2</i>	<i>Patient Demographics and Operative Procedures</i>	87
<i>Table 3</i>	<i>Causes of Mortality for Patients Having Aortic or Mitral Valve Replacement with the Carbomedics Valve Prosthesis</i>	88
<i>Table 4</i>	<i>Cumulative Incidence Estimates for Patient Having Mitral and Aortic Valve Replacement with Carbomedics cardiac valve Prosthesis</i>	89

Abréviations

ACEi	<i>Angiotension Converting Enzyme inhibitor</i>
ACV	Accident cérébro-vasculaire
CABG	Pontages aorto-coronariens (Coronary Artery Bypass Graft)
CEC	Circulation extra-corporelle
CIHR	<i>Canadian Institutes for Health Research</i>
CT-scan	Tomodensitométrie
ERO	Surface de l'orifice régurgitant
FA	Fibrillation auriculaire
FDA	Food and Drug Administration
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
IC	Intervalle de confiance
ICC	Insuffisance cardiaque congestive
ICM	Institut de Cardiologie de Montréal
ICT	Ischémie cérébrale transitoire
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IMI	Insuffisance mitrale ischémique
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Event</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPC	<i>Optimal performance characteristics</i>
OR	<i>Odd Ratio</i>
RV	Volume régurgitant
RVA	Remplacement de la valve aortique
RVM	Remplacement de la valve mitrale
VG	Ventricule gauche

J'aimerais dédier ce travail à mes trois enfants, Olivier, Frédérique et Julien. De leur côté, ils m'ont soutenu avec une force de caractère exceptionnelle. De mon côté, ce projet a créé un modèle pour eux à suivre de plaisir dans l'éducation supérieure.

Remerciements

Mes premiers remerciements se doivent d'aller au professeur Jean Lambert. Il a cru en mon potentiel de réaliser un doctorat. Il m'a soutenu, tenu la main dans un long parcours depuis 2006, sans jamais voir dans son regard une once de découragement. Je dois remercier également mon groupe de chirurgiens à l'Institut de Cardiologie de Montréal de m'avoir épaulé dans mes démarches, encouragé dans mes idées de recherche et de m'avoir accordé un peu de temps afin de réaliser le tout. Spécialement je remercie le docteur Michel Carrier d'avoir dirigé conjointement cette thèse, de m'avoir écouté et motivé sans relâche. J'aimerais également souligner le soutien d'André Denault qui a été mon camarade de PhD, se retrouvant tous les deux sur un banc d'école simultanément a ajouté à ma motivation. Il faut également parler de l'appui de mes parents Michel Bouchard et Micheline Boucher qui ont toujours cru à toutes mes réalisations. Finalement, essentiel à la réalisation d'un travail qui s'est déroulé principalement de soir et durant les week-ends, l'encouragement constant de mes superbes trois enfants Olivier, Frédérique et Julien. Merci à tous.

Avant-propos

La chirurgie cardiaque vient de loin. En 1882, Théodore Billroth commentait que la péricardectomie était l'équivalent d'un acte frivole, une prostitution de la chirurgie. L'année suivante il déclarait que n'importe lequel chirurgien essayant de coudre une blessure sur le cœur devrait perdre le respect de tous ses pairs. Peu de temps après, Ludwig Rehn sutura une blessure du ventricule droit, en 1896. Commentant sur ce succès, Sherman, en 1902, mentionna que la distance pour atteindre l'organe n'est peut-être pas plus grande qu'un pouce, mais il fallut 2 400 ans à la science chirurgicale pour faire le trajet [1].

En fait la chirurgie cardiaque débuta vraiment, dans les traits que nous lui reconnaissons aujourd'hui, il y a quatre décennies. Depuis les progrès ont été mirobolants. Le cœur ne constitue plus du point de vue médical, le siège de l'âme. Il est maintenant un organe que nous avons appris à connaître et à réparer. L'histoire de la chirurgie cardiaque moderne est en cours!

La science ne s'est pas facilement déployée dans les mondes chirurgicaux. Les techniques s'établissant souvent individuellement, sans savoir si une seconde paire de main, visant à faire le même travail, arrivera au même résultat. Contrairement à notre spécialité sœur, la cardiologie, les études randomisées sont très rares dans notre monde. Il est difficile de convaincre un patient de laisser au sort le traitement qu'il recevra... une chirurgie vs une pilule.

C'est dans ce contexte que j'ai débuté ce doctorat. Pour apprendre davantage comment réaliser des études de qualité afin de développer les connaissances en chirurgie cardiaque. J'avais en tête de réaliser plusieurs projets randomisés. Ce qui fut débuté. Les difficultés de recrutement des patients, tant dans la spécificité de trouver celui qui correspond exactement à la question de recherche, que dans l'obtention de leur collaboration au processus de randomisation, ne permis pas de clôturer deux des trois projets randomisés qui faisaient partie de mon plan de PhD initial.

Dans cette thèse intitulée « Amélioration des résultats cliniques en chirurgie cardiaque » seront présentées trois études scientifiques appliquées à la chirurgie cardiaque clinique. La première étude est une analyse d'une énorme base de donnée provinciale visant à établir l'impact de différentes thérapies médicales (aspirine, statine, b-bloqueurs et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)) sur la survenue d'accidents cérébro-vasculaires (ACV) en post-opératoire de chirurgie de pontages coronariens. Le second papier est une étude randomisée chez les coronariens ayant subi un infarctus et secondairement sont affligés d'une insuffisance mitrale fonctionnelle modérée. Dans ce contexte, il n'existe pas de réponse dans la littérature aux bénéfices de corriger ou non l'insuffisance mitrale au moment de la chirurgie de revascularisation coronarienne. Finalement, la troisième étude présentée dans cette thèse est un suivi longitudinal de patients ayant eu un remplacement valvulaire aortique ou mitral avec une prothèse mécanique à deux feuillets, la Carbomedics de Sorin. Nous avons évalué dans cette étude la survie et le taux de complications liés à ces prothèses sur 20 ans de suivi.

Introduction

Plusieurs questions demandent à être répondues, affinées, précisées dans la science clinique de la chirurgie cardiaque. La première étape est sans contredit de cibler les problématiques cliniques nécessitant davantage d'investissement scientifique. Cela se fait sur la base de l'importance de la maladie, de doutes quant à la meilleure approche thérapeutique, ou encore, de la lourdeur des complications liées au traitement. Les trois problématiques cliniques examinées dans cette thèse en sont de bons exemples.

Dans le chapitre 1, en ce qui a trait à la problématique des accidents cérébro-vasculaires résultant d'une chirurgie de pontages coronariens, nous examinerons les causes connues de l'accident cérébro-vasculaire (ACV) en situation post-opératoire. Une littérature importante s'est attardée au rôle protecteur possible des statines sur les événements cérébraux. Cette classe de médicaments possède un effet pléiotrophique important agissant via plusieurs mécanismes, incluant la fonction endothéliale, l'inflammation, l'activation plaquettaire et le stress oxydatif. D'importantes études randomisées ont démontré que les statines pouvaient réduire la morbidité et morbidité cardiovasculaire chez les patients coronariens ou possédant plusieurs facteurs de risque de maladie coronarienne [2-4]. En chirurgie cardiaque, la prise de statines pré-opératoires a démontré un effet protecteur sur la mortalité, l'insuffisance rénale et l'infarctus du myocarde [5]. À partir d'une base de données de 6 813 patients ayant subi une chirurgie coronarienne de revascularisation et dont l'ensemble des médicaments prises péri-opératoires est connu, nous avons investigué le rôle des statines, combiné ou non à d'autres médicaments, sur la survenue d'accidents cérébro-vasculaires.

La maladie mitrale ischémique, résultant de l'effet de l'ischémie chronique sur la paroi myocardique ventriculaire gauche, a dans les dernières années suscité beaucoup d'intérêt. L'apparition d'une insuffisance mitrale post-infarctus, même de faible degré, transporte un impact pronostic important [6]. La problématique de l'insuffisance mitrale ischémique modérée est complexe. 1) Le pronostic vital est affecté par sa présence; 2) la revascularisation coronarienne seule peut améliorer la fonction mitrale par amélioration de la perfusion du myocarde et conséquemment de sa cinétique [7]; 3) la correction chirurgicale par annuloplastie mitrale attaque l'anneau mitral alors que le déplacement des

muscles papillaires et la dysfonction des segments myocardiques sont la cause de l'insuffisance valvulaire, la récurrence de l'insuffisance mitrale post-réparation demeure problématique [8, 9]; 4) la mortalité opératoire de l'ajout d'un geste sur la valve mitrale est majorée [10]. Ce tableau difficile rendit pertinent la mise en place d'une étude randomisée sur ce sujet. Le second manuscrit de cette thèse décrit les résultats obtenus.

La raison pour laquelle les techniques de réparations valvulaires sont le sujet de beaucoup d'intérêt en chirurgie cardiaque est liée à une diminution des morbidités associées comparées aux remplacements valvulaires [11]. Les remplacements valvulaires demeurent essentiels dans plusieurs situations cliniques : calcification des valves aortiques, maladie mitrale rhumatismale, certaines insuffisances mitrales secondaires. Les prothèses valvulaires mécaniques, après un historique difficile criblé de plusieurs bris mécaniques [12], se sont établies comme une solution de choix pour les patients nécessitant un remplacement valvulaire de longue durée, le but étant de minimiser le risque de réopération en échange d'une anti-coagulation à vie et d'un risque thrombo-embolique et hémorragique associé. La valeur des suivis à très long terme devient très importante pour bien sélectionner ce type de produit valvulaire. Le suivi sur 20 ans des prothèses aortiques et mitrales mécaniques Carbomedics sera présenté au chapitre 3.

Les démarches scientifiques et bio-statistiques des trois types de publications inclus dans cette thèse sont très différentes. Pourtant elles visent le même résultat, mieux comprendre et analyser les données nous permettant d'améliorer les résultats cliniques en chirurgie cardiaque. L'essence de cette thèse.

Chapitre 1 Problématique de l'ACV en post-opératoire de chirurgie coronarienne

L'ACV est une complication très sérieuse de la chirurgie de revascularisation coronarienne. Les incapacités physiques reliées sont parfois désastreuses. La mortalité post-opératoire chez les patients ayant subi un ACV péri-opératoire a été décrite comme majorée entre 4 et 9 fois dans la littérature [13-15]. Les études rapportent une association significative entre les sténoses carotidiennes et le risque d'ACV post-opératoire [16-18]. Selon un article de revue, les patients nécessitant des pontages coronariens sans maladie carotidienne avaient un risque d'ACV de moins de 2 %, alors que ceux avec des sténoses unilatérales de 50-99 % avaient un risque de 3 %, le risque augmentait à 5 % en présence de maladie carotidienne bilatérale avec sténoses de 50-99 %. L'occlusion complète comportait le plus haut risque d'ACV (7-11 %) [19]. De façon intéressante, cette même publication stipulait que 50 % des patients ayant subi un ACV n'avaient pas du tout de maladie carotidienne et que 60 % des territoires identifiés au CT-scan cérébral ne correspondaient pas à la latéralisation de la maladie carotidienne. En plus du degré de sténose carotidienne, une histoire médicale antérieure positive d'ACV ou d'ICT est fortement associée à la survenue d'ACV péri-opératoire (Figure 1) [20].

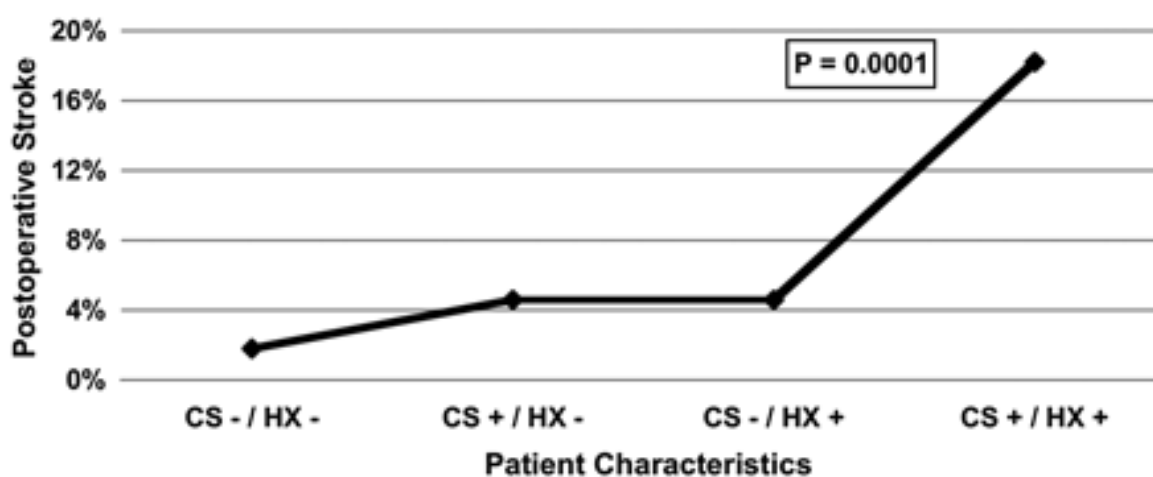


Figure 1 Incidence of postoperative stroke based on the presence of carotid stenosis and neurological symptoms. CS, carotid stenosis >50%; HX, history of transient ischaemic attack or stroke; -, absent; +, present. (Avec la permission de D'Agostino et al. [20]).

Plusieurs mécanismes indépendants de la maladie carotidienne ont été décrits comme contributeur important aux événements neurologiques post-opératoires. Ricotta *et al.* ont présenté l'incongruence entre la distribution des ACV et les sites de sténose carotidienne [21]. De plus, la correspondance dans le temps parfois suggère des mécanismes autres. La plupart des ACV surviennent passé 24 heures de la chirurgie. Cela ouvre la porte pour d'autres éléments contributifs telle que la fibrillation auriculaire ou l'instabilité hémodynamique accompagnée d'hypotension. Certaines études se focalisant sur l'étiologie des ACV péri-opératoires ont bien démontré l'importance de la maladie athérosclérotique de l'aorte ascendante. Probablement lié à de macro-embolies survenant après des manipulations de l'aorte ascendante [15, 22, 23]. La protrusion d'athéromes mobiles ou pédiculés, lorsque observée par échocardiographie transoesophagienne, est associée à une incidence d'ACV post-opératoire de 14 % [24, 25]. Un autre phénomène, en présence de maladie carotidienne obstructive, est l'établissement de faille dans le système d'autorégulation cérébral, augmentant le risque d'ACV en chirurgie cardiaque [26].

À tous ces éléments multifactoriels, il faut maintenant ajouter celui de l'inflammation et de la fonction endothéliale des vaisseaux cérébraux et revoir le rôle pleiotrophique des statines qui pourrait contribuer à prévenir les événements neurologiques.

1.1 Les statines et l'ACV

Les inhibiteurs de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA reductase, appelés communément statines, sont principalement utilisés dans le traitement de la dyslipidémie et jouent un rôle primordial dans la prévention primaire et secondaire de la maladie cardiaque athérosclérotique et des accidents cérébro-vasculaires. Il existe également des bénéfices possibles de ces molécules dans plusieurs autres désordres pathologiques, conférés via certaines propriétés non-liées à la réduction des lipides. Ces effets sont appelés pléiotropiques et on assume qu'ils sont le résultat de l'inhibition de la synthèse isoprénoïde. Cela conduit à : 1) la régulation à la hausse de la synthèse de l'oxyde nitrique endothéliale et une amélioration de la fonction endothéliale vasculaire ; 2) la réduction des oxydants circulant via une régulation à la baisse de la production de la nicotinamide

adénine dinucléotide phosphate-oxidase ; 3) de propriétés anti-inflammatoires démontrées par une baisse des protéines C-réactives, des interleukines, du facteur k B nucléaire ainsi qu'une diminution de l'inflammation vasculaire ; 4) une amélioration des fonctions autonomiques et de la régulation des réflexes sympathiques [27] ; et finalement, 5) d'une baisse de l'activation de la cascade du système de coagulation extrinsèque et de l'agrégation plaquettaire [28, 29].

Même si l'association entre les niveaux de cholestérol sériques et les risques d'ACV n'a pas clairement été établie, les statines ont bel et bien une place établie en prévention primaire et secondaire des ACVs comme mentionnée plus haut. Une méta-analyse d'essais randomisés regardant l'utilisation de statines dans l'ACV incluant 165 792 patients jugés à haut risque a démontré une diminution du risque d'ACV de 21,1 % chez les utilisateurs de statine pour chaque 39mg/dL de baisse du LDL (Interval de confiance 95 % 6,3–33,5, $p = 0,009$), alors que les patients ayant déjà souffert d'un ACV ont eu 1,9 % moins de récurrence d'ACV non cardio-emboliques (Ratio de risque 0,84, IC 0,71–0,99, $p = 0,002$) et une diminution de 3,5% du risque d'événement cardiovasculaire à 5 ans (RR 0.80, IC 95 % 0,62–0,92, $p = 0,03$) [30]. En plus de l'effet sur les lipides, les effets pleiotropiques associés à la prévention des ACVs sont : 1) la prévention de l'ischémie et de l'hémorragie via l'augmentation de la réactivité cérébrovasculaire et la réduction des vasospasmes ; 2) la stabilisation de la couche endothéliale ; 3) la réduction du stress oxydatif ; 4) la promotion de l'angiogénèse ; et 5) la diminution de l'inflammation des parois vasculaires et au sein des plaques athéromateuses [31-33]. Des modèles animaux ont clairement mis en évidence une augmentation du flux sanguin dans le foyer ischémique et les zones de pénombres ainsi qu'une réduction du volume de l'infarctus en contexte d'ACV aigu, mettant en relief les effets neuroprotecteurs des statines [34, 35].

1.2 Problématique de l'ACV et la chirurgie coronarienne

L'essai clinique SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) a démontré que les pontages aortocoronariens demeurent le traitement de choix pour les maladies tritronculaires et les lésions du tronc commun [36]. Le groupe CABG a démontré un taux plus faible d'événements cardiaques majeurs ou d'événements cérébrovasculaires ainsi que de nouvelles revascularisations à 12 mois

lorsque comparé au groupe randomisé à une revascularisation percutanée (12,4 % vs. 17,8 %). Ces excellents résultats ont été assombris par un taux plus élevé d'ACV à 12 mois dans le groupe CABG (2,2 % vs. 0,6 %). L'incidence d'ACV suite à une chirurgie coronarienne a été rapporté entre 0,8 % et 3,2 % dans les études rétrospectives [37, 38] et entre 1,5 % et 5,2 dans les études prospectives [15, 39]. La mortalité associée à la survenue d'un ACV est de 20% comparée à 2-4% chez les patients n'ayant pas subi d'ACV [40]. En plus de la souffrance, l'impact économique des ACVs post-op est substantiel : séjours prolongés dans les unités de soins intensifs et dans les lits réguliers. Les coûts hospitaliers sont souvent doublés [15].

L'ACV, le délirium et les déficits neurocognitifs sont parmi les complications de la chirurgie coronarienne les plus vexantes. Les étiologies les plus fréquentes sont : l'embolisation cérébrale de plaques athérosclérotiques ou calcifiées délogées lors des canulations ou clampages de l'aorte ascendante. L'hypoperfusion et la réponse inflammatoire systémique sont également des causes décrites [41]. Les patients à plus haut risque sont ceux avec plusieurs comorbidités cardiovasculaires (hypertension, diabète, maladie vasculaire périphérique, tabagisme), des ACV anciens et un âge avancé [42].

1.3 L'effet des statines en chirurgie cardiaque

L'utilisation des statines en chirurgie cardiaque a par le passé mis en évidence une diminution des MACEs chez les patients dyslipidémiques [2]. Elles ont été démontrées comme pouvant diminuer la mortalité peri-opératoire dans plusieurs importantes séries [3, 4]. Dans une étude, les patients ayant reçu de l'atorvastatin en préopératoire ont eu une baisse des interleukines-6 et -8, 4 heures suivant la chirurgie cardiaque, témoignant d'un effet anti-inflammatoire [43]. De plus, il y a des évidences démontrant une diminution de l'insuffisance rénale aiguë médiée par l'angiotensine II avec pré-traitement aux statines [44, 45]. Aucune étude avant la nôtre n'a mis en évidence un effet neuro-protecteur des statines chez les patients devant subir des pontages coronariens.

1.4 Article publié dans les *Annals of Thoracic Surgery*, Mars 2011

Statin in combination with β -blocker therapy reduces postoperative stroke after coronary artery bypass graft surgery

Statin in Combination with β -blocker Therapy Reduces Postoperative Stroke Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Denis Bouchard, MD, Michel Carrier, MD, Philippe Demers, MD, Raymond Cartier, MD, Michel Pellerin, MD, Louis P. Perrault, MD, PhD and Jean Lambert, PhD

Departments of Cardiac Surgery, and Social and Preventive Medicine, Montreal Heart Institute/Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Running Head: Statin— β -blocker reduce post-CABG stroke

Word count: 4311

ABSTRACT

Background: Statin therapy prior to coronary artery bypass surgery has been shown to prevent perioperative events such as myocardial infarction and perioperative death. The effect of statin therapy as a preventive treatment to decrease the stroke risk unrelated to cardiac surgery is also documented. In the setting of coronary bypass surgery a preventive effect of statin therapy on neurological outcome has not been shown.

Method: We analyzed 6813 patients treated by CABG surgery at our institution between 1995 and 2005 for which complete medication history including all drugs taken before and following surgery. We analyzed the risk factors for postoperative stroke using a multiple logistic regression analysis, more specifically looking at the effect of preoperative treatment with statin, aspirin, β -blockers and ACE-inhibitors, alone or in combination.

Results: At 30 days postop, 94 patients suffered a new documented stroke (1.4%). Hypertension, carotid disease, diabetes and age were all associated with a greater risk of postoperative stroke. When analyzing the 4 groups of drug therapy, none of the medication alone affected the stroke rate. However, upon multivariable analysis, the combination of statin and β -blockers gave an odd ratio of 0.377, suggesting a strong protective effect.

Conclusion: β -blockers combined with statin confer a protective effect for stroke following coronary artery bypass surgery.

Keywords: Coronary artery bypass grafts (CABG), perioperative care, statistics, regression analysis, stroke

Introduction

Coronary artery bypass surgery is a very effective procedure to treat multi-vessel coronary artery disease with a low risk of postoperative complications, stroke being among the most serious. In the SYNTAX trial, comparing the outcomes following coronary artery bypass grafting (CABG) surgery to those following coronary percutaneous procedures using drug-eluting stent, early postoperative stroke was more prevalent following CABG surgery (2.2% vs 0.6%). This high rate of postoperative neurological complication offset the beneficial effect that CABG surgery had a significantly lower composite end-point (death, stroke, myocardial infarction, or repeat revascularization).

Large randomized trials have shown that statins decrease morbidity and mortality from cardiovascular events in patients with, or at high risk of, coronary artery disease [1-3]. Statin therapy (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors) has been shown to reduce death, myocardial infarction and stroke in patients with near normal as well as elevated serum cholesterol level [4]. The mechanism of this improvement is likely multifactorial, with some benefits attributed to the lipid lowering effects and some to lipid-independent (pleiotropic) properties [5, 6]. In the setting of cardiac surgery, preoperative statin therapy has been associated with a significant decrease in postoperative complications such as death, myocardial infarction and acute kidney failure [7]. Statin therapy also prevents strokes in patients with cardiovascular risk factors [8, 9]. The aim of the present study was to evaluate the preoperative risk factors for stroke following CABG surgery and to assess the neuro-protective role of statin alone or in combination with other cardiovascular drugs in a large cohort of patients having undergone CABG.

Patients and Methods

The protocol was reviewed and approved by the Ethical Committee of our institution as well as by the Office of Privacy Commissioner of the Province of Quebec. Between January 1995 and December 2005, 9980 consecutive adult patients underwent isolated CABG at the Montreal Heart Institute. All patients undergoing CABG with at least two grafts were included in the present analysis. Patients undergoing a concomitant valve or other cardiac surgical procedures were excluded. The indication for myocardial revascularization was based on standard angiographic and clinical criteria. The left ITA

was harvested as a pedicle and usually grafted on the left descending artery or a diagonal branch; the right ITA when used was mostly harvested as a pedicle aiming at the circumflex or the right coronary territory or used as a free graft [10]. Sequential ITA grafts were used occasionally. Patients underwent single and bilateral ITA grafting depending on the preference of the attending surgeon. Other bypass grafts were constructed using the saphenous vein or radial artery as a conduit. 20.7% of the surgery was done off-pump, by the beating heart technique while 79.3% was done using extracorporeal circulation and aortic cross-clamp. Tangential clamp for proximal anastomosis was used in 80% of the cases. Epi-aortic scanning was used intraoperatively in patients with suspicion of calcified or atheromatous aorta as well as in elderly patients. The mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass was kept around 90 mmHg in patients with carotid artery disease.

Demographic variables (gender and age), risk factors for coronary artery disease, major comorbidities as well as postoperative unfavourable events were obtained by retrospective review of the institutional discharge summary. Complicated diabetes was tagged if a diabetic patient suffered a complication on at least one organ related to this disease (eye, kidney, PVD, neurological). A stroke was defined as a global or focal neurological deficit of presumed vascular origin lasting more than 24 h that could be evident soon after emergence from anesthesia or after first awaking without any neurological deficits within 30 days of the surgery. A cerebrovascular accident diagnosed clinically was always confirmed by a brain CT scan. Patient's individual file numbers were matched with the corresponding files from a governmental centralized health care database (*Régie de l'Assurance Maladie du Québec*). In the province of Quebec, all citizens have to register with a private or with the government drug insurance program. All drugs prescribed under the public system are recorded and the data were available for our analysis. Complete preoperative and postoperative pharmacological profile was available for the 6813 patients on the public insurance program. These are the patients analyzed in the present study. The effects on perioperative outcome of four classes of medication were studied: antiplatelet agents, β -blockers, statins, and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Many different agents for each class of medication were used throughout the study period, and each medication was used at various dosages. Because of this fact, evidence of a prescription of one agent up to the time of surgery from each drug class was considered as positive for use of this medication irrespective of the doses and the trade names of the particular drug.

Permission to use the denominated database was obtained from the Information Access Board of the Quebec government and from the Ethics Committee of the Montreal Heart Institute. Information, clinical follow-up and vital status were obtained for all patients until June 2009, the closing date for this cohort of patients.

Statistical Analysis

Data were expressed as mean \pm standard deviation for continuous variables and frequencies and percentages for categorical variables. Demographic data were compared between groups using χ^2 test for categorical variables, and continuous variables were compared using the t test. Multiple logistic regression analyses for predictive factors affecting postoperative neurological injury were carried out in four steps. In the first step, a likelihood ratio backward stepwise approach was used to test the demographic variables. Statistically significant variables ($p < 0.05$) were kept in the model for the second step. In this second step, a similar approach was used to analyze medical history variables (high blood pressure, dyslipidemia, uncomplicated diabetes mellitus, complicated diabetes mellitus, peripheral vascular disease, family history of coronary artery disease, carotid disease, status post-PTCA or stent, restenosis, previous CABG, occluded graft, off-pump beating heart technique, all-arterial graft, type of grafts (vein, radial, mammary), number of grafts, COPD, previous pulmonary emboli, preoperative ventricular or atrial tachycardia, ventricular aneurysm, renal insufficiency). Statistically significant variables were kept in the model for the third step in which preoperative data (angina, recent myocardial infarct, recent stroke, heart failure) were tested in a similar approach. Finally, preoperative drug treatments including two-way interactions between the four types of medications were tested in a similar approach conditional to the presence of variables kept in the model from the previous steps. Due to the very large number of variables tested in the first three steps, interactions between these variables were not tested. Goodness of fit of the final model was assessed using the Hosmer-Lemeshow statistic and the model fitted the data adequately ($X^2=5.307$, $df=8$, $p=0.724$). The analysis was done using SPSS v.17 statistical software.

Results

Patient Characteristics

Patients registered in the public drug program were significantly older, more frequently of the female gender and had a higher rate of diabetes, hypertension and unstable angina compared with patients insured with the private program (Table 1).

For patients participating in the public drug insurance program, preoperative clinical characteristics were compared between patients who suffered a stroke and those who did not (Table 2). Patients with postoperative stroke following CABG surgery were older, most likely to have complicated diabetes, high blood pressure and carotid disease. Use of the four classes of medication before CABG was similar between patients who had a postoperative stroke and those who did not. Antiplatelet agents, β -Blockers and statins were the medications most often used before CABG surgery in patients covered with the public insurance (Table 2). Figure 1 shows the change over the study time of the preoperative drug prescription profiles. Table 3 displays the number of patients on the various medications prior to coronary bypass grafting.

Short-Term Results

Overall 30-day mortality was 1.7%. If a postoperative stroke occurred, the postoperative death rate increased to 7.4% ($p=0.000$). The perioperative myocardial infarction rate was 3.6% and the postoperative rate of renal insufficiency was 3.6%. These two outcomes were not affected by the occurrence of stroke. The postoperative atrial fibrillation rate was 16.3%. In the presence of postoperative atrial fibrillation, the stroke rate increased from 1.3 to 1.7%. This was however not statistically significant ($p=0.3$).

Stroke Occurrence

Based on the four steps backward stepwise approach, as described in the Statistical Analysis section, the following variables were kept in our model:

Step 1 (Demographics): Sex and age.

Step 2 (Medical history): Carotid disease, hypertension and complicated diabetes.

Step 3 (Preoperative clinical condition): None of the variables.

Step 4 (Preoperative drugs): The statin x β -blocker interaction, and consequently the main effects of statin and β -blocker.

The final multiple logistic regression is shown in Table 4. The p value associated with gender was 0.078 but this potentially confounding variable was kept in the final model.

The preoperative concomitant use of statins and β -blockers is the only drug treatment associated with a decreased postoperative stroke rate following CABG (Table 4). Preoperative statin used gave an odd ratio of 0.779 ($p=0.280$) while preoperative β -blocker use had an odd ratio of 0.783 ($p=0.275$). The prescription profiles of the four drug groups changed during the study period as shown in Figure 1, including an increasing use of the combination of statin and β -blockers. However, analysis of an effect of time on stroke occurrence was not statistically significant (OR=1.040; $p=0.294$). Table 5 and Figure 2 show the predicted percentage of postoperative stroke in the presence of certain identified risk factors: carotid disease, complicated diabetes, use of statins, β -blockers or both for three aged groups: 50, 65 and 80.

Discussion

The present study suggests that preoperative use of a statin and β -blocker therapy has a significant beneficial effect on lowering postoperative stroke after CABG surgery. However none of these medications taken alone had a significant preventive impact.

Perioperative β -blockers are known to prevent postoperative death [11, 12]. The effect of β -blocker on stroke prevention is less clear. In the POISE study, a randomized controlled trial of preoperative β -blocker used among 8,351 patients undergoing non-cardiac surgery, β -blocker prescription doubled the mortality from 0.5 to 1.0% [13]. However, in the DECREASE trial, where 3884 patients were evaluated for postoperative stroke (incidence: 0.46%) no decrease in postop stroke was observed among patients taking β -blockers preoperatively [14]. One possible mechanism explaining the positive effect of β -blocker therapy combined with statins in our study could be the reduction in the atrial fibrillation rate which was well demonstrated by a meta-analysis by Andrews, in which the likelihood of developing an atrial arrhythmia in patients treated with β -blockers was markedly decreased compared with controls (OR = 0.28, CI = 0.21-0.36) [15]. This reduction in the atrial fibrillation rate could act favourably on postoperative stroke rate [16, 17]. In a study by Almassi, postoperative atrial fibrillation doubled the stroke rate from

2.44% to 5.26% [17]. Statin therapy on its own was shown to decrease the postoperative atrial fibrillation rate as well as decrease stroke rate in a retrospective study of 626 cases of extensive coronary artery disease in Anzhen [18]. In cardiac surgery patients treated postoperatively with β -blockers, treatment with statin reduces the incidence of postoperative AF when used at higher dosages (more than 20 mg simvastatin) [19].

A clear association between hypercholesterolemia and ischemic stroke has not yet been established by observational studies. In clinical trials, however, cholesterol-lowering appears to consistently reduce the stroke risk. Data are now available from various primary prevention studies - ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, CARDS, WOSCOPS - and secondary prevention studies - 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE, GREACE, HPS, LIPID, MIRACL, SPARCL, TNT (Treating to New Targets) - confirming the stroke reducing ability of statins [20-31]. Regarding primary prevention, *post hoc* analyses have shown that pravastatin reduces the relative risk of stroke by 9-11% (not statistically significant) in the ALLHAT-LLT and WOSCOPS trials, whereas atorvastatin reduced this risk by 27-48% in the ASCOT-LLA ($p = 0.024$) and CARDS trials. It remains to be established in prospective studies whether cholesterol-lowering is effective in the primary prevention of stroke [32].

In regards to a possible neuroprotective effect during CABG surgery, no study so far has been able to demonstrate perioperative stroke reduction using statins. Recently published retrospective propensity score analysis of 5,121 patients undergoing CABG, looking at stroke and encephalopathy failed to demonstrate a protective effect of statins on these outcomes [33]. The present data, to our knowledge, is the first to demonstrate a protective role for statins in the setting of coronary artery bypass surgery but only when combined with β -blocking therapy. Like the Koenig study, there was no protective effect of statin as a stand-alone treatment but the combination of statins and β -blockers taken preoperatively yielded a significant reduction in postoperative stroke in our patients.

Limitations

These results should be interpreted with caution due to the following limitations. First, no data was available from patients covered by private drug insurance group. Of interest, these patients were younger and were likely to be at a much lower risk of stroke compared with those with a public insurance.

Second, no data on baseline and actual LDL-C levels were available before CABG surgery. Moreover, dosage or changes in dosage and in the subcategories of statins and β -blockers prescribed by physicians were not taken into account because of the many changes observed in dosing and in drugs used throughout the study period.

Conclusion

Measures of preventive treatment, including the use of β -blocker and statin medications, have a significant benefit on stroke reduction following CABG surgery. Patients with a higher risk of stroke such as those known for carotid artery disease, diabetes and hypertension could particularly benefit from this preoperative therapy. A prospective randomized study targeting this higher risk population could further assess the effect of this therapy in reducing the incidence of the infrequent but very disabling outcome which is postoperative stroke.

References

1. Thielmann M, Neuhäuser M, Marr A, et al. Lipid-lowering effect of preoperative statin therapy on postoperative major adverse cardiac events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1143-9.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
3. Collard CD, Body SC, Shernan SK, et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:392-400.
4. Magovern JA, Moraca RJ, Bailey SH, et al. Preoperative statin is associated with decreased operative mortality in high risk coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Surg* 2010;24:5:5-8.
5. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Statins and stroke prevention. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1231-43.
6. Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I, Giossi A, Costa P, Padovani A. New insights into the pleiotropic effects of statins for stroke prevention. *Mini Rev Med Chem* 2009;9:794-804.
7. Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2006;333:1149.
8. Goldstein LB, Amarenco P, Zivin J, et al. Statin treatment and stroke outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2009;40:3526-31.
9. Sillesen, H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297-302.
10. Farinas JM, Carrier M, Hébert Y, et al. Comparison of long-term clinical results of double versus single internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:466-70.

11. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349-61.
12. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249:921-6.
13. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47.
14. van Lier F, Schouten O, Hoeks SE, et al. Impact of prophylactic beta-blocker therapy to prevent stroke after noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2010;105: 43-7.
15. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1991;84(5 Suppl):III236-44.
16. Pisters R, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, et al. The likelihood of decreasing strokes in atrial fibrillation patients by strict application of guidelines. *Europace* 2010;12:779-84.
17. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501-11; discussion 511-3.
18. Gan HL, Zhang JQ, Bo P, Wang SX, Lu CS. Statins decrease adverse outcomes in coronary artery bypass for extensive coronary artery disease as well as left main coronary stenosis. *Cardiovasc Ther* 2010;28:70-9.
19. Mithani S, Akbar MS, Johnson DJ, et al. Dose dependent effect of statins on postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery among patients treated with beta blockers. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:61.
20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002;288:2998-3007.
21. Margolis KL, Dunn K, Simpson LM, et al. Coronary heart disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive black and non-black patients randomized to

- pravastatin versus usual care: the antihypertensive and lipid lowering to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *Am Heart J* 2009;158:948-55.
22. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
 23. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009;54:810-9.
 24. No authors listed. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996;348:1339-42.
 25. Tonelli M, Sacks F, Arnold M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163-8.
 26. Athyros VG, Kakafika AL, Papageorgiou AA, et al. Atorvastatin decreases triacylglycerol-associated risk of vascular events in coronary heart disease patients. *Lipids* 2007;42:999-1009.
 27. Wendy H, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study. *Am Heart J* 2003: 145:643-51.
 28. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
 29. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Luo D, Jamieson MJ. Effects of high-dose atorvastatin in patients ≥ 65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study). *Am J Cardiol* 2007;99:632-5.
 30. Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, et al. Coronary heart disease risk in patients with stroke or transient ischemic attack and no known coronary heart disease:

findings from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2010;41:426-30.

31. Johnson C, Waters DD, DeMicco DA, et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 2008;102:1312-7.
32. Gaspardone A, Arca M. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention. *Drugs* 2007;67(Suppl 1):55-62.
33. Koenig MA, Grega MA, Bailey MM. Statin use and neurologic morbidity after coronary artery bypass grafting: a cohort study. *Neurology* 2009;73:2099-106.

Table 1. Patient Characteristics

Variable	Type of Insurance		<i>P</i> -Value
	Public n = 6813	Private n = 3167	
Age (years) mean±SD	67 ± 9	58 ± 8	<0.01
Female gender	1778 (27%)	439 (14%)	<0.01
Diabetes	1950 (29%)	763 (24%)	<0.01
Hyperlipidemia	3139 (47%)	1571 (49%)	0.13
Hypertension	3388 (51%)	1379 (43%)	<0.01
Unstable angina	2366 (36%)	986 (31%)	<0.01
Prior recent MI ≤30days	1250 (19%)	621 (19%)	0.55

MI, myocardial infarction; SD, standard deviation.

Table 2. Preoperative Clinical Characteristics

	Postop. Stroke n = 94	No Stroke n = 6719	Total n = 6813	<i>P</i> -Value
Age (years) mean \pm SD	69 \pm 7	67 \pm 9	67 \pm 9	0.05
Number of grafts mean \pm SD	3.0 \pm 0.7	3.0 \pm 0.7	3.0 \pm 0.7	0.56
Sex (Male)	79%	73%	73%	0.22
Diabetes	33%	28%	29%	0.28
Complicated diabetes	6.4%	1.2%	1.3%	0.00
Dyslipidemia	42%	47%	47%	0.29
Hypertension	62%	51%	51%	0.03
Redo CABG	7.4%	5.5%	6.0%	0.67
AF	3.2%	1.8%	2.0%	0.33
Peripheral atherosclerosis	9.6%	5.2%	5.1%	0.06
COPD	3.2%	2.1%	2.1%	0.45
Renal insufficiency	3.2%	1.8%	2.0%	0.30
Unstable angina	44%	35%	35%	0.09
Heart failure	16%	13%	13%	0.38
Stroke or transient ischemic attack	3.2%	3.7%	3.6%	0.81
Preoperative myocardial infarction	17%	18%	18%	0.78
Carotid disease	6.4%	2.2%	2.0%	<0.01
Statin use	29%	33%	33%	0.37
Aspirin use	35%	34%	34%	0.80
ACE-I use	17%	19%	19%	0.70
β -blocker use	32%	36%	36%	0.39
Perioperative myocardial infarction	4.3%	3.6%	3.6%	0.12
FA postop	20.2%	16.2%	16.3%	0.30

Table 3. Number of Patients on Medications Prior to Coronary Artery Bypass Grafting in Patients Participating in the Drug Public Insurance Program

Aspirin	ACE-INH			Statin	
				No	Yes
No	No	β-blockers	no	2809 (41%)	398 (6%)
			yes	426 (6%)	329 (5%)
	Yes	β-blockers	no	170 (2%)	109 (2%)
			yes	115 (2%)	147 (2%)
Yes	No	β-blockers	no	336 (5%)	289 (4%)
			yes	433 (6%)	529 (8%)
	Yes	β-blockers	no	119 (2%)	122 (2%)
			yes	156 (2%)	326 (5%)

Table 4. Predictors of Postoperative Stroke as Estimated with a Multiple Logistic Regression

	Parameters	b±SE(b)	P Value	Odds Ratio (95% CI)
Demographics	Sex	0.456 ± 0.259	0.078	1.578 (0.951; 2.620)
	Age	0.028 ± 0.013	0.036	1.029 (1.002; 1.056)
Medical history	Carotid disease	1.120 ± 0.434	0.010	3.066 (1.309; 7.184)
	Hypertension	0.485 ± 0.217	0.025	1.624 (1.062; 2.485)
	Complicated diabetes	1.877 ± 0.445	0.000	6.536 (2.733; 15.634)
Medication	β-blocker	0.155 ± 0.276	0.573	1.168 (0.681; 2.005)
	Statin	0.206 ± 0.293	0.481	1.229 (0.692; 2.181)
	Statin+β-blocker	-0.974 ± 0.483	0.044	0.377 (0.146; 0.973)
	Constant	-6.873 ± 0.990	0.000	

Table 5. Probability (expressed as percentage) of Postoperative Stroke According to the Presence of Diabetes, Carotid Disease, Age Group and Preoperative Drug Therapy

Carotid Disease	Complicated Diabetes	Age	Statin + β -Blocker		
			No	Yes	
Yes	Yes	50	15.6%	7.5%	
		65	21.9%	11.0%	
		80	29.9%	15.9%	
	No	50	50	2.7%	1.2%
			65	4.1%	1.9%
			80	6.1%	2.8%
		Yes	50	5.75	2.6%
			65	8.4%	3.9%
			80	12.2%	5.8%
No	No	50	0.9%	0.4%	
		65	1.4%	0.6%	
		80	2.1%	0.9%	

The effects of beta-blocker alone ($p=0.275$) and of the statin alone ($p=0.280$) are not presented in this Table because they are not statistically significant when compared with no drug at all.

Figure Legends

Figure 1 Evolution over time of preoperative medication.

Figure 2 Probability of postoperative stroke according to the presence of diabetes, carotid disease, age group and preoperative day therapy.

□ 80 years old, carotid disease = yes, diabetes = yes

● 65 years old, carotid = yes, diabetes = yes

☆ 50 years old, carotid = yes, diabetes = yes

▲ 80 years old, carotid = no, diabetes = yes

□ 65 years old, carotid = no, diabetes = yes

◆ 80 years old, carotid = yes, diabetes = no

◇ 50 years old, carotid = no, diabetes = yes

■ 65 years old, carotid = yes, diabetes = no

△ 50 years old, carotid = yes, diabetes = no

★ 80 years old, carotid = no, diabetes = no

○ 65 years old, carotid = no, diabetes = no

■ 50 years old, carotid = no, diabetes = no

Figure 1

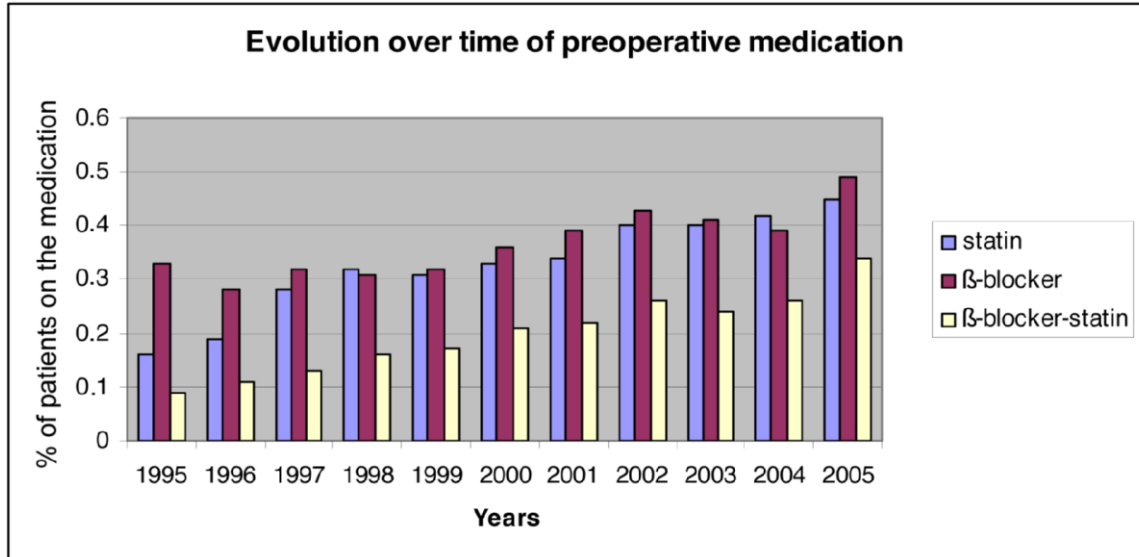
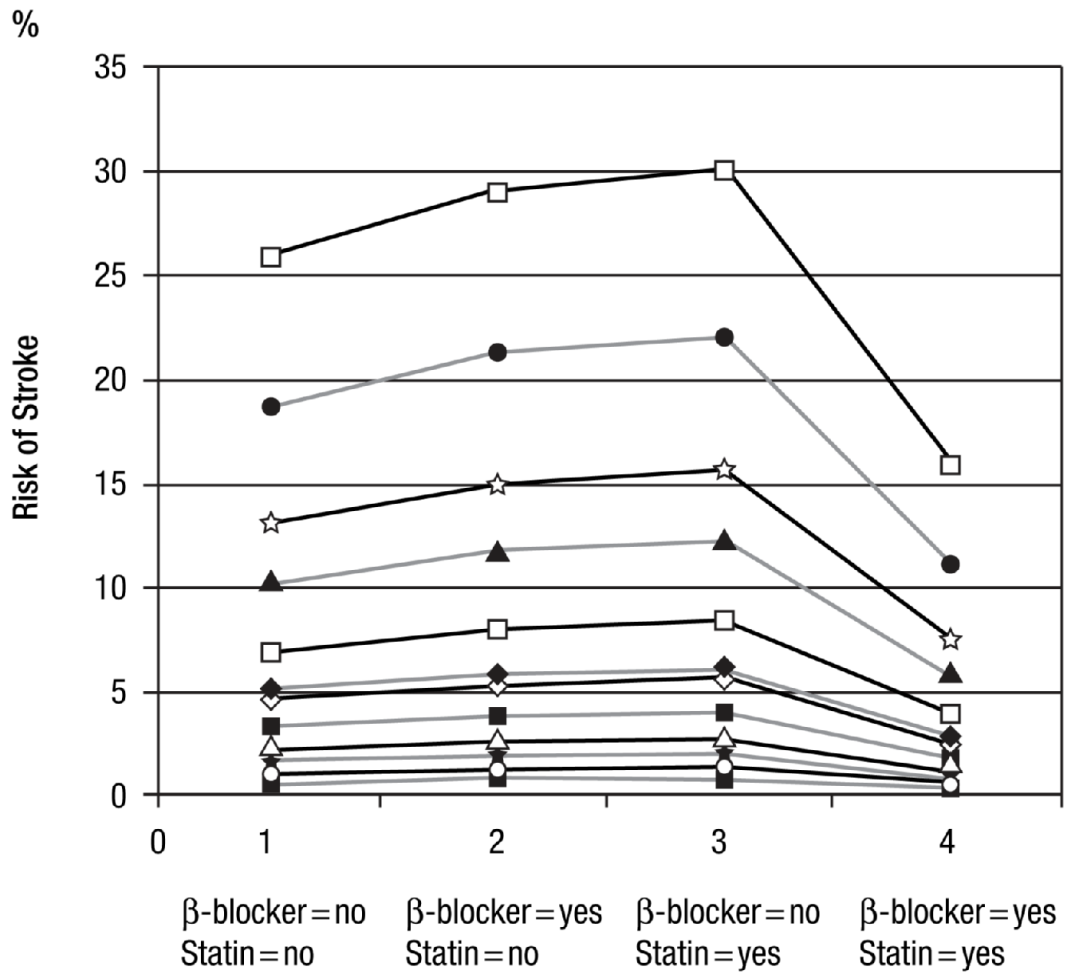


Figure 2



Chapitre 2 L'insuffisance mitrale ischémique, impact de la maladie et avenues de traitement

2.1 Prévalence de l'insuffisance mitrale ischémique

Un remodelage de l'anneau mitral ou du ventricule gauche peut s'établir suivant un infarctus du myocarde ou une ischémie chronique. Ceci peut conduire à une distorsion de la géométrie de l'appareil sous-valvulaire mitrale et secondairement à une perte de surface de coaptation entre les feuillets mitraux, causant ainsi une insuffisance mitrale ischémique (IMI). L'insuffisance mitrale ischémique se doit d'être différenciée des insuffisances mitrales organiques, soit par atteinte ou maladie des tissus des feuillets ou cordages, soit par rupture d'un muscle papillaire. De même, il est important de la différencier des autres insuffisances mitrales fonctionnelles telle que secondaire à une cardiomyopathie idiopathique.

La prévalence exacte de l'insuffisance mitrale ischémique demeure imprécise. Des études ventriculographiques post-infarctus ont établi la présence de l'insuffisance mitrale légère chez 13-20 % des patients et modérée ou sévère chez 3 %. Les études échocardiographiques-doppler indiquent une prévalence de l'IMI de l'ordre de 35 à 59 % suivant un infarctus du myocarde et de cela 6 à 17 % seraient modérées ou sévères [46, 47]. Évidemment plusieurs facteurs peuvent expliquer cette variation importante : le mode technologique d'imagerie d'évaluation, le timing depuis l'infarctus du myocarde ainsi que des biais de référence. Une limite importante de cette littérature est le manque de méthode précise de quantification de l'insuffisance ischémique.

2.2 Mécanismes causals de l'insuffisance mitrale ischémique

Les mécanismes associés à l'insuffisance mitrale ischémique sont bien sûrs complexes et multifactoriels. Le point de départ est clairement lié à la cinétique des parois ventriculaires gauche, le tout progressant vers un impact sur la géométrie valvulaire mitrale. Ces mécanismes incluent : le remodelage ventriculaire gauche et déplacement des muscles papillaires secondaires à l'ischémie, une mise en tension des feuillets que la littérature anglaise nomme « tethering », une réduction des forces de fermeture valvulaire, une dysfonction des muscles papillaires, une perte de synchronie de l'anneau mitral accompagnée de dilatation.

Mise en tension des feuillets

La mise en tension (tethering) des feuillets mitraux secondaires à la dilatation du ventricule gauche est présentement reconnue comme le mécanisme principal de l'IMI. Cette atteinte est cataloguée comme type IIIb de Carpentier [48]. Ainsi, l'infarctus aigu mène au remodelage du ventricule gauche (VG). Ce processus cause une perte de la forme elliptique du VG vers une forme plus sphérique [49]. Ce qui amène ensuite un déplacement apical et latéral des muscles papillaires et une mise en tension des feuillets. La restriction systolique des mouvements des feuillets déplace le point de coaptation vers l'apex relativement au plan de l'anneau. La résultante est une tension importante des feuillets mitraux et une fermeture incomplète valvulaire (Figure 2).

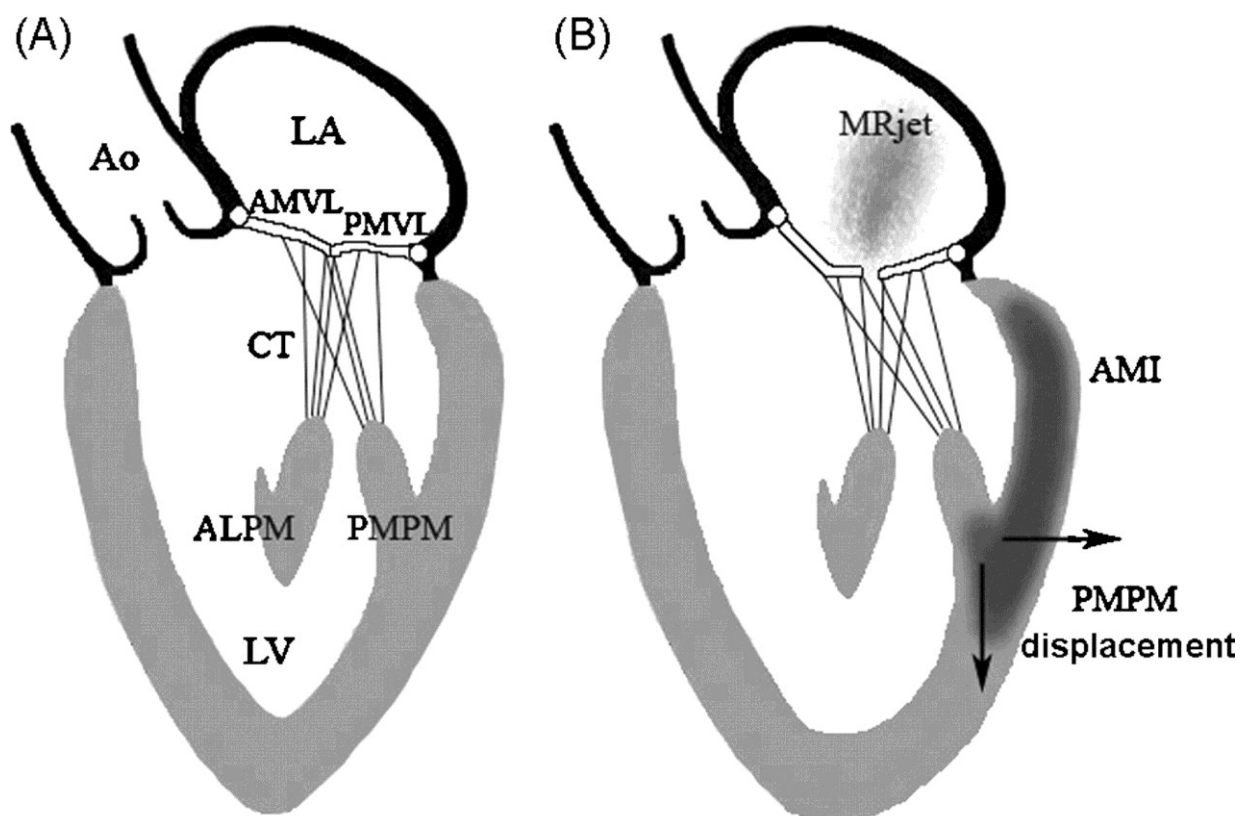


Figure 2 Mécanisme de l'insuffisance mitrale ischémique chronique

(A) Valve normale dont les feuillets coaptent juste au niveau de l'anneau ou légèrement en dessous.

(B) Tension sur les feuillets mitraux secondaire à l'infarctus. ALPM, anterolateral

papillary muscle ; AMI, area of myocardial infarction ; AMVL, anterior mitral valve leaflet ; Ao, aorta ; CT, chordae tendinae ; LA, left atrium ; LV, left ventricle ; MRjet, mitral regurgitant jet ; PMPM, posteromedian papillary muscle and PMVL, posterior mitral valve leaflet. (Avec la permission de Otsuji et al. [49]).

Les cordages mitraux peuvent être divisés en cordages primaires et secondaires. Les cordages secondaires semblent être les responsables de la restriction des feuillets en IMI. La mise en tension sous forme de tente des feuillets mitraux « tenting » est majorée dans le segment moyen du feuillet antérieur où il y a l'insertion des cordages basaux (secondaires). Cela produit la déformation concave classique du feuillet mitral antérieur en coup de genou (visible sur le schéma B de la Figure 2). Le positionnement systolique des feuillets est déterminé par deux forces opposées. Le gradient de pression trans-mitral pousse les feuillets vers l'oreillette gauche alors que les forces de tension des cordages tirent les feuillets vers les muscles papillaires [50]. Le déplacement apical des feuillets et des muscles papillaires résulte en une force de tension majorée. La position de l'anneau antérieur est fixée à la racine aortique. Ainsi, la distance entre l'anneau antérieur et l'extrémité distale des muscles papillaires peut être utilisée comme mesure du déplacement des muscles papillaires.

La mise en tension des feuillets mitraux secondaires au déplacement des muscles papillaires n'est pas nécessairement proportionnelle à la dilatation du VG. Dans l'infarctus antéroseptal, il peut y avoir un remodelage du VG significatif sans déplacement des muscles papillaires et sans insuffisance mitrale associée [51]. Dans l'infarctus inféropostérieur cependant, il peut y avoir beaucoup moins de remodelage global du VG mais un remodelage local avec un déplacement substantiel du pilier associé et une insuffisance mitrale significative [51, 52]. Deux types de tension sur les feuillets surviennent. Une tension symétrique provenant d'un remodelage du VG global, produisant habituellement une insuffisance mitrale centrale [53]. La tension asymétrique, quant à elle, résulte d'un remodelage régional du VG avec déplacement du pilier posteromédian et une restriction systolique de l'excursion du feuillet postérieur. Cela produit une insuffisance mitrale excentrique dirigée vers le mur postérieur de l'oreillette gauche [54].

En supplément à l'effet de l'augmentation de la tension sur les feuillets, la perte de force

de fermeture, secondaire à une défaillance ventriculaire gauche peut majorer l'IMI. Ceci est seulement vrai en présence de « tethering », et n'agit pas isolément [48].

Dysfonction papillaire

Le syndrome de dysfonction papillaire a été précédemment décrit comme étant la cause principale de l'IMI. Ceci ne peut être confirmé ou infirmé [48]. Dans la théorie de la mise en tension des feuillets, l'effet de la dysfonction papillaire peut prendre deux formes. Le remodelage du VG dans la paroi près du muscle papillaire peut augmenter la tension [55]. De l'autre côté, lorsque l'infarctus s'étend de la paroi au muscle papillaire même, lors de la systole, la contraction et le raccourcissement de celui-ci peuvent diminuer, diminuant ainsi la tension sur les feuillets. Cela peut même causer un prolapsus des feuillets [56]. Potentiellement, s'il y a asynchronie des muscles papillaires, l'IMI peut s'aggraver.

Dilatation annulaire

La place exacte de la dilatation annulaire (Carpentier type I) dans l'IMI demeure un débat. La dilatation annulaire est souvent associée à la dilatation du VG, son rôle en l'absence de mise en tension des feuillets par un VG dilaté est incertain. La dilatation isolée de l'anneau semble insuffisante pour causer de l'insuffisance mitrale. Elle peut probablement en présence de *tethering* influencer à la hausse l'IMI [50]. De plus, l'aplatissement de la forme en selle de cheval de l'anneau dans les ventricules dilatés peut majorer la tension sur les feuillets et permettre le développement d'IMI [57]. La réduction de la contraction systolique de l'anneau peut aussi être contributif dans le développement de l'IMI [58].

L'insuffisance mitrale comme lésion dynamique

L'IMI est une lésion dynamique, donc elle peut fluctuer dans le temps selon les conditions hémodynamiques [59]. L'induction anesthésique et l'utilisation d'agents inotropiques changent les conditions de charge et peuvent diminuer l'IMI de façon importante. Ceci peut perturber la mesure de l'IMI durant la conduite de la chirurgie. L'IMI répond également de façon dynamique lors de l'exercice [59].

2.3 Impact de l'insuffisance mitrale ischémique

Conséquences hémodynamiques de l'insuffisance mitrale ischémique

L'augmentation de la précharge causée par l'IMI suite à un infarctus du myocarde n'est pas accompagnée par une hausse de contractilité [60]. La surcharge volumique chronique chez un ventricule ayant perdu de la compliance cause une augmentation importante de la tension murale ainsi que des pressions de l'oreillette gauche, télédiastolique du VG et de la pression capillaire bloquée. L'oreillette gauche et le ventricule gauche augmentent de taille, résultant en une hypertension et congestion pulmonaire ; ultimement, l'insuffisance cardiaque et le décès. La dilatation ventriculaire augmente la tension sur les feuillets mitraux, ce qui majore l'IMI, créant ainsi un cercle vicieux où l'IMI appelle davantage d'IMI.

L'impact de l'insuffisance mitrale ischémique sur le pronostic vital.

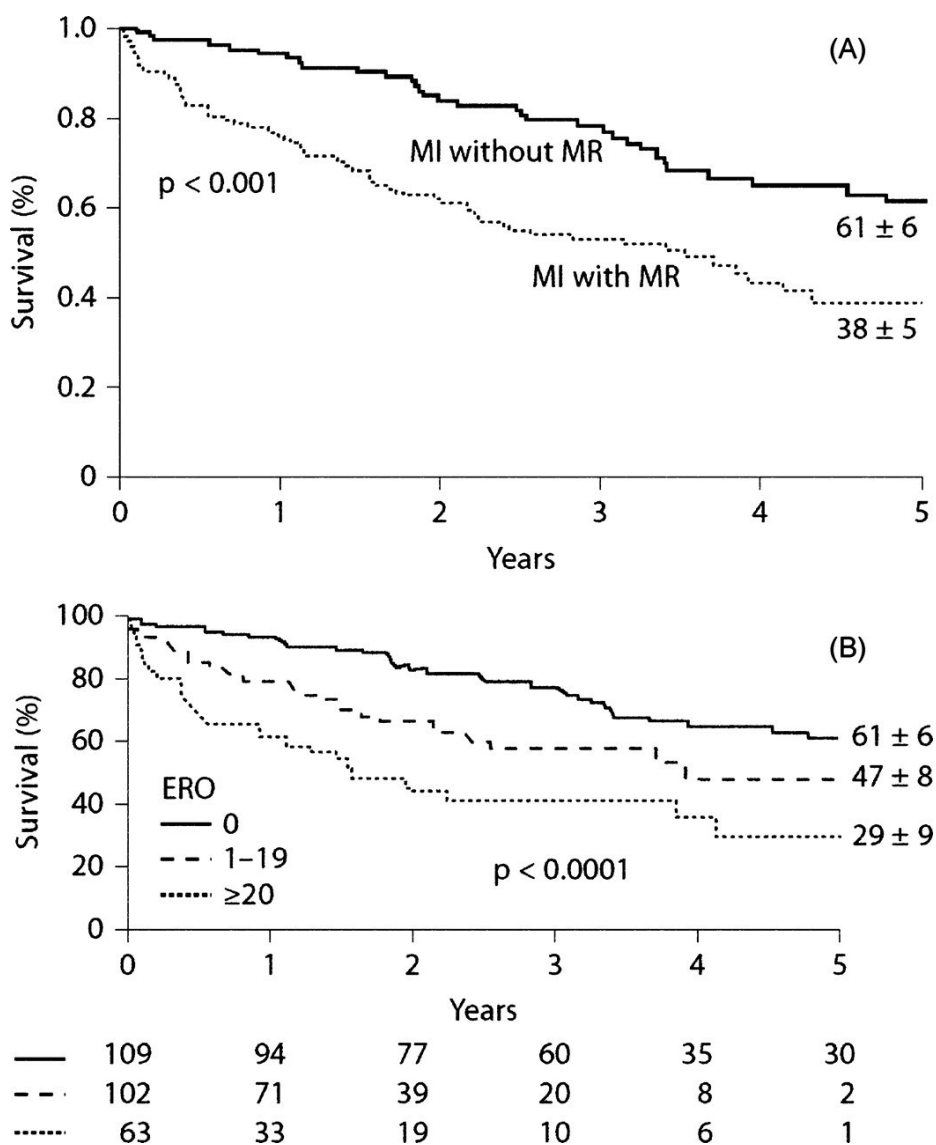
Les patients porteurs de maladie coronarienne et d'IMI ont un pronostic plus sombre que les patients coronariens sans IMI. Après analyse des ventriculogrammes de 11 748 patients, Hickey et al. ont démontré que la mortalité à un an des IMI sévères était de 40 %, 17 % chez les modérés, 10 % pour les légères et 6 % pour ceux sans IMI [61].

L'étude SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) a démontré qu'une insuffisance mitrale ischémique chronique légère augmente le risque de mortalité cardiovasculaire, même en l'absence de défaillance cardiaque [62]. Dans la même publication, les patients avec IMI avaient une mortalité cardiovasculaire majorée (29 % vs 12 %, $p=0.001$) ainsi que davantage d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) (24 % vs 16 %, $p=0.001$) à 3,5 ans post-infarctus en moyenne.

Grigioni et al. ont quant à eux démontré que les patients avec une insuffisance mitrale décelée dans la phase chronique post infarctus trans-mural ont une survie à 5 ans inférieure à ceux sans IMI ($38 \pm 5\%$ vs $61 \pm 6\%$, $p < 0.001$) (Figure 3A) [6]. La mortalité augmente

même en présence d'insuffisance mitrale légère. La mortalité augmente linéairement avec la sévérité de l'IMI (Figure 3B) et ce indépendamment de la fonction du VG. Grigioni et al. ont récemment démontré que l'IMI est indépendamment associé à une augmentation de 3,6 fois du risque d'insuffisance cardiaque chez les patients asymptomatiques [63]. Ces études diffèrent en technique et design, mais elles indiquent de façon constante que l'IMI porte un pronostic négatif avec une majoration du risque de décès ou ICC.

Figure 3 L'influence de l'insuffisance mitrale ischémique sur la survie suivant un infarctus du myocarde



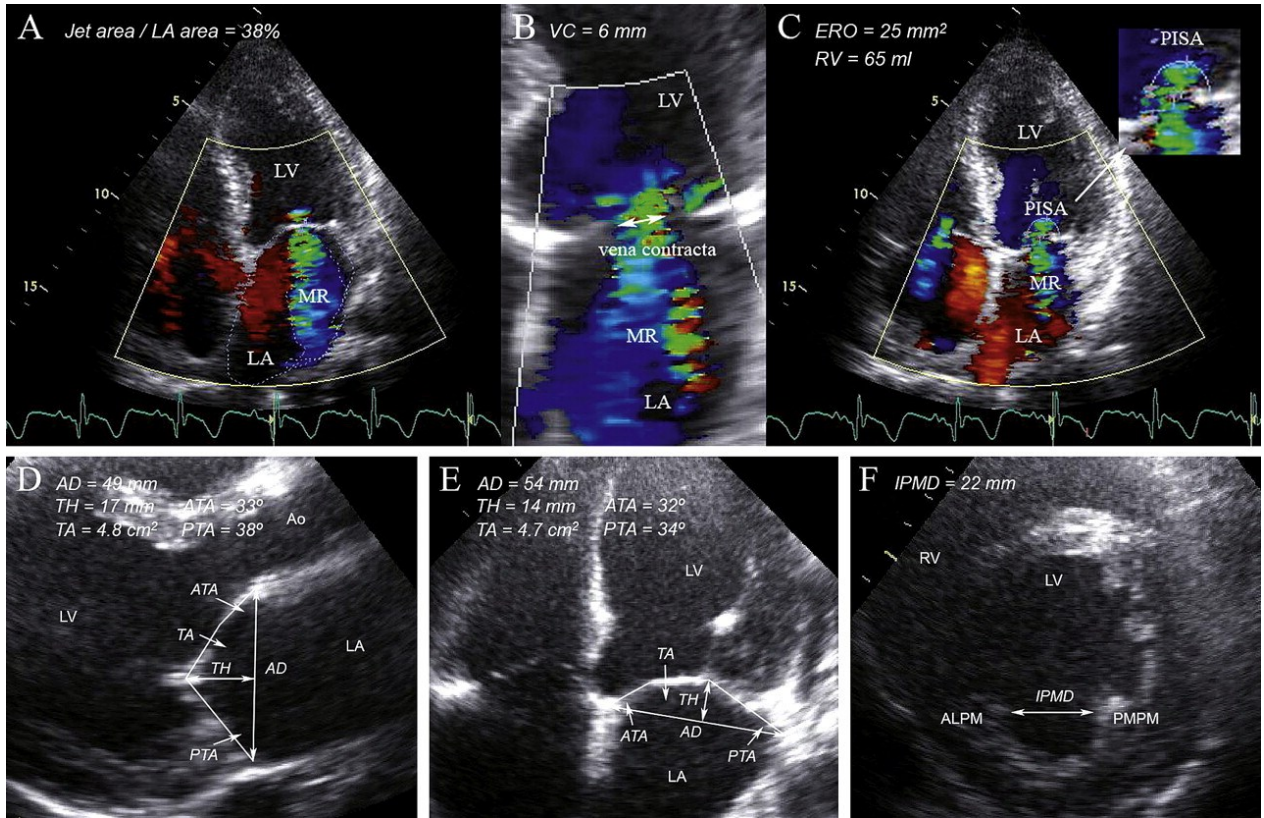
The influence of CIMR on survival after myocardial infarction. (A) Survival depending on the presence or absence of CIMR diagnosed after MI. (B) Survival depending on CIMR

severity expressed as the effective regurgitant orifice area (ERO) diagnosed after MI. Numbers at the bottom indicate patients at risk for each interval. (Avec la permission de Grigioni et al. [6]).

2.4 Évaluation de la sévérité de l'insuffisance mitrale ischémique

La mesure du jet de couleur régurgitant a été largement utilisée comme méthode semi-quantitative du degré de l'IMI (Figure 4A). Ceci peut mener à une mauvaise quantification de la sévérité de l'insuffisance mitrale en présence d'un jet excentrique comme classiquement vu en IMI [64]. La vena contracta, défini comme la plus petite largeur du jet de couleur, se produisant à l'orifice régurgitant, ou juste en aval, représente une autre méthode semi-quantitative d'évaluation de l'IMI (Figure 4B) [65, 66]. Une des forces de la vena contracta est qu'elle fonctionne aussi bien avec des jets excentriques que centraux [67]. Les mesures de doppler-couleur de la vena contracta sont très influencées par le débit sanguin, ce qui peut surestimer l'orifice de regurgitation réel [68]. La lecture la plus fiable de la sévérité de l'IMI est obtenue en mesurant la surface de l'orifice régurgitant (ERO) et le volume régurgitant en utilisant la méthode PISA (Figure 4C) [69]. Le volume régurgitant dépend des conditions hemodynamiques et des conditions de charge alors que l'ERO est indépendant. Les lignes de conduites échocardiographiques recommandent de définir la sévérité de l'insuffisance mitrale selon les critères suivants : $ERO > 40 \text{ mm}^2$, un volume regurgitant (RV) $\geq 60 \text{ ml}$ et une vena contracta de $\geq 7\text{mm}$. Pour l'IMI, le mauvais pronostic de la maladie parvient à des valeurs plus basses ce qui amène des critères moins élevés pour l'IMI sévère : $ERO > 20 \text{ mm}^2$, $RV \geq 30 \text{ ml}$ et vena contracta $\geq 4\text{mm}$ [67].

Figure 4 Évaluation échocardiographique de l'insuffisance mitrale ischémique



Two-dimensional TTE assessment of CIMR severity (A–C) and mitral valve tethering (D–F). (A) Apical four-chamber view: severe ischaemic mitral regurgitation as determined by jet surface area (9.5 cm²) divided by the left atrial surface area (25.2 cm²) (=38%). (B) Apical four-chamber view: severe ischaemic mitral regurgitation as determined by vena contracta (VC = 6 mm). (C) Apical four-chamber view: severe ischaemic mitral regurgitation as determined by proximal isovelocity surface area (PISA); effective regurgitant orifice area (ERO = 25 mm²) and regurgitant volume (RV = 65 ml). (D) Parasternal long-axis view, mid-systolic. (E) Apical four-chamber view, mid-systolic. (F) Parasternal short-axis view, end-systolic. The schematic overlays in views D–F show several important echocardiographic parameters (italic font) used in the assessment of mitral valve tethering severity. AD: annular diameter, ALPM: anterolateral papillary muscle, Ao: aorta, ATA: anterior tethering angle, ERO: effective regurgitant orifice area, IPMD: interpapillary muscle distance, LA: left atrium, LV: left ventricle, MR: mitral regurgitation, PISA: proximal isovelocity surface area, PMPM: posteromedian papillary

muscle, PTA: posterior tethering angle, RV: regurgitant volume, RV: right ventricle, TA: tenting area, TH: tenting height and VC: vena contracta. (Avec la permission de Bouma et al. [70]).

2.5 Traitement chirurgical

Indication de chirurgie pour l'insuffisance mitrale ischémique

Les indications chirurgicales pour l'IMI ne sont pas parfaitement définies. Le consensus général est que les patients qui ont une indication de pontages coronariens avec une IMI modérée-sévère (3+ ou 4+) devraient avoir une procédure mitrale concomitante [71-74].

Il demeure controversé chez les patients ayant une indication de pontage et qui ont également une insuffisance mitrale ischémique modérée (2+) de savoir s'il faut adresser chirurgicalement la valve mitrale. Ceci est la question de recherche à la base du deuxième article présenté dans ce chapitre. Chez les patients ne recevant que des pontages seuls, l'IMI persiste dans 40-60% des cas suivant une revascularisation seule [7, 75, 76].

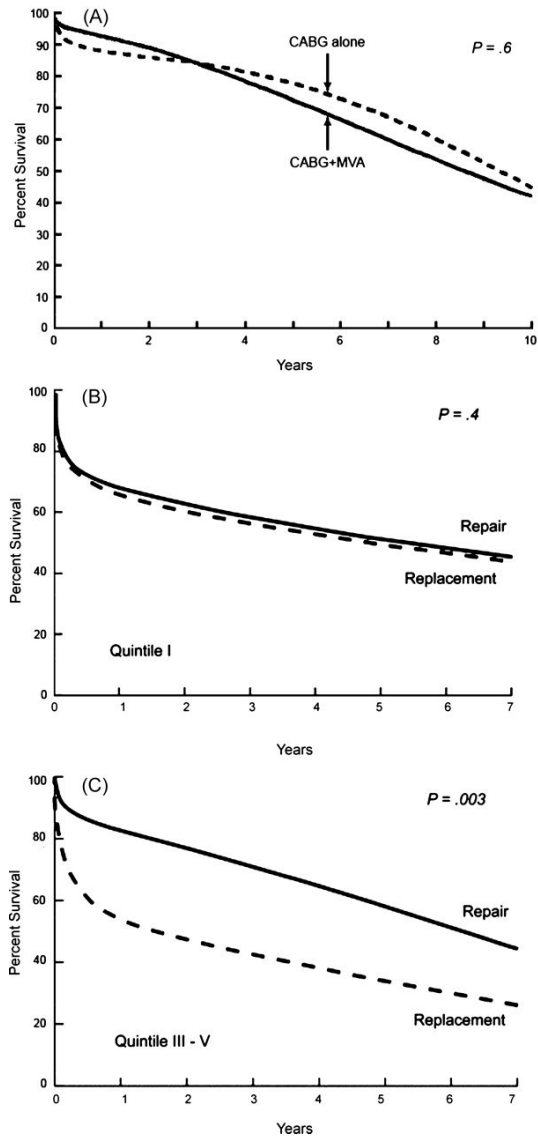
Annuloplastie de la valve mitrale

Les remplacements valvulaires mitraux biologiques ayant fourni des résultats de durabilité décevant, l'intérêt apparu pour une réparation par annuloplastie. L'anneau restrictif diminuant la dimension septo-latérale combiné avec des pontages est la technique la plus utilisée dans l'IMI sévère. Le concept de l'annuloplastie restrictive a été introduit en 1995 par Bach et Bolling [77, 78].

Pontages avec ou sans annuloplastie

Les données montrant un avantage définitif à la combinaison pontages et annuloplastie restrictive par rapport aux pontages seuls sont faibles. Jusqu'à tout récemment il n'y avait aucune étude randomisée. Ce sont des études de score de propensité qui ont été utilisées pour neutraliser les biais de sélection des patients. Deux études rétrospectives utilisant des cohortes appariées par scores de propensité ont démontré que les pontages combinés à l'annuloplastie mitrale sont supérieurs aux pontages seuls pour réduire l'IMI et améliorer les symptômes chez les patients avec des IMI de grade 3 et 4+. Après 10 ans de suivi, il ne semble cependant pas y avoir de différence de survie ou de classe fonctionnelle (Figure 5A) [79, 80].

Figure 5 Survie suivant une chirurgie pour IMI



Survival after surgery for CIMR. (A) Propensity-matched survival after CABG alone and after CABG and restrictive mitral valve annuloplasty (MVA) for grade 3+ or 4+ CIMR. After 10 years survival is similar. (Avec la permission de Mihaljevic et al. [80]).

(B) Survival for propensity-matched quintiles of patients after mitral valve repair (predominately MVA) and mitral valve replacement for CIMR. Quintile I represents the most severely ill patients. Survival is similar after repair or replacement. (Avec la permission de Mihaljevic et al. [80]).

(C) Quintiles III through V represent progressively better risk patients, and they derive a survival benefit from mitral valve repair

(predominately MVA). (Avec la permission de Gillinov et al. [72]).

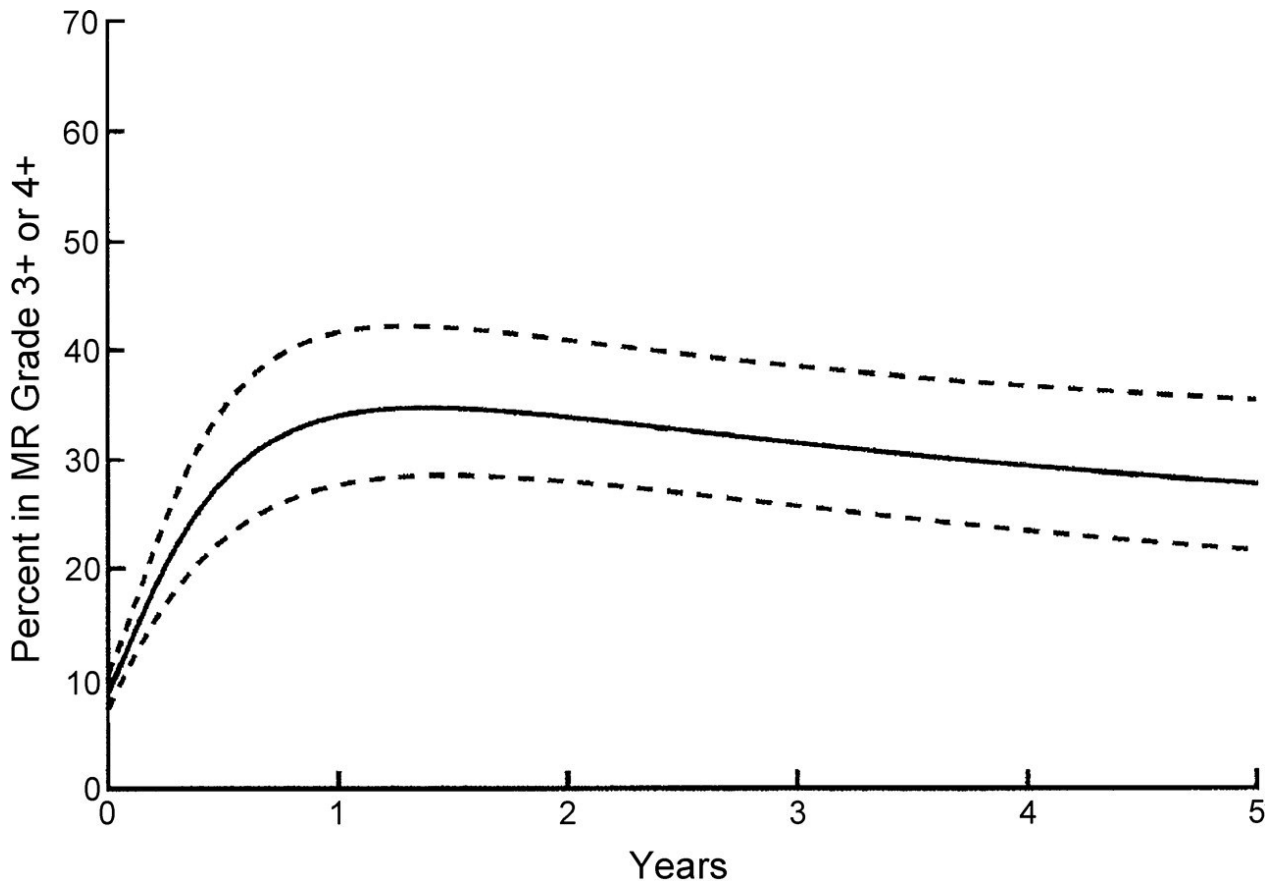
Recommandations de l'annuloplastie mitrale

La diminution de taille de l'anneau mitral ne soulage pas la tension sur les feuillets mitraux (tethering) mais déplace l'anneau et le feuillet postérieur de façon antérieure, ce qui restaure la coaptation [9]. Même s'il vise la conséquence et non la cause ventriculaire, l'annuloplastie restrictive est capable d'améliorer certains patients sélectionnés [81-83]. De plus, l'annuloplastie peut être effectuée de façon simple et reproductible. La diminution de la taille de l'anneau doit cependant être effectuée de façon prudente car des sténoses mitrales ont été décrites [84]. Plusieurs types d'anneaux différents peuvent être utilisés, ceci inclut des types rigides et souples, complets et incomplets. Il a été suggéré qu'un anneau complet devrait être utilisé plutôt qu'une bande postérieure parce que l'anneau antérieur peut dilater [85] et que la présence d'une prothèse annulaire est supérieure aux simples sutures supportées ou non de péricarde [9, 86]. Il semble y avoir moins d'échec de réparation au suivi en utilisant des anneaux rigides ou semi-rigides [81, 87, 88]. Même si les anneaux flexibles fournissent une zone annulaire plus physiologique, permettant à l'orifice valvulaire de se modifier durant les cycles cardiaques, l'anneau rigide supporte l'anneau postérieur mieux, ce qui diminue la récurrence de l'IMI.

Persistence et récurrence de l'IMI suivant une annuloplastie restrictive

Plusieurs études ont rapporté un haut taux de persistance ou de récurrence de l'IMI suivant une annuloplastie restrictive. Dans la phase post-opératoire précoce (<6 mois), 15-30 % des patients ont une récurrence de leur IMI (grade 3 ou 4) (Figure 6) [9, 89, 90]. À l'inverse, 70-85 % des patients ont des réparations durables en utilisant les techniques actuelles. Cependant selon certains auteurs, la prévalence d'IMI grade 3 et 4 peut être aussi importante que 70 % à 5 ans [89].

Figure 6 Persistence et récurrence de l'IMI suivant une annuloplastie



Persistence and recurrence of CIMR after restrictive mitral annuloplasty. Postoperative prevalence of CIMR grades 3+ or 4+. Dashed lines are 68% confidence limits of average prevalence. (Avec la permission de McGee et al. [9]).

Parce que les anneaux restrictifs n'adressent pas la tension sur les cordages, une mise en tension de tout l'appareil sous-valvulaire mitral sévère peut mener à la récurrence de l'IMI [9, 89]. L'annuloplastie restrictive déplace l'anneau postérieur vers l'avant et peut amener une augmentation significative de l'angle du feuillet postérieur. Ceci mettrait davantage de tension asymétrique sur le feuillet postérieur. Ce phénomène a été associé à la récurrence de l'IMI après la chirurgie [64, 91, 92]. Même l'IMI résiduelle de grade léger contribue à la

persistance du remodelage négatif du VG et à l'augmentation de la tension sur les feuillets, créant un cercle vicieux où la présence d'IMI amène d'autres insuffisances mitrales [64, 91, 92]. La persistance ou récurrence de l'IMI diminue la survie sans événements à 3 ans (26 % vs 75 % lorsque sans récurrence d'IMI, $p=0.01$) [93].

Bax et al. ont démontré que l'utilisation d'anneaux rigides, complets, choisis deux tailles plus petite que la mesure de la distance intertrigonale fournit des résultats exempts de récurrence à deux ans et notre méthodologie de réparation mitrale dans le papier qui suit est calquée sur cette étude [81]. Ils ont de plus démontré que les dimensions pré-opératoires du VG sont de bons prédicteurs du remodelage du ventricule gauche. Ce phénomène favorable est moins possible lorsque le diamètre télédiastolique du VG dépasse 65mm [82].

2.6 Article en révision au *Journal of Cardiovascular and Thoracic Surgery*

Impact of systematic down-sizing rigid ring annuloplasty in patients with moderate ischemic mitral regurgitation: a randomized clinical trial

Impact of systematic down-sizing rigid ring annuloplasty in patients with moderate ischemic mitral regurgitation

Denis Bouchard, MD,^a Henrik Jensen, MD,^a Michel Carrier, MD,^a Philippe Demers, MD,^a Michel Pellerin, MD,^a Louis P. Perrault, MD, PhD,^a and Jean Lambert, PhD^b

Short title: CABG vs CABG and ring for mitral regurgitation

Sources of funding: Montreal Heart Institute clinical research grant

Word count: 3029 (text only)

From the Department of Cardiac Surgery,^a Montreal Heart Institute and Université de Montréal; and the Department of Social and Preventive Medicine,^b Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

Structured Abstract

Objective: Functional ischemic mitral regurgitation (FIMR) increases mortality independently of baseline characteristics and ventricular function. The impact of treating FIMR with annuloplasty is unclear when mitral regurgitation is moderate. Myocardial revascularization alone has been shown to improve mitral valve function.

Methods: We randomized 31 patients with moderate (grade 2/4) FIMR to receive either CABG alone or CABG plus down-sizing mitral ring annuloplasty. The patients were followed for clinical outcomes and echocardiographic assessment of mitral valve function and left ventricular dimensions at 3 and 12 months. Clinical improvement was assessed by Minnesota-quality-of-life questionnaire, 6-minute walk test and BNP levels.

Results: Clinical course was similar in the two groups of patients during the study period. FIMR was perfectly corrected intraoperatively in the ring group. Echocardiographic follow-up at 3 months showed no difference in FIMR grade between both groups (66% grade <2 in the CABG alone and 86% in the CABG+ring ($p=0.316$)). The improvement in the CABG alone group was even more marked at 12 months (85% grade <2 in the CABG group and 85% in the CABG+ring group). The left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly better at 3 months in the CABG alone group, while at 12 months, the two groups improved their LVEF similarly.

Conclusion: While initially effective at reducing moderate FIMR, the addition of a ring did not change the clinical course following CABG surgery. At 12 months, there was no echocardiographic difference in terms of residual mitral regurgitation, left ventricular dimensions and function, as well as clinical outcomes.

Word count: 250

Ultramini-Abstract

The impact of treating moderate functional ischemic mitral regurgitation (FIMR) with annuloplasty is unclear. We randomized 31 patients with grade 2/4 FIMR to receive either CABG alone or CABG+annuloplasty. At 3 and 12 months, clinical course was similar as well as echographic evaluation of mitral valve function and left ventricular dimensions.

Functional ischemic mitral regurgitation (FIMR) increases mortality independently of baseline characteristics and ventricular function and is directly related to the degree of FIMR [1]. Many surgeons address FIMR at the time of surgical revascularization since some clinical studies do not support CABG as an effective treatment for FIMR [2]. Down-sizing ring annuloplasty (ring) as adjunct procedure to CABG is used to correct Carpentier type I and type IIIB dysfunction in FIMR patients with high freedom rate from intraoperative mitral regurgitation but may recur with time. Some authors claim excellent long-term results [3, 4] whereas others report an exponentially increasing rate of recurrent FIMR up to approximately 70% at 5 years [4-6]. The impact of adding a down-sizing ring annuloplasty to CABG in patients with ischemic mitral regurgitation has been thoroughly addressed in the literature. A recent meta-analysis of non-randomized series [7] and two randomized studies [8, 9], comparing CABG with CABG combined with down-sized ring annuloplasty showed that addition of a ring resulted in lower mitral regurgitation grade and New York Heart Association (NYHA) class compared with CABG alone, but did not improve the survival rate. The present study reports the results of a randomized trial focussing on clinical and echocardiographic outcomes throughout one year after surgery.

PATIENTS AND METHODS

Study Population

From 2002 to 2008, 67 patients with coronary artery disease and FIMR were referred for cardiac surgery at the Montreal Heart Institute and were screened for randomization. Inclusion criteria were grade 2+ FIMR with concomitant need for CABG. Exclusion criteria were papillary muscle rupture, concomitant need for aortic valve surgery, life expectancy less than 12 months from non-cardiac causes, creatinine >200 µmol/L and more than grade 2 FIMR. Thirty-one patients were included in the study and randomized to CABG alone (n=16), or CABG combined with ring (n=15). All the patients provided informed consent; the local ethics committee approved the study; all authors had full access to, and take full responsibility for, the integrity of the data.

Operative Technique

All surgical procedures were performed through midline sternotomy. Mild hypothermic cardiopulmonary bypass and cold blood cardioplegia were used. The left

internal mammary artery was grafted to the left anterior descending coronary in all patients. Remaining revascularization was done using saphenous vein grafts. In the CABG group, 2 patients were operated by off-pump beating heart technique. In the CABG+ring group, a rigid ring annuloplasty was performed (size 26-28), down-sized by 2 sizes according to anterior leaflet height and inter-commissural distance. Three patients received a Carpentier Edwards ETlogix ring (Edwards Lifescience, Irvine, CA) and 12 patients received a Carbomedics Annuloflo ring (Sorin, Milano, Italy).

Echocardiography

Serial transthoracic echocardiographic studies were performed pre- and intraoperatively, and postoperatively at 3 and 12 months. Left ventricular (LV) M-mode spectrum was obtained in a parasternal long axis view; LV dimensions at both end cardiac diastole (LVDD) and systole (LVDs) were measured. LV fractional shortening (FS) was calculated by $(LVDD - LVDs) / LVDD \times 100\%$. Apical 4-chamber and 2-chamber views were recorded. The Simpson method was used to calculate end systolic and diastolic LV volumes (LVVd, LVVs), LV ejection fraction (LVEF) was calculated by $(LVVd - LVVs) / LVVd \times 100\%$. Mitral regurgitation (MR) was quantified by measurements of MR jet area and left atrium (LA) area by color mapping of apical 4-chamber view during cardiac systole. MR was semi-quantitatively graded by $Jet\ area / LA\ area \times 100\%$, with grade I as of $<20\%$, II as of $20-40\%$, and III/IV as of $\geq 40\%$. Effective regurgitation orifice (ERO) area, MR volume (R vol) and regurgitation fraction (RF %) were calculated by proximal isovelocity surface area (PISA) / Doppler method as previously described [10, 11]. MR was further quantitatively graded into I, II, III, IV with ERO being <20 , $20-29$, $30-39$, and $\geq 40\text{ mm}^2$, regurgitant volume being <30 , $30-44$, $45-59$, and $\geq 60\text{ ml}$, and RF % being <30 , $30-39$, $40-49$, and $\geq 50\%$ respectively.

Clinical Follow-Up

Patients completed a Minnesota Quality of Life (QOL) [12] questionnaire at 3 months. The French version of this questionnaire was tested for validity and reliability [13]. Cronbach's alphas ranged from 0.73 to 0.93 except for its incapacity dimension (0.40). Intraclass correlation coefficients were all greater than 0.70 in the four dimensions of the questionnaire. These results are similar to those obtained with the original questionnaire [12]. They also performed a 6-minute walk test and had brain natriuretic

peptide (BNP) measurements. Control BNP and QOL questionnaire were done preoperatively with 3- and 12-month follow-up conducted by physician at the Montreal Heart Institute valve clinic.

Study End-points

The primary end-point was left ventricular dimension changes at 1 year. The secondary end-points were difference in BNP levels, quality of life score and 6 minute walk test at three months, and NYHA class as well as MR grade at 3 months and 1 year.

The randomization took place in the OR, after the skin incision. The patients were blinded to the mitral correction status for the first year following the surgery. The surgeons and cardiology teams looking after the patient and echocardiographers analysis the images were not blinded.

Statistical Analyses

Continuous data are presented as means \pm standard deviations and categorical data are presented as numbers (percentages).

Between groups, comparisons were performed using Student's t-tests and Pearson's chi-squares for continuous and categorical variables, respectively. For continuous variables having preoperative measures, groups were compared on postoperative values using analyses of covariance to reduce the error mean squares.

Within group comparisons were performed using paired t-tests and McNemar-Bowker chi-squares for continuous and categorical variables, respectively.

Usual assumptions such as normality and homoscedasticity of the variance were verified. Transformations and/or more robust procedures such as non-parametric tests were used when necessary. Parallelism of the regression lines (or interaction) was verified when using analyses of covariance but no interaction was detected. The level of significance was set at 0.05 for all procedures. Due to the small samples sizes, adjustments for the multiplicity of testing were not used. All analyses were performed using SPSS 20, SPSS Inc. (Chicago, IL).

RESULTS

Patient Population and Perioperative Outcomes

Table 1 shows the baseline characteristics of the 2 groups and operative procedure details are shown in Table 2. There was no significant difference in preoperative patient characteristics between the 2 groups. As expected, the group randomized to CABG+ring had longer cross-clamp and cardiopulmonary bypass times.

Clinical Follow-up

Postop versus Preop

Table 3 displays clinical follow-up data. In both groups, NYHA class improved at 3 months and at 12 months compared with preoperatively. The percentage of patients in NYHA class III and IV decreased from 50% at preoperative evaluation to 17% and 0% at 3 and 12 months respectively for the CABG group and from 40% at pre-op to 0% and 8% for the CABG+ring group. Unfortunately, due to small samples, these important decreases were not statistically analyzable with the McNemar-Bowker chi-square.

No statistically significant improvement in QOL was observed at 3-month follow-up in both groups (CABG, $p=0.276$; CABG+ring, $p=0.131$). There was a trend in reduction of BNP at months in the CABG+ring patients ($p=0.065$) which was not present in the CABG patients ($p=0.317$).

CABG versus CABG+ring

In the CABG group, one patient died 2 months postoperatively and there was no new death at 1 year. In the CABG+ring group, one patient died postoperative day 1 due to bleeding and tamponade with no death afterward. All patients were in sinus rhythm preoperatively and at 3 and 12 months follow-up. One patient in the CABG+ring group required an AICD preoperatively, and no other pacemakers were implanted postoperatively. There was a significant difference in NYHA class at 3 months ($p=0.052$), with more CABG-only patients, returning to NYHA class I (Table 3). At one year, this difference decreased to a non-significant level ($p=0.122$). Changes in NYHA classes from pre-op level to 3 months, from pre-op to 12 months and between 3 months and 12 months were compared between the groups (Table 3). CCS classes were similar at 3 months and 1

year ($p=0.651$ at 3 months, and identical at 1 year). The 6-minute walk tests at 3 months were similar ($p=0.415$). The Minnesota Quality of Life score and the BNP blood level were also similar at 3 months ($p=0.490$ and $p=0.766$, respectively). There was one early stroke in the ring group and none in the CABG-only group. There was one readmission in each group at 1 year. The need for oral warfarin therapy was similar in the 2 groups ($p=0.116$).

Echocardiographic Results

Postop versus Preop

Table 4 displays MR grades measured intraoperatively at 3- and 12-month follow-up. In the CABG+ring group, intraoperative results were near-perfect with 93% having MR grade 0. At 3 months some grade II MR appeared (14%) while a significant number of patients were in grade I (43%). Echo grades were slightly greater at 1 year with 7% grade II and III. In the CABG-only group, the pattern of MR differed with most of the patients still having grade II MR intraoperatively, reducing to grade I or less in 66% at 3 months and 85% at 1 year. Looking more precisely at the echocardiographic results at 3- and 12-month follow-up in both groups mitral regurgitation parameters and left ventricular dimensions showed an overall pattern of reduction, compared with preoperatively (Table 5). Specifically for the CABG group there was a significant reduction in ERO, jet area, jet area/LA area, regurgitant volume, regurgitant fraction, in LVEDD and LVESD at 3 and 12 months. Furthermore in the CABG group fractional shortening was significantly improved at 3 months as was the LVEF at 12 months. For the CABG+ring group, a similar decrease in ERO, jet area, jet area/LA area, regurgitant volume and fraction was noted. However, no significant improvements were noted in the repair group regarding LV dimensions and volumes or fractional shortening and LVEF at the 2 time points.

CABG versus CABG+ring

There was no preoperative significant difference in the various echocardiographic measurements.

Immediately following surgery, there was markedly less residual MR in the ring group (93% no MR at all) compared to the CABG-only group where only 13% improved to grade I ($p=0.000$) (Table 4). This difference was no longer significant at 3 months ($p=0.25$) and 1 year ($p=0.72$). To better understand, how the MR grade changed at the different echocardiographic exams between the groups, we compared the difference in MR

grade at the 3 time points. Table 6 compares changes occurring between the day of surgery (DOS) transesophageal echo and the 3-month echo, changes between DOS and the 12-month echo and finally, the changes between the 3-month and 12-month echos. For the DOS-3 month comparison, 67% of the CABG group improved by 1 or 2 grades, 22% remained identical and 11% worsened. In the CABG+ring group no patient improved their MR grade (the surgical procedure completely corrected the MR in the OR) while 54% had some recurrence and worsened their MR by 1 or 2 grades ($p=0.016$).

The phenomenon was even more marked when comparing the OR echo values to 12 months: in the CABG group, 77% improved, 15% were stable, and 8% worsened their MR while the CABG+ring patients worsened their grade in 69% ($p=0.004$). The echo changes between 3 and 12 months were not statistically different between the groups ($p=0.13$).

All continuous echocardiographic parameters were compared at 3 months and 12 months adjusting for pre-operative values. The 3-month and 12-month adjusted values are displayed on Table 7. The only statistically significant difference was a better LVEF at 3 months in the CABG-only group: $49\pm 3\%$ for the CABG group compared to $42\pm 2\%$ for the CABG+ring group ($p=0.045$). This difference disappeared at 1 year, while both groups improved their LVEF to comparable levels (CABG $52\pm 2\%$ and CABG+ring $48\pm 2\%$ ($p=0.204$)).

DISCUSSION

Thirty-one patients with moderate ischemic mitral regurgitation were randomized to CABG alone or in combination with a down-sized mitral ring. The major findings of the present study are: 1) Combining a down-sized mitral annuloplasty with CABG successfully removed mitral regurgitation immediately in the OR, in contrast, CABG alone did not. 2) At 3-month and 12-month follow-up, there was no significant difference in residual mitral regurgitation grade between the groups. Interestingly, at the 3-month echo, MR started improving in the CABG-only group (with 44% of patients improving by one grade and 22% by 2 grades). During the same time frame, patients in the ring group had recurrent MR by one grade in 46% and two grades in 8%. This phenomenon of delayed improvement following CABG and delayed recurrence following annuloplasty was even more evident on the 12-month echocardiographic follow-up. 3) ERO, jet area, jet area to left atrial area, regurgitant volume and fraction were all decreased by the same magnitude one year following the surgery, with no better results conferred by the presence of a

restrictive annuloplasty. Similarly, left ventricular systolic and diastolic dimensions were improved in both groups with no intergroup difference. 4) While for the CABG group fractional shortening showed some early improvement at 3 months ($p=0.060$) and LVEF improved significantly at 12 months ($p=0.040$), there was no improvement in contractile function of the left ventricle in the CABG + ring group. When making group comparisons adjusted for pre-operative level, LVEF was significantly better at 3 months in the CABG-only group. Adaptation to the increased in afterload following the return of mitral valve competency could explain the absence of LVEF improvement following annuloplasty. As the ventricle adapts and the volume overload recedes, the LV function starts to improve by one year [14]. The impact of adding a mitral annuloplasty to CABG was assessed on important clinical parameters such as NYHA class, CCS class, BNP levels and QOL scores. NYHA functional class was improved in both groups, but this clinical improvement was statistically more important for the CABG-only group at 3 months, a possible consequence of the observed decline in LVEF in the CABG+ring patients at the same period. At one year, both groups equally improved their NYHA class and LVEF. The heart failure status was also assessed by Minnesota quality of life score and BNP measurements. These assessments were not discriminatory of a better improvement in either operative strategies. Addition of a down-sized ring annuloplasty to CABG only transiently reduced the mitral regurgitation and at 3 months, the patients with the annuloplasty ring seem to do worst than the patients with CABG alone. Their LV function is depressed while their functional class improvement lagged behind the CABG-only group. By one year, the functional improvements and echocardiographic values regarding their left ventricular function and mitral valve function were identical.

Comparison of CABG with and without mitral valve surgery was assessed by a meta-analysis of 9 retrospective studies including a total of 2,479 patients with FIMR grade 2.2 - 3.9 undergoing CABG ($n=1,515$) or CABG combined with mitral valve surgery ($n=964$) [7]. In this study, no benefit on long-term survival was observed, however mitral valve surgery did reduce MR grade more than in CABG-only. NYHA class improvement could not be demonstrated statistically with this large meta-analysis. In 2009, Fattouch et al. [8] published the first randomized study comparing CABG alone with CABG+ring in grade 2 FIMR. This study was recently followed by another multi-center study reported by Chan et al. [9] In Fattouch study, a residual MR grade of only 0.8 after CABG+ring compared with 1.7 in the CABG group was observed at a mean follow-up of 32 months. Furthermore,

left ventricle dimensions and NYHA class also improved compared with CABG-alone, although no difference in 5-year mortality was observed [8]. Chan's study, although aiming to measure difference in peak oxygen consumption, LV remodeling, and MR severity, did not succeed in showing improved survival and showed worst post-operative course following repair in terms of transfusion, intubation time and operative time. Despite very similar patient characteristics and operative techniques, these results were not reproduced in the present study, where we observed a lower residual mitral regurgitation in the CABG group, and a higher residual MR in the CABG+ring group. There is no obvious explanation why CABG was more efficient and CABG+ring less efficient in our study at relieving mitral regurgitation. Although not part of the protocol, 6 out of 16 patients randomized to the CABG group had pre-operative viability studies, only 2 of these studies suggested some inferior wall viability. The large scale NIH-CIHR sponsored randomized study underway in North America should shed further light on this issue.

Before making final conclusions about whether or not to add mitral annuloplasty to CABG, the technique should be performed rigorously. Recurrent mitral regurgitation does occur after CABG+ring, even if only in a subgroup of patients prone to failure. Predictive values of mitral annuloplasty failure were suggested by Braun et al. [3] who identified enlarged left ventricles >65 mm, Calafiore et al. [15] who identified a coaptation depth >10 mm and Magne et al. [5], who identified posterior leaflet angle $\geq 45^\circ$ as cut-off values to opt for valve replacement over repair. However, a subvalvular approach to improve repair durability has been suggested, as an alternative solution to preserve the native valve. A key factor in the pathogenesis of ischemic mitral regurgitation is papillary muscle displacement away from the anterior annulus, causing mitral leaflet tethering and type IIIb leaflet dysfunction. It is important to realize that down-sized ring annuloplasty only addresses Carpentier type 1 valve dysfunction caused by annular dilatation, but does not correct apical tethering and may in fact even further increase leaflet tethering [16, 17]. In an effort to address the papillary muscle displacement and correct Carpentier type IIIb dysfunction, Kron et al. introduced in 2002 papillary muscle relocation [18], and in 2009 Langer et al. [19] published a series of a modified papillary muscle relocation technique concomitantly with CABG+ring, showing improved freedom from recurrent mitral regurgitation compared with historical control. Whether this will also pan out in a randomized setting remains to be seen.

The small sample size of this study may limit our power to detect important changes on some of the clinical or echo findings. Recruitment for one part has been very difficult (up to 50% of the identified patients refused the study). This study was in fact, terminated when the Montreal Heart Institute joined the NIH-CIHR project on moderate mitral regurgitation (CABG versus CABG with down-sized ring annuloplasty). Those considerations taken into account, addressing moderate FIMR with CABG alone seems to be a simpler procedure with equally good clinical and echocardiographic improvements at 1 year.

References

1. 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* 2001;103:1759-64.
2. Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, Chen RH, Cohn LH, Nathan NS, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I68-I75.
3. Braun J, van d, V, Klautz RJ, Versteegh MI, Holman ER, Westenberg JJ, et al. Restrictive mitral annuloplasty cures ischemic mitral regurgitation and heart failure. *Ann Thorac Surg* 2008;85:430-6.
4. Grossi EA, Woo YJ, Patel N, Goldberg JD, Schwartz CF, Subramanian VA, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting and reduction annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation: a prospective multicenter study (Randomized Evaluation of a Surgical Treatment for Off-Pump Repair of the Mitral Valve). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:91-7.
5. Magne J, Senechal M, Dumesnil JG, Pibarot P. Ischemic mitral regurgitation: a complex multifaceted disease. *Cardiology* 2009;112:244-59.
6. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation* 2004;110(11 Suppl 1):II85-II90.
7. Benedetto U, Melina G, Roscitano A, Fiorani B, Capuano F, Sclafani G, et al. Does combined mitral valve surgery improve survival when compared to revascularization alone in patients with ischemic mitral regurgitation? A meta-analysis on 2479 patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:109-14.
8. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, Panzarella G, Corrado E, Navarra E, et al. POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:278-85.
9. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, Wage R, Symmonds K, Roussin I, Rahman-Haley S, Pennell DJ, Kilner PJ, Dreyfus GD, Pepper JR; for the RIME Investigators. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: Final results of

- the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation*. 2012;126:2502-10.
10. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323-37.
 11. Prifti E, Bonacchi M, Frati G, Giunti IG, Leacche M, Proietti P, et al. Should mild-to-moderate and moderate ischemic mitral regurgitation be corrected in patients with impaired left ventricular function undergoing simultaneous coronary revascularization? *J Card Surg* 2001;16:473-83.
 12. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124:1017-25.
 13. Briançon S, Alla F, Méjat E, Guillemin F, Villemot JP, Mertes PM, et al. Measurement of functional inability and quality of life in cardiac failure. Transcultural adaptation and validation of the Goldman, Minnesota and Duke questionnaires. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90:1577-85.
 14. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular function after surgical correction of chronic mitral regurgitation. *Eur Heart J* 1991;12(Suppl B):48-51.
 15. Calafiore AM, Di MM, Gallina S, Di GG, Iaco AL, Teodori G, et al. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1989-97.
 16. Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, Yuasa T, Ueno T, Yu B, et al. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I396-I401.
 17. Gelsomino S, Lorusso R, De CG, Capecchi I, Rostagno C, Caciolli S, et al. Five-year echocardiographic results of combined undersized mitral ring annuloplasty and coronary artery bypass grafting for chronic ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2008;29:231-40.
 18. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:600-1.

19. Langer F, Kunihara T, Hell K, Schramm R, Schmidt KI, Aicher D, et al. RING+STRING: Successful repair technique for ischemic mitral regurgitation with severe leaflet tethering. *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S85-S91.

Table 1. Patient Characteristics

	CABG (n=16)	CABG+ring (n=15)	P value
	n (%)	n (%)	
Male	14 (88)	12 (75)	0.585
Smoking (yes)	5 (31)	5 (33)	0.905
Diabetes (yes)	8 (50)	4 (27)	0.195
Dyslipidemia (yes)	12 (75)	10 (67)	0.624
Hypertension (yes)	9 (56)	11 (73)	0.337
COPD (yes)	3 (19)	4 (27)	0.613
Pre-op atrial fibrillation	2 (13)	3 (20)	0.570
Previous AMI (yes)	12 (75)	9 (60)	0.389
	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$	
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	93 \pm 28	105 \pm 24	0.231
Age (years)	65 \pm 12	69 \pm 7	0.290
BMI (kg/m^2)	27 \pm 4	27 \pm 5	0.942

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; *AMI*, acute myocardial infarction; *BMI*, body mass index.

Table 2. Perioperative Characteristics

	CABG (n=16)	CABG+ring (n=15)	P value
	n (%)	n (%)	
LIMA to LAD	16 (100)	15 (100)	1.000
	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$	
Clamp time (min)	63±29	94±28	0.008
ECC (min)	89±31	116±37	0.046
CKMB day 1 (iu/L)	21±30	24±10	0.779

LIMA, left internal mammary artery; *LAD*, left anterior descending coronary artery;
ECC, extra-corporal circulation; *CKMB*, creatine kinase myocardial band isoenzyme.

Table 3. Clinical Follow-up

	Pre		3 months		1 year	
	CABG+rin		CABG+rin		CABG	CABG+ring
	CABG n (%)	g n (%)	CABG n (%)	g n (%)	CABG n (%)	CABG+ring n (%)
Deaths	0	0	1 (6)	1 (7)	0	0
NYHA class I	(10)	(0)	(75)	(46)	(100)	(77)
class II	(40)	(60)	(8)	(54)	(0)	(15)
class III-IV	(50)	(40)	(17)	(0)	(0)	(8)
CCS class 0-I			(100)	(92)	(100)	(100)
CCS class II-IV			(0)	(8)	(0)	(0)
Stroke			0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Cardiac hospitalization					1 (11)	1 (8)
OAT					1 (11)	5 (38)
	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$	$\bar{x} \pm sd$		
6-min walk test			409±90	383±63		
QOL score	28±26	33±25	15±12	19±15		
BNP (pg/mL)	1911±3174	1743±1361	926±951	671±670		

NYHA, New York Heart Association; *CCS*, Canadian Cardiovascular Society; *QOL*, Minnesota quality of life questionnaire; *BNP*, brain natriuretic peptide; *OAT*, oral anticoagulation therapy.

Table 4. Mitral Regurgitation Grade Intra-operatively, at 3 months and 1 year post-op

	Preop		Intraop		3 months		12 months	
	CABG (n=16)	CABG+ring (n=15)	CABG (n=16)	CABG+rini g (n=15)	CABG (n=14)	CABG+ring (n=14)	CABG (n=14)	CABG+ring (n=13)
MR grade 0	0	0	0	93%	22%	43%	21%	23%
MR grade 1	0	0	13%	7%	44%	43%	64%	62%
MR grade 2	100%	100%	87%	0	33%	14%	14%	7%
MR grade 3	0	0	0	0	0	0	0	7%

CABG, coronary artery bypass graft; *MR*, mitral regurgitation.

Table 5. Echocardiographic Parameters Preoperatively, at 3 months and 12 months post-op and pre/post comparisons within each group

	Preop		3 months		12 months	
	CABG (n=16)	CABG+rinc (n=15)	CABG (n=14)	CABG+rinc (n=14)	CABG (n=14)	CABG+rinc (n=13)
	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$	$\bar{x}\pm sd$ (P value)	$\bar{x}\pm sd$ (P value)	$\bar{x}\pm sd$ (P value)	$\bar{x}\pm sd$ (P value)
ERO (mm ²)	22.7±5.2	19.5±3.2	6.7±7.6 (0.004)	5.9±7.6 (0.020)	4.5±7.2 (0.000)	8.9±11.2 (0.277)
Jet area (cm ²)	7.5±4.0	7.8±3.4	4.1±3.8 (0.006)	3.7±4.3 (0.027)	3.4±3.8 (0.013)	3.8±3.3 (0.002)
LA area (cm ²)	21.1±7.2	19.9±7.2	23.8±8.4 (0.391)	21.1±8.7 (0.115)	18.7±10.0 (0.248)	22.2±5.7 (0.895)
Jet area/LA area (%)	34.1±7.0	39.0±5.9	15.8±11.4 (0.002)	16.5±16.1 (0.008)	16.6±12.6 (0.008)	16.4±13.5 (0.012)
Reg vol (ml)	36.9±8.6	35.0±10.7	10.6±11.7 (0.000)	12.0±15.3 (0.005)	6.7±9.8 (0.000)	13.5±16.9 (0.060)
Reg fract (%)	21.9±10.0	25.0±11.7	7.0±8.1 (0.010)	9.1±10.1 (.019)	4.0±5.5 (.008)	8.1±10.4 (.168)
LVEDD (cm)	5.9±0.8	5.4±0.7	5.6±0.7 (0.050)	5.1±0.9 (0.149)	5.5±0.7 (0.003)	5.3±0.7 (0.339)
LVESD (cm)	4.4±0.9	4.0±0.8	3.8±1.0 (0.012)	3.8±1.0 (0.763)	3.9±1.0 (0.057)	3.8±1.0 (0.344)

LVEDV (ml)	118.4±40.3	133.9±35.1	97.2±31.5	104.4±31.9	118.8±52.2	119.2±48.9
			(0.129)	(0.076)	(0.050)	(0.071)
LVESV (ml)	57.4±30.2	76.6±30.1	38.6±9.6	53.6±23.4	58.4±41.2	62.0±30.2
			(0.159)	(0.066)	(0.224)	(0.066)
FS (%)	25.7±10.7	28.6±10.6	32.1±12.0	28.3±13.3	29.2±9.1	30.4±9.7
			(0.060)	(0.914)	(0.333)	(0.918)
LVEF(%)	41.5±17.4	45.7±11.4	45.8±20.2	43.3±12.9	51.4±13.3	48.4±6.7
			(0.112)	(0.237)	(0.040)	(0.181)

ERO, effective orifice area; *LA*, left atrium; *Reg vol*, regurgitant volume; *Reg fract*, regurgitant fraction; *LVEDD*, left ventricle end diastolic diameter; *LVESD*, left ventricle end systolic diameter; *LVEDV*, left ventricle end diastolic volume; *LVESV*, left ventricle end systolic volume; *FS*, fractional shortening; *LVEF*, left ventricular ejection fraction. *P* values represent t-test pre vs post.

Table 6. Delta-MR Grade Comparisons between CABG and CABG+ring groups

	OR to 3 months			OR to 12 months			3 months to 12 months		
	worst	unchanged	better	worst	unchanged	better	worst	unchanged	better
CABG	11%	22%	67%	8%	15%	77%	14%	57%	29%
CABG+ring	54%	46%	0%	69%	31%	0%	33%	67%	0%
	<i>P</i> =0.016			<i>P</i> =0.004			<i>P</i> =0.129		

CABG, coronary artery bypass graft; *OR*, operating room.

Table 7. Post-op Echocardiographic Parameters Adjusted for Preoperative Level and between groups comparisons at 3 and 12 months

	3 mo			12 mo		
	CABG	CABG+ring	<i>P</i> value	CABG	CABG+ring	<i>P</i> value
	(n=14)	(n=14)		(n=14)	(n=13)	
ERO (mm ²)	7±4	4±4	0.679	4±5	9±6	0.553
Jet area (cm ²)	3.8±1.5	3.5±1.4	0.882	3.4±1.1	3.1±1.1	0.834
LA area (cm ²)	23±2	22±2	0.673	18±3	22±3	0.397
Jet area/LA area (%)	16±6	15±6	0.904	16±5	16±6	0.860
Reg vol (ml)	10±5	10±5	0.970	7±6	11±7	0.648
Reg fract (%)	6.8±3.6	8.1±3.3	0.798	4.1±3.6	9.0±4.5	0.419
LVEDD (cm)	5.3±0.2	5.3±0.1	0.855	5.3±0.1	5.4±0.1	0.503
LVESD (cm)	3.5±0.2	4.1±0.2	0.081	3.7±0.2	4.0±0.2	0.475
LVEDV (ml)	97±11	111±9	0.344	112±6	110±6	0.869
LVESV (ml)	42±8	55±7	0.245	50±6	58±6	0.427
FS (%)	33±4	26±4	0.315	30±4	28±4	0.660
EF (%)	49±3	42±2	0.045	52±2	48±2	0.204

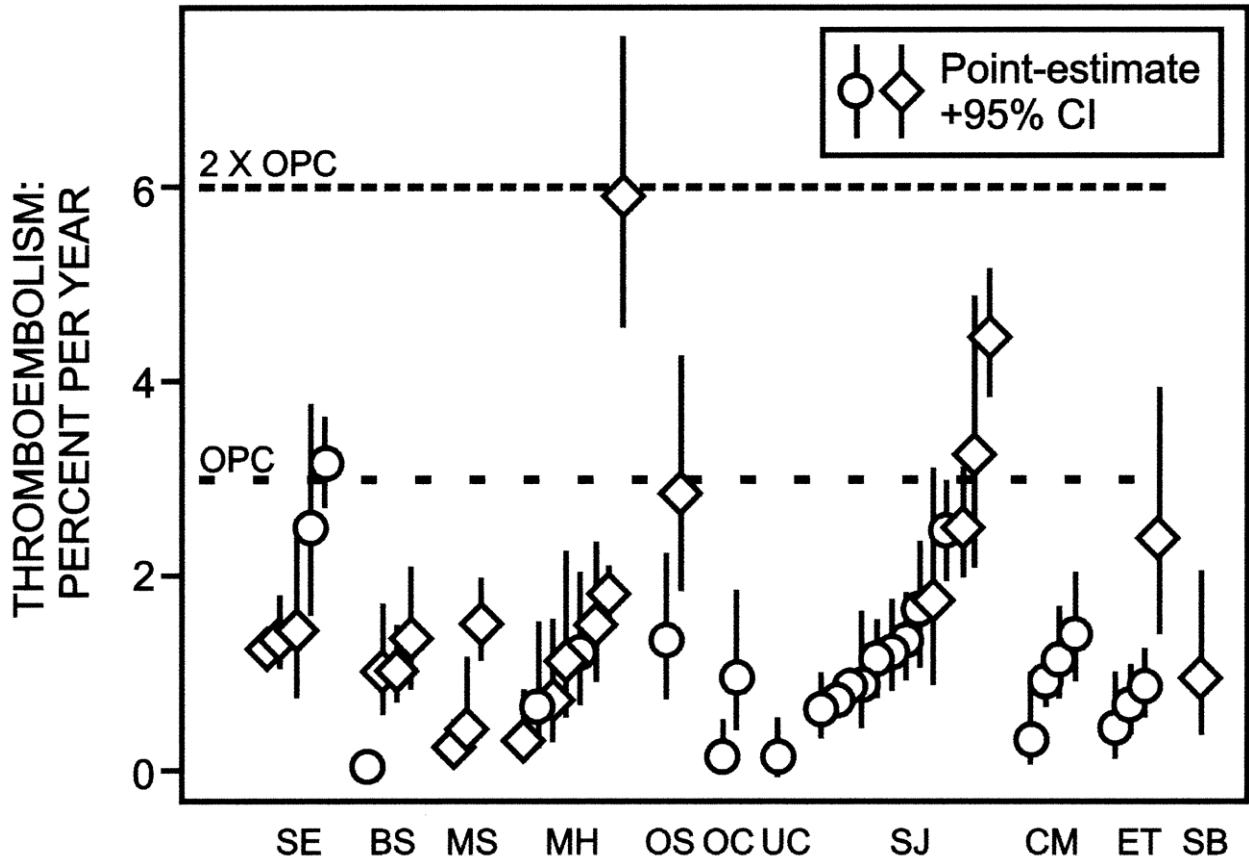
ERO, effective orifice area; *LA*, left atrium; *Reg vol*, regurgitant volume; *Reg fract*, regurgitant fraction; *LVEDD*, left ventricle end diastolic diameter; *LVESD*, left ventricle end systolic diameter; *LVEDV*, left ventricle end diastolic volume; *LVESV*, left ventricle end systolic volume; *FS*, fractional shortening; *EF*, ejection fraction.

Chapitre 3 Suivi à long-terme des prothèses valvulaires

3.1 Complications liées aux prothèses

Un article de revue comprenant 95 séries publiées de valves mécaniques (37 253 valves et 187 220 valves-années de suivi) et 70 séries de valves biologiques (24 202 valves et 132 519 valves-années de suivi) a démontré ce qui suit : 1) Il n'y a pas de différence significative entre les différents types de valves mécaniques pour la thrombo-embolie (Figure 7). Il en est de même entre les valves biologiques. En fait les taux de thrombose, de saignement, d'endocardite et de fuite périvalvulaire étaient également tous à l'intérieur de 2x ce que le FDA appelle OPC (optimal performance characteristics); 2) l'incidence de thromboembolisme est plus haute chez les patients porteurs de prothèses mitrales comparée aux aortiques ; 3) les bioprothèses peuvent causer des thrombo-embolies mais le risque est plus faible que pour les prothèses mécaniques ; 4) les taux de complication d'une même marque de prothèses peuvent varier de façon importante ; et 5) le risque de détérioration structurelle avec toutes les prothèses présentement sur le marché est négligeable [94].

Figure 7 Taux de thrombo-embolisme pour les prothèses mécaniques



The vertical axis is the linearized rate in percentage per year. Each symbol represents one series. Circles indicate that only late events were used to calculate the rates; diamonds indicate that both early and late events were used. BS = Bjork Shiley; CM = Carbomedics; ET = Edwards Tekua or Duromedics; MH = Medtronic Hall; MS = Monostrut; OC = Omnicarbon; OPC = FDA's Objective Performance Criteria (from reference [94]); OS = Omniscience; SB = Sorbin Bicarbon; SE = Starr Edwards; SJ = St. Jude; UC = Ultracor

Ces trouvailles suggèrent qu'avec l'utilisation des prothèses approuvées au Canada, les complications liées aux prothèses sont principalement liées à des facteurs extrinsèques liés aux patients. Ceux recevant un implant mécanique qui sont au plus faible risque de thrombo-

embolie sont ceux en rythme cardiaque sinusal ; ont le ventricule gauche normal ; n'ont aucune histoire de thromboembolie passée ; sont non-fumeurs ; n'ont aucun caillot dans le ventricule ou oreillette gauche ; sont absents de maladie coronarienne ou carotidienne, de diabète ou d'hypertension ; sont séro-négatifs pour le chlamydia pneumonie ; ont une anticoagulation adéquate avec peu de variabilité ; et n'ont pas de coagulopathie [95-97].

Saignement

Les taux de saignement associés aux différentes variétés de prothèses mécaniques aortiques sont similaires [94]. Chez les patients porteurs de valves mécaniques avec un niveau d'anticoagulation similaire, à 7 ans, ceux de plus de 60 ans ont eu des saignements 7 fois plus importants que ceux de moins de 60 ans [98]. Dans l'étude *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II* [99] avec des INR entre 2,0 et 3,0, l'incidence de saignement était de 1,5 %/année, ce qui représente ce que l'on s'attend suivant un remplacement aortique chez les patients en rythme sinusal suivant les pratiques actuelles. Pour les remplacements mitraux, ce sera supérieur étant donné des INR maintenus à de plus hauts niveaux [100].

3.2 Évaluation dans le temps des événements

Courbes de Survies

Les études de suivi impliquent la collection d'information liée aux événements dans le temps, incluant le décès et les événements non mortels. Au lieu des statistiques sommaires usuelles (moyenne, déviation standard), c'est une description complète des différentes variables liées au temps qui nous intéresse. La survenue des événements est représentée en fonction du temps pour produire une courbe de survie (ou de survie sans événement). La courbe résultante débute à 100 % au temps zéro et diminue progressivement vers 0 % au plus long temps de survie. Pour une série complétée, alors que tous les moments de décès sont connus, la courbe de survie peut être calculée comme le complément à la somme cumulative des décès à chaque point de temps. Cependant, dans des études en cours, l'investigateur ne peut pas connaître la survie réelle des patients encore en vie au moment de l'étude, les courbes de survie doivent

donc être estimées avant que tous les patients soient décédés. Les analyses de Kaplan-Meier résolvent ce problème en assignant à chaque patient encore vivant (appelé observation censurée) une probabilité de décès à chaque temps futur égale à la fraction des patients qui sont déjà morts à ce moment. Ceci assume que la distribution des moments de décès pour les patients présentement vivants suivra le même pattern que ceux qui sont déjà morts. Les patients censurés sont rajoutés aux calculs en tant que futur décès distribués au cours des temps futurs.

Événements non fatals

La méthode de Kaplan-Meier est aussi utilisée pour les événements autres que les décès; par exemple, les détériorations structurelles ou les thrombo-embolies. Lorsqu'appliqué pour les événements autres que le décès, cette méthode inclus comme « censuré » tous les patients qui n'ont pas encore subi l'événement, incluant ceux qui sont décédés et qui ne subiront jamais l'événement. L'estimé « libre d'événement » en résultant tente de répondre à la question hypothétique : « Quel est le risque d'un événement si aucun patient ne décède? » Une méthode alternative, appelée analyse actuarielle dans la littérature cardiaque, modifie cet estimé pour exclure des événements futurs attribués aux patients déjà décédés et tente de répondre à la question plus directe : « Quel est le risque d'événement? » Pour le troisième article de cette thèse, au chapitre 3, nous avons préféré utiliser la méthode plus conservatrice de Kaplan-Meier.

3.3 Le carbone pyrolytique comme matériel structurel des valves mécaniques

La biocompatibilité des appareils médicaux implantables est une préoccupation importante des cliniciens étant donnée la morbidité potentielle de ces appareils. Ceci est particulièrement vrai pour ceux en contact du sang, telles les valves cardiaques prosthétiques. Elles sont connues pour porter un risque significatif de thrombo-embolies. Le carbone pyrolytique a été utilisé avec beaucoup de succès dans l'industrie des appareils biomédicaux. Il est présentement utilisé dans plus de 4 millions de valves cardiaques prosthétiques annuellement, sous 25 designs différents [101]. Malgré cette large utilisation, il requière une anticoagulation

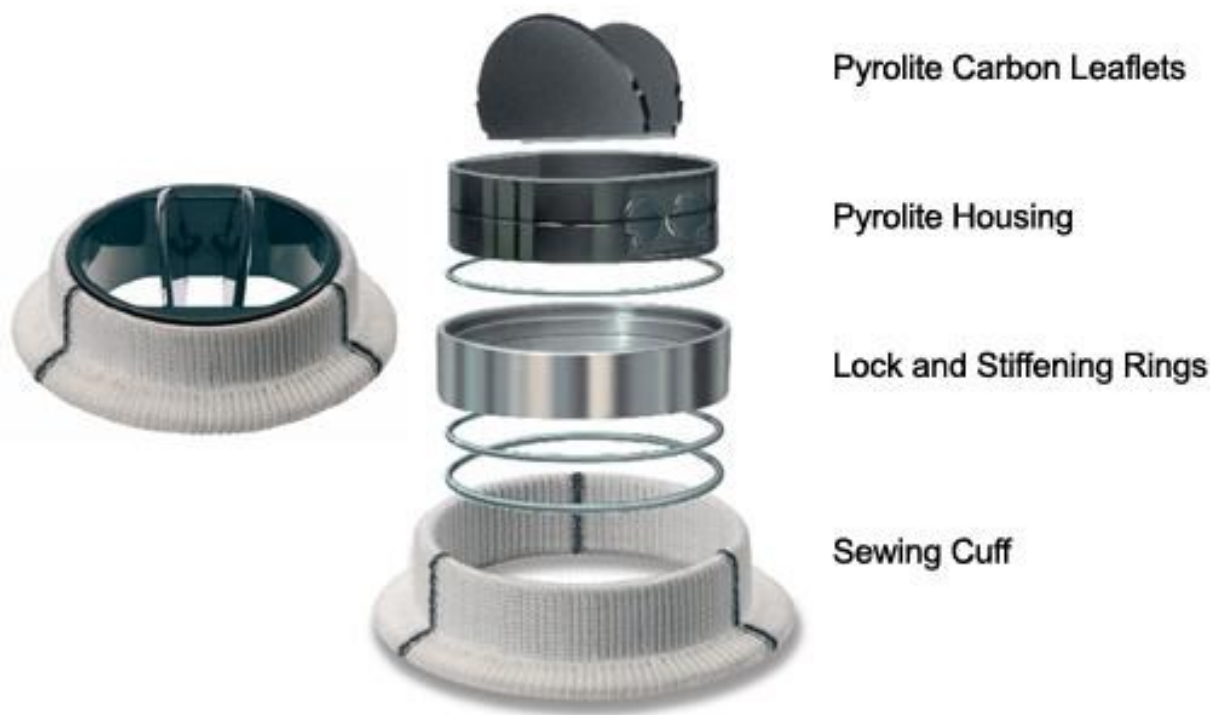
chronique représentant en soit un facteur de risque hémorragique. Le coumadin est habituellement utilisé, souvent complémenté d'aspirine ou de dipyridamole pour inhiber l'activation plaquettaire [102].

De façon idéale, les surfaces biocompatibles devraient avoir des propriétés hydrophobiques et hydrophiliques. Ainsi elles attirent des protéines spécifiques pour majorer leur biocompatibilité tout en éloignant d'autres composantes sanguines pour prévenir l'adhésion. Des constituants sanguins telle que l'albumine, la protéine la plus abondante dans le sang, possèdent des propriétés antithrombotiques et antibactériennes passives [103, 104]. L'albumine a été démontrée comme rapidement absorbable par le carbone pyrolytique, inhibant par le fait même l'adhésion plaquettaire [105-107].

3.4 Design de la prothèse mécanique Carbomedics

La prothèse CarboMedics a été utilisée dès 1986 sans aucune détérioration mécanique rapportée depuis [108]. Elle possède un cadre de carbone pyrolytique rigide et des feuillets plats également de carbone pyrolytique recouvert de graphite imprégné de tungstène. Le cadre de carbone pyrolytique est renforcé par un anneau extérieur de titane pour empêcher toute possibilité d'échappement des feuillets (Figure 8). Le design permet la rotation des feuillets après implantation. La prothèse aortique standard possède un anneau de couture localisé au niveau de la sortie du cylindre valvulaire. En suivant les niveaux recommandés d'INR, les taux d'embolie et de saignement sont décrits comme étant bas. Les thromboses valvulaires sont rares et souvent le résultat d'anticoagulation sous-optimale. L'incidence d'endocardite et de fuite para valvulaires nécessitant ré-opération sont très faibles [109, 110]. En fluoroscopie, l'angle d'ouverture normal entre les feuillets est de 18-27 degrés et l'angle de fermeture de 128-136 degrés. L'angle de déplacement étant de 51-55 degrés [111]. Nous avons la chance à l'Institut de Cardiologie de Montréal d'avoir la plus longue expérience avec cette prothèse avec un suivi prospectif réalisé par l'entremise de la Clinique des Valves de l'Institut de Cardiologie d'excellente qualité. Le dernier papier présenté dans ce chapitre décrit notre expérience à 20 ans d'implantation.

Figure 8 L'anatomie de la valve mécanique CarboMedics TopHat



(Figure provient du réseau Internet de Carbomedics [en ligne].)

3.5 Article en révision aux *Annals of Thoracic Surgery*

Twenty-year experience with the Carbomedic mechanical valve prosthesis

Twenty-Year Experience with the Carbomedics Mechanical Valve Prosthesis

Denis Bouchard, MD,^{1,*} Michel Pellerin, MD,¹ Raymond Cartier, MD,¹ Philippe Demers, MD,¹ Yves Hébert, MD,¹ Louis P. Perrault, MD, PhD,¹ Michel Carrier, MD,¹ Jean Lambert, PhD²

¹ Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute and Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

² Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Short Title: Twenty-year experience with Carbomedics valve

Key Words: Aortic valve replacement; heart valve mechanical; mitral valve replacement

Total Word Count: 3423

Abstract

Background: The Carbomedics mechanical prosthesis has been used for mitral and aortic valve replacement for more than 20 years in our Institution. This study describes the long-term survival of patients with this prosthesis as well as the valve related events.

Methods: Between June 1988 and May 2010, 3,297 patients underwent either single aortic valve replacement (AVR) (2,242 patients) or mitral valve replacement (MVR) (1,055 patients) with the Carbomedics mechanical valve prosthesis. They were followed annually for valve related complications at the Montreal Heart Institute valve clinic.

Results: Follow-up was 96% complete. Operative mortality was 4% with AVR and 7% with MVR. Total follow-up was 22,080 patient-years (range, 1 month to 21 years; average, 7.0±5.3 years). At 20 years, patient freedom from late mortality was 43.2% in the AVR group and 40.9% in the MVR group. Freedom from valve-related mortality was 78.3% for AVR and 74.6% for MVR. Freedom from thromboembolic event was 91.6% for AVR and 88.5% for MVR. Freedom from reoperation was 89.2% for AVR and 80.3% for MVR. Freedom from bleeding event was 89.5% for AVR and 88% for MVR. Freedom from endocarditis was 97.3% for both AVR and MVR. Freedom from valve thrombosis was 98.9% for AVR and 91.4% for MVR. There was no structural valve failure in our cohort.

Conclusion: The Carbomedics valve is an effective and durable mechanical valve prosthesis with a low event rate and no structural failure at 20 years.

The Carbomedics mechanical prosthesis (Carbomedics Inc., Austin, Texas) is a bileaflet mechanical prosthesis built of pyrolytic carbon. It is known for a low profile design, good hemodynamics and excellent resistance to wear. These characteristics have been largely documented by early, intermediate and late reports by our group of the use of this valve. This paper reports the longest follow-up available with this prosthesis. We have focussed on the short- and long-term outcomes of adult patients after single implantation in the aortic (AVR) and the mitral (MVR) position during a 20-year experience. This series includes patients operated for concomitant coronary bypass grafting but excludes patients who received double or triple valve implantation.

Material and Methods

Demographic data on patients older than 18 years of age were recorded in a database at the Montreal Heart Institute (MHI) valve clinic. All the patients were prospectively followed for valve-related events.

Between June 1988 and May 2010, 3,297 patients underwent either single AVR (2,242 patients) or MVR (1,055 patients) with the Carbomedics mechanical valve prosthesis. All patients undergoing valve replacement at the MHI since 1988 were entered prospectively in a database and followed annually at the MHI valve clinic. Those patients not able to come for the annual visit were sent a questionnaire to be filled by their referring physician, stating their New York Heart Association (NYHA) and Canadian Cardiovascular Society (CCS) functional classes as well as inquiring about valve-related and anticoagulant-related complications. In the unusual circumstances where the questionnaire was not returned, they were called over the phone to register their clinical evolution as well as report complications. For this cohort, 66% of the follow-up data came from anniversary valve clinic visit, 27% from the written questionnaire and 7% from telephone interview. Causes of patient death were determined from hospital records and government-authorized death certification. All sudden or unknown causes of death were considered valve-related [1]. The surgical techniques were consistent during the 20 years of this study and included blood cardioplegia either cold or tepid, cardiopulmonary bypass at 32-34°C. The addition of retrograde cardioplegia was universally adopted in later years. Prostheses were implanted using interrupted sutures of 2-0 dacron reinforced with

teflon pledgets. The subvalvular apparatus of the mitral valve was preserved whenever technically feasible. Valve size for the 2 groups ranged from 19 to 33 mm (Table 1). In the aortic group, the follow-up was 97% complete and ranged from 1 month to 21 years (mean 6.5 ± 5.1 years), representing a total of 13,728 patient-years. In the MVR group, follow-up was 96% complete and ranged from 1 month to 21 years (mean 7.9 ± 5.6 years), representing a total of 8,352 patient-years.

Follow-up was deemed incomplete when, at the termination of the study period, the alive patients have not been seen in clinic, or reached by written questionnaire for more than a year, and could not be reached for a telephone interview. Mortality and morbidity were stringently defined according to the published guidelines of the Society of Thoracic Surgeons and the American Association for Thoracic Surgery [1].

Anticoagulation

Intravenous heparin administration was started on post-operative day 2 for a partial thromboplastin time of 60 seconds and continued until International Normalized Ratio (INR) was regulated with the administration of warfarin sodium. The INR was maintained between 2.5 and 3.5 for AVR and MVR. The warfarin dose was regulated by the surgical team during hospitalization and thereafter by the referring physician. In the last 6 years, aspirin (80 mg) was added to the regimen [2].

Antibioprophylaxis

Each patient was given a recommendation card from the MHI to receive antibiotherapy prior to dental work or surgeries at risk of endocarditis.

Statistics

Continuous variables are reported as the mean \pm standard deviation and the categorical variables are represented as numbers (percentages). Actuarial rates to describe mortality and the incidence of valve-related events were obtained using the Kaplan-Meier technique and are reported with the mean. Linearized event rates were expressed in percentage per patient-year (%/pt-y). In graphical representations, the number of patients at risk for each time interval is shown at the base of the graph.

Results

From June 1988 through May 2010, 4,105 Carbomedics prostheses were implanted at the Montreal Heart Institute (2,721 aortic, 1,376 mitral and 8 tricuspid); of these, 146 were implanted during triple valve surgery (85 aortic, 60 mitral, 1 tricuspid), and 636 were implanted during double valve replacement surgery (394 aortic and 261 mitral). These patients were not included in the survival analysis. According to the exclusion criteria previously mentioned, this report includes 3,297 patients having received a single valve replacement at their initial surgery.

Demography

The study population consists in 1,055 patients operated for single mitral valve replacement (MVR) and 2,242 for aortic valve replacements (AVR). The mean age was 57 ± 11 years (range 18 to 85 years), and the mean follow-up was 7 ± 5 years. The longest patient follow-up was 21.4 years. The total follow-up was 22,080 patient-years. Patient demographics and operative procedures are shown in Table 2.

Thirty-Day Mortality

The 30-day operative mortality was 5.5% (n=181). The AVR patients had a 4.4% 30-day mortality (Table 3), ranging from 2.8% for the isolated procedure to 11.4% for the AVR combined with CABG and additional procedures. The MVR had a 7.9% 30-day mortality, ranging from 6.2% for isolated MVR to 12.1% for MVR combined with CABG and additional procedures.

Overall Survival

During the 20-year follow-up, past 30 days post-operatively, an additional 705 deaths occurred (21.4% of all patients).

In the AVR cohort, 378 patients died past the first 30 days post-op (Table 3). The survival was 89.2% at 5 years, 76.6% at 10 years, 63.8% at 15 years, and 43.2% at 20 years (Figure 1). In the MVR cohort, 327 patients died past the 30-day period (Table 3). The overall

survival was 84.0% at 5 years, 68.2% at 10 years, 53.6% at 15 years, and 40.9% at 20 years (Figure 1).

Valve-Related Survival

Of the 705 late deaths, 233 were judged to be valve related (33.0% of all deaths past 30 days and 12.3% of late survivors) (Table 3). The specific causes of valve-related mortality are displayed in Table 3. There was no death associated with structural prosthetic valve dysfunction. The most common causes of valve-related mortality were: bleeding events (affecting, for AVR 0.8% and for MVR 1.9% of the survivors past 30 days), thrombo-embolic events (affecting, for AVR 0.7% and for MVR 2.6% of the survivors past 30 days), reintervention on the operated valve (affecting, for AVR 0.7% and for MVR 2.5% of the survivors past 30 days). Deaths secondary to prosthetic valve endocarditis were rare (affecting, for AVR 0.09% and for MVR 0.6% of the survivors past 30 days), as were the deaths secondary to valve thrombosis (affecting, for AVR 0.09% and for MVR 0.3% of the survivors past 30 days). Freedom from valve-related death for AVR and MVR are shown in Figure 2. For the AVR, it was 97.0% at 5 years, 92.7% at 10 years, 87.5% at 15 years, and 78.3% at 20 years. For the MVR, the freedom from valve-related death was 92.4% at 5 years, 86.8% at 10 years, 82.5% at 15 years, and 74.6% at 20 years.

Valve-Related Events

The data for 5-year time frames including cumulative incidence and 95% confidence limits are shown in Table 4.

Reoperation

During the 20 years of implantation, 172 patients (5.5%) required reoperative replacement or repair of their Carbomedics valve. Causes included valve thrombosis (incidence, 0.04% AVR; 0.7% MVR), prosthetic endocarditis (incidence, 0.6% AVR; 1.2% MVR), paravalvular regurgitation (incidence, 1.1% AVR; 4.0% MVR), and pannus formation or leaflet entrapment (incidence, 1.4% AVR, 2.9% MVR). There was no structural failure identified at any of the reoperations. The operative mortality for reoperation was 13%. The cumulative freedom from

reoperation at 10 and 20 years from AVR was $95.1 \pm 0.6\%$ and $89.2 \pm 2.3\%$ and for MVR was $89.9 \pm 1.2\%$ and $80.3 \pm 0.5\%$, respectively. Freedom from reoperation is depicted in Figure 3.

Bleeding Event

Major anticoagulant-related hemorrhage occurred in 83 AVR and 52 MVR patients. Mortality related to bleeding event was 4.8% (n=18) of the MVR total mortality and 5.5% (n=18) of the AVR total mortality. The overall incidence of events was similar at 0.6%/patient-year for MVR and AVR.

Thromboembolic Events (TE)

Following hospital discharge, a total of 73 thromboembolic events occurred in the AVR, 6 peripheral and 67 cerebral events. In the MVR group, 67 events occurred, 7 peripheral and 60 cerebral. In the AVR group, the mortality associated with a thromboembolic event was 21.9% (n=16) and the incidence of TE was 0.5%/patient-year. In the MVR group, the mortality associated with a thromboembolic event was 37.3% (n=25) and the incidence of TE was 0.8%/patient-year.

Prosthetic Valve Endocarditis (PVE)

A total of 53 patients had PVE events more than 30 days following the surgery, 19 MVR (2.0%) and 34 AVR (1.0%). Twenty-six of these patients required reoperation (50%). Overall mortality related to PVE was 0.8%. The overall incidence of PVE was 0.2%/patient-year for MVR and AVR.

Valve Thrombosis

Thrombosis of the prosthetic valve occurred in 32 patients, 6 AVR (0.3%) and 26 MVR (2.5%). Reoperation was performed in 26 patients (82%). The incidence of valve thrombosis was 0.04%/patient-year AVR and 0.31%/patient-year MVR. Patient mortality related to valve thrombosis was 0.3% MVR and 0.09% AVR.

Structural Failure

No case of structural failure was observed in our cohort for the AVR and MVR groups.

Discussion

Pyrolite carbon has been used for the manufacture of mechanical heart valve prostheses for the past 25 years. In general, pyrolytic carbon mechanical heart valves have provided adequate physiological function and satisfactory structural performance. Although rare in occurrence, incidents of valve failure due to fracture of one or more components have been reported [3].

We started using the Carbomedics mechanical prosthesis in June 1988 while it was still an investigational device and we have previously published on our longitudinal follow-up of patients having received these prostheses [4]. In this report, we observed that the Carbomedics mechanical prosthesis had excellent durability with no structural failures, good hemodynamics, and a low incidence of thromboembolic event. The current study examines more than 20 years of follow-up and reports our long-term experience with this valve. Related to the long time frame, tremendous efforts were made to register all valve-related events. All living patients with reported events outside the hospital were contacted. Official causes of death were evaluated by hospital records. The valve-related mortality is overstated as sudden or unexplained death was very common causes of valve-related mortality. There was no need for reoperation for structural valve failure. Reoperation for any reason was low, encompassing 5.8% of the entire cohort.

Operative mortality for AVR was 4.4% and 7.9% for MVR, this difference was statistically significant ($p < 0.00$). In a logistic regression model of early mortality for aortic valve recipient, size of 19 was an independent risk factor with an odd ratio of 2.7 ($p < 0.000$). There was no significant impact of small mitral prosthesis on early mortality however (size below 27). Age, female sex, concomitant coronary bypass grafts, CPB time and aortic cross-clamp time were risk factors for early deaths in our AVR and MVR cohorts. These results are comparable to other published reports of mechanical heart valve implant [5-8].

Thromboembolism remains a major complication after mechanical heart valve replacement. The linearized rate of thromboembolic complications in this series (AVR 0.5%/patient-year, MVR 0.8%/patient-year) is lower than other reports for Carbomedics valves and other mechanical prostheses, including our previous publication [4, 5, 9, 10]. This may reflect improved ability to reach and maintain acceptable anticoagulation status in our

patients. The incidence of thromboembolism is comparable to other series of Carbomedics and other mechanical valves [11-13].

The incidence of anticoagulation-related hemorrhage has remained low at 0.6%/patient-year for both AVR and MVR, even though we recommended INR levels between 2.5 to 3.5 for both groups. Still, thromboembolic and bleeding complications remain an important limitation to mechanical heart valve replacement, this reported experience with Carbomedics prosthesis shows a very limited morbidity in this regard with a cumulative yearly rates of 1.1%/patient-year for AVR and 1.4%/patient-year for MVR.

The incidence of late prosthetic valve endocarditis was 0.2%/patient-year for both AVR and MVR and compares well with other series of mechanical and biological prosthesis [6-8, 14].

Our current recommendations to patients include the use of a mechanical valve in the aortic position if the patient is younger than 65 years of age and if younger than 70 years in the mitral position. We tend to favor mechanical valve for older patients taking coumadin for other medical reasons. In the mitral position, mechanical valve replacement is also mandatory for patients with hypertrophic cardiomyopathy where the outflow tract is narrow and at risk of obstruction by the struts of the biological valves.

In summary, our study demonstrates excellent functional result of the Carbomedics valve both in mitral and aortic positions. Valve-related events were low and often caused by patient-related factors as opposed to the presence of the prosthesis. In our experience, structural valve failure with this device is inexistent. The Carbomedics mechanical valve is a solid choice for long-term valvular replacement.

References

1. Edmunds LH Jr, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of The American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:708-11.
2. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
3. Cao H. Mechanical performance of pyrolytic carbon in prosthetic heart valve applications. *J Heart Valve Dis* 1996;5(Suppl 1):S32-49.
4. Carrier M, Pellerin M, Basmadjian A, et al. Fifteen years of clinical and echocardiographic follow up with the Carbomedics heart valve. *J Heart Valve Dis* 2006;15:67-72.
5. Ikonomidis JS, Kratz JM, Crumbley AJ 3rd, et al. Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:2022-31.
6. Remadi JP, Baron O, Roussel C, et al. Isolated mitral valve replacement with St. Jude medical prosthesis: long-term results: a follow-up of 19 years. *Circulation* 2001;103:1542-5.
7. Lund O, Nielsen SL, Arildsen H, Ilkjaer LB, Pilegaard HK. Standard aortic St. Jude valve at 18 years: performance profile and determinants of outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1459-65.
8. Emery RW, Arom KV, Kshetry VR, et al. Decision-making in the choice of heart valve for replacement in patients aged 60-70 years: twenty-year follow up of the St. Jude Medical aortic valve prosthesis. *J Heart Valve Dis* 2002;11(Suppl 1):S37-44.
9. Khan SS, Trento A, DeRobertis M, et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:257-69.
10. Butchart EG, Li HH, Payne N, Buchan K, Grunkemeier GL. Twenty years' experience with the Medtronic Hall valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1090-100.

11. Taniguchi S, Hashizume K, Ariyoshi T, et al. Twelve years of experience with the ATS mechanical heart valve prostheses. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:561-8.
12. Bryan AJ, Rogers CA, Bayliss K, Wild J, Angelini GD. Prospective randomized comparison of Carbomedics and St. Jude Medical bileaflet mechanical heart valve prostheses: ten-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:614-22.
13. Minakata K, Wu Y, Zerr KJ, et al. Clinical evaluation of the Carbomedics prosthesis: experience at providence health system in Portland. *J Heart Valve Dis* 2002;11:844-50.
14. Khan SS, Chaux A, Blanche C, et al. A 20-year experience with the Hancock porcine xenograft in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6 Suppl):S35-9.

Table 1. Distribution of the Valve Sizes Implanted for Patients Having Aortic or Mitral Valve Replacement

Valve Size mm	Aortic n	Mitral n
19	78	NA
21	584	NA
23	872	NA
25	497	87
27	169	379
29	34	402
31	8	151
33	0	36
Total	2242	1055

Table 2. Patient Demographics and Operative Procedures

Variable	AVR	AVR+CABG	AVR+other	AVR+CABG	MVR	MVR+CABG	MVR+Other	MVR+CABG +Other	Total
Patients n (%)	1,238 (38)	433 (13)	466 (14)	105 (3)	625 (19)	161 (5)	236 (7)	33 (1)	3,297 (100)
Age (mean±sd)	55±11	62±7	52±12	62±9	58±11	63±8	59±10	66±8	57±11
Male n (%)	853 (66)	352 (80)	273 (68)	76 (81)	219 (35)	91 (56)	44 (19)	7 (23)	1,904 (58)
Female n (%)	446 (34)	91 (20)	128 (32)	18 (19)	410 (65)	72 (44)	188 (81)	24 (77)	1,378 (42)
Total follow-up (y)	9,321	2,440	1,653	314	5,225	1,167	1,791	169	22,080
Follow-up average/patient (y)	7.8	6.2	4.9	4.4	8.9	7.9	8.7	6.2	7.4

AVR = aortic valve replacement; CABG = coronary artery bypass graft; MVR = mitral valve replacement.

Table 3. Causes of Mortality for Patients Having Aortic or Mitral Valve Replacement with the Carbomedics Valve Prosthesis

	AVR		MVR	
	Mortality<30 Days	Mortality>30 Days	Mortality<30 Days	Mortality>30 Days
All causes n (%)	98 (4.4)	378 (16.9)	83 (7.9)	327 (31.0)
Valve-related mortality n (%)		112 (5.2)		121 (12.3)
Bleeding event		18 (0.8)		18 (1.9)
Thrombo-emboli		16 (0.7)		25 (2.6)
Operated valve endocarditis		2 (0.09)		6 (0.6)
Reintervention on the operated valve		15 (0.7)		24 (2.5)
Sudden unexplained		58 (2.7)		45 (4.6)
Valve thrombosis		2 (0.09)		3 (0.3)

AVR, aortic valve replacement; MVR, mitral valve replacement.

Table 4. Cumulative Incidence Estimates for Patient Having Mitral and Aortic Valve Replacement with Carbomedics Cardiac Valve Prosthesis

Event	AVR			MVR	
	Year	Cum Inc (%)	95% CI	Cum Inc (%)	95% CI
Thrombo-emboli	5	3.1	(2.3, 3.9)	4.6	(3.4, 5.8)
	10	4.9	(3.5, 6.3)	8.2	(6.0, 10.4)
	15	7.4	(5.2, 9.6)	11.5	(8.5, 14.5)
	20	8.4	(5.6, 11.2)	11.5	(8.5, 14.5)
Bleeding	5	2.7	(1.9, 3.5)	4.7	(3.3, 6.1)
	10	6.1	(4.5, 7.7)	7.7	(5.7, 9.7)
	15	9.5	(6.9, 12.1)	10.6	(7.8, 13.4)
	20	10.5	(7.3, 13.7)	12.0	(8.2, 15.8)
Thrombosis	5	0.3	(0.1, 0.5)	1.3	(0.5, 2.1)
	10	0.4	(0.0, 0.8)	2.7	(1.3, 4.1)
	15	0.4	(0.0, 0.8)	6.4	(3.6, 9.2)
	20	1.1	(0.0, 2.9)	8.6	(4.4, 12.8)
Endocarditis	5	1.6	(1.0, 2.2)	1.4	(0.6, 2.2)
	10	2.4	(1.6, 3.2)	2.4	(1.2, 3.6)
	15	2.7	(1.5, 3.9)	2.7	(1.5, 3.9)
	20	2.7	(1.5, 3.9)	2.7	(1.5, 3.9)
Reoperation	5	2.9	(2.1, 3.7)	4.9	(3.3, 6.5)
	10	4.9	(3.7, 6.1)	10.1	(7.7, 12.5)
	15	6.2	(4.4, 8.0)	13.4	(10.2, 16.6)
	20	10.8	(6.2, 15.4)	19.7	(12.3, 27.1)

AVR, aortic valve replacement; MVR, mitral valve replacement; Cum Inc, cumulative incidence; 95% CI, 95% confidence interval.

Figure 1

Survival Following MVR or AVR with Carbomedics Prosthesis

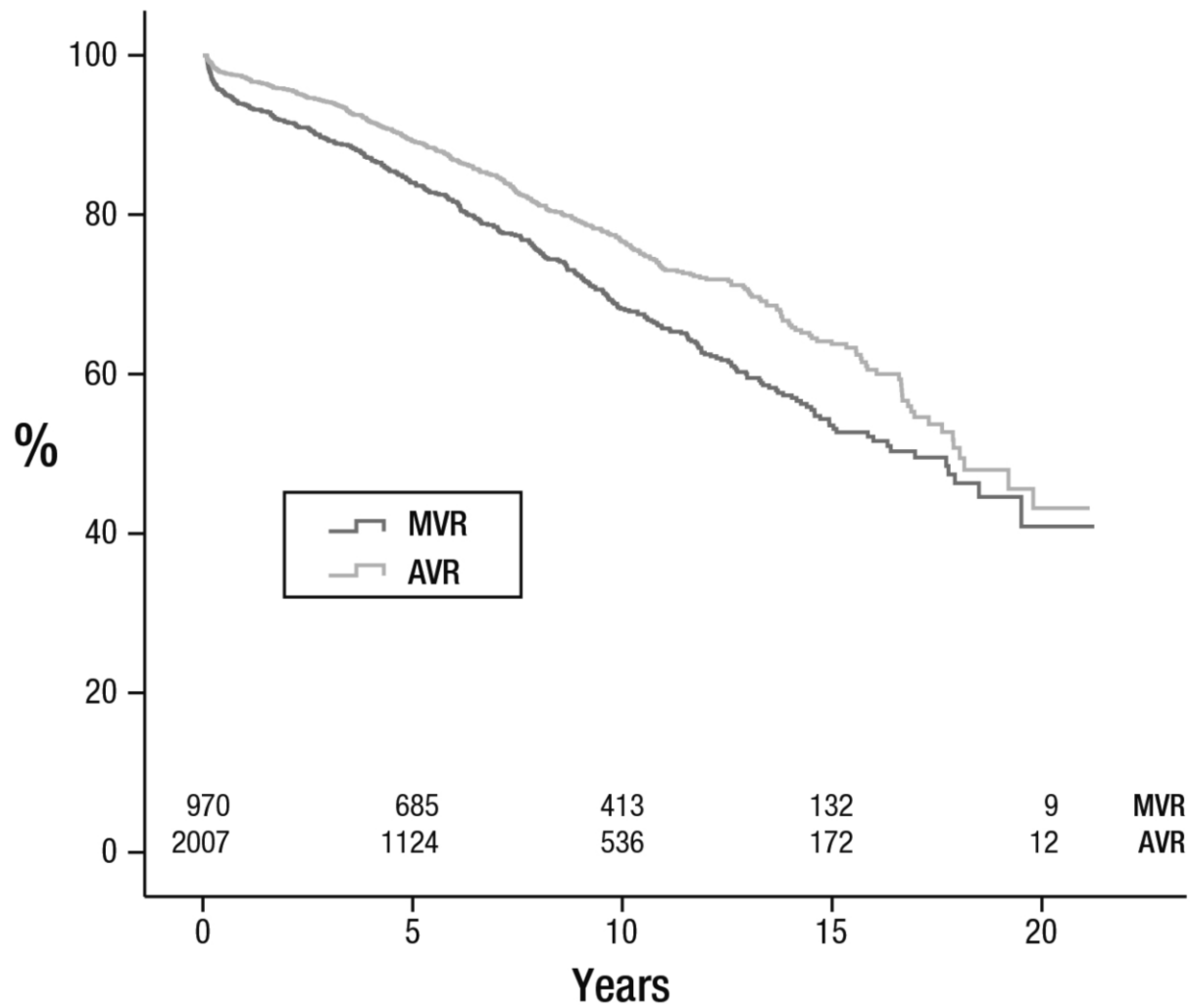


Figure 2

Freedom From Valve-Related Mortality Following MVR or AVR with Carbomedics Prosthesis

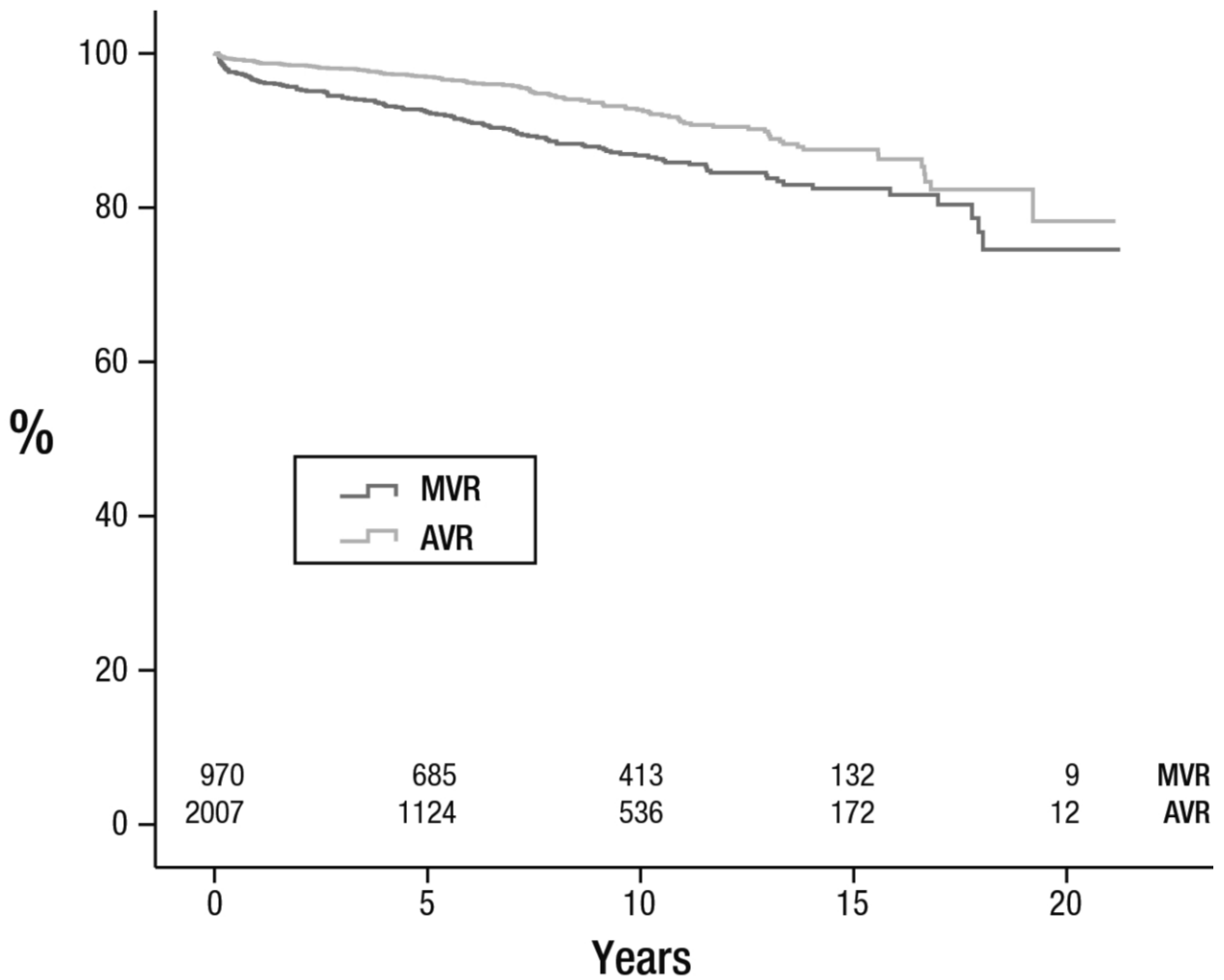
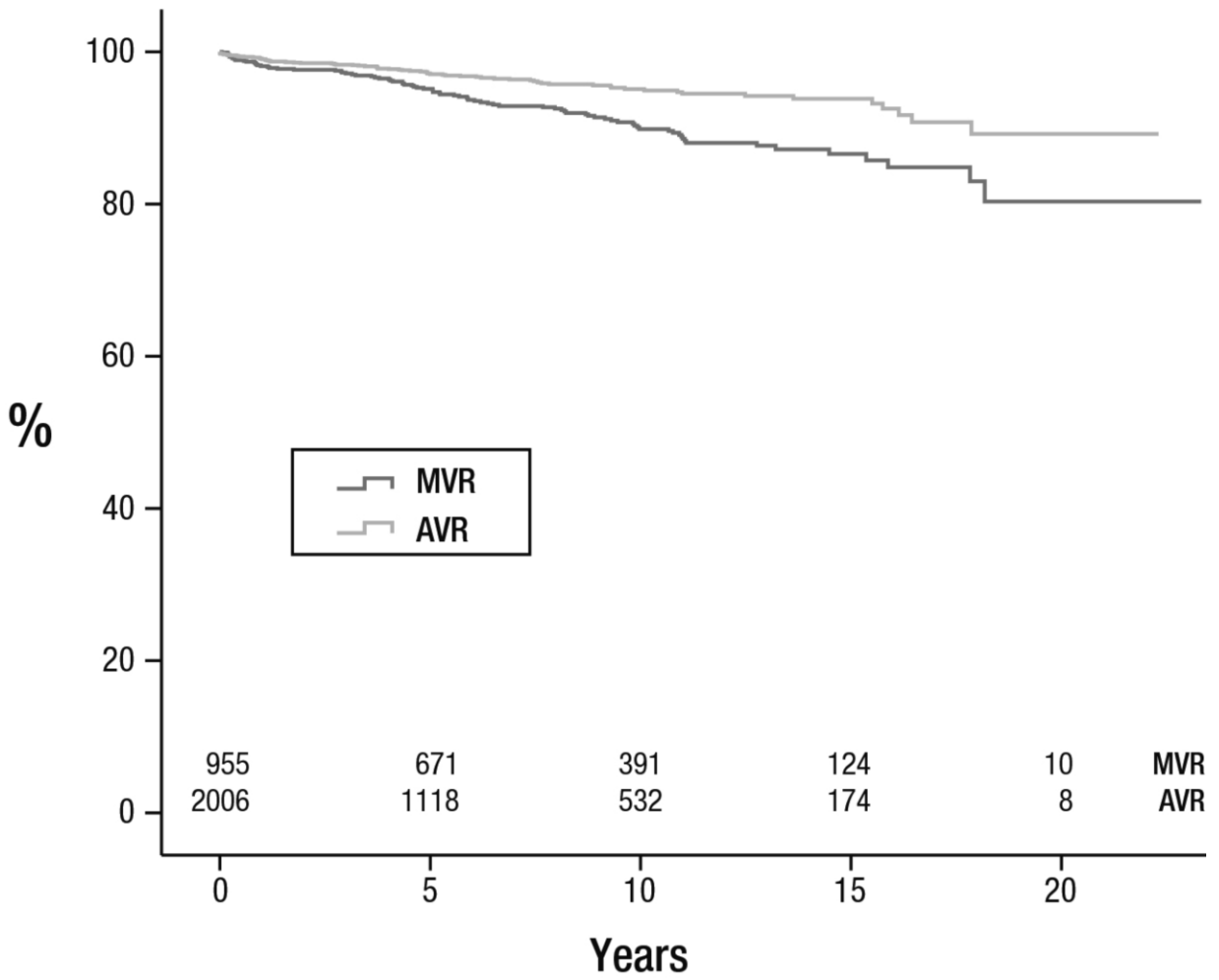


Figure 3

Reoperation-free survival following MVR or AVR with Carbomedics prosthesis



Chapitre 4 Discussion

Dans cette thèse diversifiée en problématiques chirurgicales cardiaques pouvant être optimisées, nous avons tenté d'approfondir les connaissances scientifiques sur trois fronts. Les grandes lignes s'en détachant sont les suivantes : 1) Certains régimes médicamenteux pré-opératoires peuvent avoir un impact sur la survenue d'ACV en post-opératoire de chirurgie coronarienne. Spécifiquement, la combinaison statine-bêta-bloqueur confère un effet protecteur puissant, permettant de diminuer par deux le risque d'événements neurologiques. 2) L'insuffisance mitrale modérée d'origine ischémique semble aussi bien adresser par correction par annuloplastie que par l'utilisation de pontages coronariens comme unique geste chirurgical. L'effet sur la survie et la qualité de vie des patients reste à être établi. 3) La performance de la prothèse valvulaire mécanique Carbomedics tant en position mitrale que aortique demeure excellente à 20 ans de suivi. En plus des niveaux de complications thrombotiques, hémorragiques et infectieux comparables à d'autres prothèses bien établies, elle demeure libre de tout bris mécanique.

4.1 Sommaire et originalité de la thèse

Dans le premier article présenté dans cette thèse, nous sommes partis d'une énorme base de données provinciale, liant pour chaque patient le type de chirurgie coronarienne subi, les thérapies médicamenteuses en cours à différents points dans le temps et des aboutissements cliniques, tel que l'ACV. Le déroulement de l'étude fut d'établir un modèle de régression logistique permettant dans une approche pas-à-pas, de faire entrer en scène premièrement qui sont les patients, leurs facteurs de risques fondamentaux, incluant le genre, l'âge, leurs facteurs de risques intrinsèques, l'hypertension artérielle, le diabète, la présence de maladie vasculaire périphérique, leur histoire d'ACV, d'infarctus du myocarde. La strate suivante fut constituée de leur état clinique avant la chirurgie, était-il en défaillance cardiaque, en angine instable, ou victime d'un infarctus frais, ou d'un ACV récent. Par la suite la thérapie médicamenteuse prescrite en pré-opératoire, continuée ou non suivant la chirurgie. Finalement les détails de la procédure chirurgicale furent entrés dans le modèle : temps de CEC, temps de

clapage, nombre de pontages, mammaires ou autres, ainsi que les complications post-opératoires rencontrées. Notre modèle amena une conclusion non escomptée, l'élément offrant une réduction du risque d'ACV en post-opératoire n'est pas un seul médicament (notre hypothèse initiale était un rôle central pour les statines via leur effet anti-inflammatoire, d'inhibition plaquettaire ou de fonction endothéliale), mais de la combinaison de la prise de deux classes de traitement : un bêta-bloqueur et une statine. Le rôle des bêta-bloqueurs et leur synergie avec les statines est intéressant. Les bêta-bloqueurs ont été associés dans le passé à une diminution du taux d'ACV via leur effet antihypertenseur [112], cet effet est cependant moins puissant que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui quant à eux n'ont pas démontré d'effet protecteur dans notre étude. D'un autre point de vue, la prise de bêta-bloqueurs en péri-opératoire de chirurgie cardiaque a été associée à une diminution importante du taux de fibrillation auriculaire post-opératoire [113, 114]. Une importante méta-analyse par Crystal et al. sur les traitements de prophylaxie pré-opératoires de la fibrillation auriculaire, bien que démontrant l'efficacité de la réduction de la fibrillation auriculaire de l'ordre de 20 %, n'a pu démontrer de façon statistiquement significative une diminution des taux d'ACV malgré une cohorte de 8568 patients [114]. De façon plus ciblée, Srinivasan et al., sur une étude de 4381 patients se présentant pour une chirurgie de revascularisation coronarienne sous CEC, ont quant à eux démontré que la prise de bêta-bloqueurs pré-opératoires diminuait sensiblement le taux d'ACV post-opératoire (OR 0,59, p=0,011) [115]. Tout comme dans notre étude, cette diminution du taux d'ACV n'était pas couplée à une diminution du taux de fibrillation auriculaire (FA). En fait, leur taux de fibrillation auriculaire sous bêta-bloqueur était significativement augmenté dans leur étude [115] alors que le taux d'ACV passait de 1,7 à 1,3 % (p=0,30) dans la nôtre [116]. Il ne semble pas y avoir nulle part dans la littérature d'effet synergique statine-bêta-bloqueur, ce qui amène l'hypothèse d'une série d'effets de faible impact tant reliée aux mécanismes d'action des statines sur les vaisseaux sanguins et l'inflammation que reliée aux effets anti-hypertenseurs et anti-arythmiques des bêta-bloqueurs, qui lorsque combinés deviennent de puissant protecteurs. En effet, tel que démontré dans le tableau 5 de notre manuscrit, chez les patients à faible risque (50 ans, sans diabète ni maladie athérosclérotique des carotides), le risque d'ACV passe de 0,9 % à 0,4 %. Du même modèle, chez des patients à très haut risque (80 ans, histoire de diabète et de maladie carotidienne), la combinaison statine-bêta-bloqueur diminue le risque d'ACV de

29.9 % à 14,9 %. Un effet colossal d'une importance clinique indéniable.

Le second manuscrit présenté au chapitre 2 de cette thèse nous amène dans la sphère de la maladie mitrale ischémique, un intérêt de recherche de longue date pour moi. C'est en effet une pathologie provenant des répercussions de l'infarctus du myocarde sur la fonction ventriculaire gauche et secondairement sur la valve mitrale qui transporte avec elle un sombre pronostic. Dans l'étude SAVE, l'insuffisance mitrale modérée entraînait une survie à 5 ans de 47 % [63]. La question clinique étant : pouvons-nous agir sur ce mauvais pronostic en adressant la valve mitrale conjointement aux pontages coronariens une fois sur place en salle d'opération? Pour une étude prospective randomisée dans un seul centre, visant une population de patients assez pointue, plutôt que la mortalité, les points d'aboutissements choisis étaient liés à l'évolution de la fonction ventriculaire gauche, principalement la réduction des volumes télé diastoliques et télé systoliques. L'équilibre clinique (véritable incertitude quant à la thérapie la plus adaptée) pour cette question de recherche est grandement facilité par le fait que la chirurgie de pontages seuls possède le potentiel d'améliorer l'insuffisance mitrale ischémique alors que la thérapie chirurgicale par annuloplastie de la valve mitrale est associée à des taux non-négligeables (+/- 30%) de récurrence de l'insuffisance mitrale [8, 9]. De plus, l'addition d'un geste sur la valve mitrale aux pontages coronariens majore quelque peu le risque opératoire (1,8 % vs 4,1 % [117]). Dans l'étude de Chan et al., l'ajout de l'annuloplastie mitrale, en plus de doubler le séjour hospitalier médian (15 vs 7 jours, $p=0,05$), augmenta les besoins transfusionnels (900 vs 153 mL, $p=0,016$), le taux de nécrose tubulaire aiguë, le temps sur le respirateur, la nécessité de ballons intra-aortiques et les chances de devoir être repris pour saignement ou tamponnade [118].

Notre deuxième manuscrit démontre l'évolution à 12 mois de l'insuffisance mitrale ischémique traitée ou non selon la randomisation au moment de la chirurgie coronarienne. Le tableau 4 du manuscrit décrit précisément l'évolution de l'insuffisance mitrale. Tous les patients ont une IMI modérée (2/4) au moment de la randomisation, en post-opératoire immédiat l'IMI disparaît à toutes fins pratiques dans le groupe avec anneau (93 % grade 0) alors que l'IMI du groupe pontages seuls demeure inchangée. Durant les douze mois suivants, 85 % des patients du groupe pontages seuls améliorent leur IMI à un grade 0 ou 1. Dans le

même intervalle, le groupe avec anneau développe une certaine récurrence de l'IMI avec 14 % d'IMI 3 ou 4, et une proportion de grade 0 diminuée à 23 %.

Cette étude par son analyse détaillée des données écho-cardiographiques de nos deux groupes nous dévoile en partie certains mécanismes impliqués dans ces deux voies d'évolution. Dans le groupe avec correction de l'IMI par annuloplastie, une surcharge de pression est ajoutée au travail ventriculaire gauche avec la correction très efficace de l'insuffisance valvulaire. Il s'en suit à 3 mois d'une détérioration significative de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) comparée au groupe pontages seuls ($p=0,045$). De la même façon, toujours à la marque de 3 mois, aucune réduction des volumes ventriculaires gauches n'est survenue dans le groupe annuloplastie. Durant la même période, les diamètres télé-diastolique et télé-systolique du ventricule gauche des patients nouvellement revascularisés mais sans la surcharge de pression de la valve mitrale nouvellement compétente, diminuaient tous deux de façon significative. Ceci semble également refléter dans l'évolution clinique, où la proportion de patients retournant en classe fonctionnelle I de la NYHA est statistiquement plus élevée chez les patients ayant reçu uniquement des pontages. La suite des choses est plus positive pour les cas d'annuloplastie avec probablement un bénéfice de diminution de la pré-charge qui a pu compenser pour l'augmentation de post-charge, de sorte qu'à la conclusion de l'étude à un an, il n'y a plus d'écart entre les groupes, tant au point de vue de l'insuffisance mitrale, de la fonction et des dimensions ventriculaires gauches ainsi que des données cliniques objectives. Il s'agit du troisième essai randomisé publié sur ce sujet dans un court laps de temps. Aucun n'a pu établir de bénéfice de survie, malgré la haute mortalité associée à cette maladie. L'évolution post-opératoire des patients ayant subi la chirurgie combinée fut plus ardue dans les deux études précédant la nôtre. Malgré cela, seule notre étude met en relief l'évolution post-opératoire facilitée dans les mois suivant l'opération par le groupe n'ayant pas reçu d'annuloplastie, et la convergence des deux groupes vers une insuffisance mitrale légère à un an, donnant ainsi un apport scientifique important favorisant la non-intervention sur la valve mitrale dans la situation clinique balancée d'une insuffisance mitrale ischémique modérée. Ceci est d'autant plus vrai pour les sous-groupes de patients se présentant pour leur chirurgie avec des co-morbidités importantes, les plaçant ainsi davantage à risque de complications péri-opératoire avec un geste sur leur anneau mitral.

Le troisième manuscrit constituant cette thèse est une étude de la survie ainsi que de la survenue de complications liées aux implants valvulaires de type CarboMedics sur une très longue période de suivi (20 ans). Nous avons eu la chance à l'Institut de Cardiologie de Montréal d'avoir été les pionniers dans l'implantation de cette prothèse mécanique de qualité, et sommes le seul centre à avoir un recul de 20 ans de suivi. Une clinique des maladies valvulaires avait été créée à l'époque dédiée à ce suivi au long cours. Donc prospectivement, dans notre population québécoise peu mobile géographiquement, nous avons pu compiler un suivi de haute qualité des événements liés aux prothèses ainsi que l'évolution clinique de ces patients, incluant leur classe fonctionnelle, la nécessité d'une réopération, et la survie. Notre étude confirme l'absence complète de bris structurel de la prothèse, tout au long de cette période de suivi et cela sur 3297 patients. Cette performance sans faille n'a été décrite chez aucune autre prothèse ayant un aussi long suivi. Cela, combiné avec de faibles taux de saignements majeurs (0,6 % /patient-année), d'endocardite sur prothèse (0,2 % /patient-année), de thrombo-embolies (0,5 % /patient-année pour les RVA et 0,8 % /patient-année pour les RVM) ainsi que de thrombose prosthétique (0,04 % /patient-année pour les RVA et 0,31 % /patient-année pour les RVM), confère une liberté de décès valvulaire à 20 ans de 78,3 % pour les RVA et de 74,6 % pour les RVM.

4.2 Limitation et projets futurs

Il y a d'importantes limitations aux trois études cliniques présentées dans cette thèse. Dans notre étude sur la prise de statines et de bêta-bloqueurs en pré-opératoire de chirurgie coronarienne, la plus importante limitation est l'effet du dosage. Durant les dix ans qui forment la période d'étude, les molécules de statines utilisées ont changé ; plusieurs patients ont pris des dosages différents, et même un patient donné peut avoir vu sa prescription changée pendant la phase pré-opératoire. Nous avons dû pour ne pas se perdre dans trop de variables changeantes, simplifier la situation. Nous avons donc dû établir une valeur unique oui/non à la prise de statines, bêta-bloqueurs, IECAs et aspirine. Ce qui, chez un grand nombre de patients (6813 patients), nous a amenés des résultats très intéressants. L'information aurait évidemment gagné en qualité si nous avions pu nous limiter prospectivement à un type précis

de bêta-bloqueur ou de statine et même d'évaluer l'effet de différents niveaux de dosage. Les données médicamenteuses proviennent de l'assurance médicaments du Québec, ce qui a de plus limité la population de patients à ceux qui étaient sous l'assurance gouvernementale (68 % de la cohorte), avec des biais possibles ne permettant pas d'étendre les conclusions à l'ensemble des individus. Par exemple, les gens plus jeune, travailleurs actifs, d'ordre général contractent leur assurance médicaments eux-mêmes ou via leur employeur. Une autre limitation de ce type d'étude est que nous savons que le médicament a été prescrit, mais il demeure incertain si le patient a été compliant ou non avec la médication.

Pour ce qui est de notre deuxième manuscrit, la limite locale de randomisation mono-institutionnelle et la difficulté à convaincre les patients du fait que c'est l'étude qui déterminera ou non si on ajoute un geste chirurgical à la valve mitrale, ont fait que les deux groupes sont de tailles modestes (15 et 16 patients). Dans la comparaison de mesures échocardiographiques précises avec chaque patient disponible pour comparaison pré- et post-chirurgie, cette étude a pu amener des éléments très intéressants concernant la prise en charge de cette maladie. Le point central du dilemme clinique est fort probablement la survie conjointement avec des points d'aboutissement clinique comme la qualité de vie. Un échantillonnage plus important aurait grandement ajouté aux informations obtenues dans ces deux sphères. Comme collaborateur du groupe d'essais clinique en chirurgie cardiaque fondé par le NIH et le CIHR, nous avons pu vendre cette importante idée de recherche et une deuxième étude similaire est présentement en cours, visant la randomisation de 300 patients dans 22 centres américains et canadiens dont le nôtre. Il existe également une certaine hétérogénéité des atteintes valvulaires mitrales d'origine ischémique. Certaines ont davantage de composante restrictive avec des jets très excentriques vers le feuillet postérieur, différents angles de déformation des feuillets, différentes composantes de dilatation de l'anneau. Une étude basée sur une population plus grande pourrait potentiellement amener une individualisation des traitements possibles basée sur l'évaluation échocardiographique pré-opératoire.

Dans notre troisième étude, la limitation est la constance et la qualité d'obtention des données sur aussi long que 20 ans de suivi. Nous avons eu la chance d'avoir une structure mise en

place à cette fin avec une responsable de la collecte des données qui a été la même durant cette longue période. La plupart des hospitalisations suite à des ACVs ou à des épisodes hémorragiques ont eu lieu dans des milieux autres que le nôtre. De plus, certaines des réopérations ont eu lieu dans d'autres centres. Le travail de suivi pour être complet nécessite la collaboration d'autres professionnels de la santé, médecins et infirmières, pour nous faire parvenir les informations précises concernant les événements reliés aux prothèses valvulaires. Et ce, parfois dans des provinces ou pays différents du nôtre. Malgré un système de suivi conscient et adapté à ces difficultés, la possibilité de sous-enregistrer certains événements est réelle. Les valves aortiques et mitrales Carbomedics n'ont pas changé durant la période de l'étude, minimisant un facteur confondant possible. Un anneau Optiforme a été introduit en position mitrale, mais utilisé que quelques fois dans notre série, de même le modèle aortique Top Hat a été rarement utilisé. Ces deux types de prothèses semblent avoir le même profil d'événements au suivi et ont été conservés dans la cohorte étant donné que toute la partie mécanique de la valve est identique au modèle standard.

Il serait intéressant de compléter le long suivi des prothèses Carbomedics par une analyse de Cox, cherchant à mieux cibler les facteurs co-morbides pouvant amener une complication liée à la valve. En individualisant les complications valvulaires potentielles, nous pourrions en venir à une approche plus ciblée côté niveau d'anticoagulant pour nos patients futurs ou même modifier notre choix de prothèse pour un type biologique advenant le risque thrombotique ou thrombo-embolique particulièrement élevé pour un type de patient donné. Une analyse des différents éléments du suivi dans le temps, telle que la classe fonctionnelle serait également intéressante. Y a-t-il suite à un changement valvulaire une première période où les patients gagnent de la fonction suivie d'un deuxième cycle de leur statut post-remplacement où le muscle cardiaque se détériore, où la vascularisation pulmonaire se transforme et évolue vers une hypertension. Ce type d'analyse sur des mesures répétées en plusieurs points de suivi n'a à ma connaissance pas encore été réalisé sur des cohortes de suivi valvulaire.

L'effet statine-bêta bloqueur serait très intéressant à reproduire prospectivement, une très grande quantité de patients serait nécessaire, cependant avec comme limite le fait que le traitement sous statine est maintenant une pratique standard « state of the art » même, chez

une vaste majorité de patients. De refaire le même type d'analyse chez des patients nécessitant des chirurgies cardiaques autre que coronarienne, par exemple des réparations ou remplacements mitraux ou encore des remplacements valvulaires aortiques serait très pertinent pour mieux identifier les populations à risque de bénéficier de ce type de prophylaxie.

Conclusion

L'établissement de littérature solide en chirurgie cardiaque est essentiel. Une spécialité où chaque seconde compte et où les gestes doivent être précis et déterminés doit avoir une science solide, irrévocable derrière chaque prise de décision ou chaque placement de sutures. Le long processus de mon projet de doctorat est centré sur l'établissement d'une science mieux planifiée, construite plus solidement et interprétée avec discernement. Le premier pas fut d'apprendre la planification des études. Cibler avec précision les questions non répondues de la littérature, analyser les moyens d'obtenir une réponse solide une fois la question de recherche précisément identifiée. Par la suite viennent des considérations un peu étranges pour un chirurgien visant à changer le monde, car très simples et fondamentales, quasiment banales. Il s'agit de comprendre les éléments qui seront observés, réaliser l'importance de la donnée. S'assurer que non seulement ce que l'on évalue est fiable, mais que ce que l'on vise à mesurer est vraiment ce que l'on a mesuré. De plus, ces mesures doivent être reproductibles. Nous devons en connaître leurs limites, leur zone de précision, la qualité de leur lecture. Dans un troisième temps, l'étude complétée, les données chiffrées et tabulées, nous devons choisir avec discernement la méthodologie statistique pour extraire des conclusions valables et fiables avec les limites des mesures et de la taille de l'échantillon pouvant être obtenu.

Tout cet apprentissage fut réalisé à l'intérieur des trois études présentées dans cette thèse, mais également à travers l'ébauche d'une douzaine d'autres projets interrompus ou présentement en cours à divers phases de complétion. De même, cet apprentissage s'est ancré à travers plusieurs cours bien ciblés inclus dans mon curriculum et à travers des milliers de discussions avec mes mentors de recherche, notamment les docteurs Lambert et Carrier, mes directeurs de thèse.

Les conclusions tirées de mes trois manuscrits sont beaucoup plus un tremplin vers de nouvelles idées de recherche, vers de nouvelles interrogations, vers un nouveau style de pratique médicale que des conclusions, sous le thème d'avoir amené quelque chose à son point

d'aboutissement. Certaines des idées germées par cette thèse serviront à d'autres groupes de recherche, leur ouvrant des avenues de réalisation scientifiques, certaines autres seront des torches que je continuerai moi-même à porter. De la même manière toute la littérature des autres équipes dont je me suis imbibé dans ce long trajet me servira sûrement d'étincelles pour me diriger vers de nouveaux travaux.

C'est en fait une belle situation que d'être plongé dans un univers clinique où beaucoup de gestes sont de l'art, de l'artisanat presque, mais également où de plus en plus de littératures établissent des standards de pratique, des nouvelles techniques chirurgicales et de nouvelles façons d'enseigner. D'y être soi-même un participant actif est une belle récompense suite à un long entraînement ; d'y ajouter des parcelles de sciences solides, véridiques et originales, est l'aboutissement final de cette démarche de PhD.

Bibliographie

1. Braile, D.M., and M.F. Godoy, *History of heart surgery in the world*. 1996. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2012. **27**(1): p. 125-36.
2. Thielmann, M., et al., *Lipid-lowering effect of preoperative statin therapy on postoperative major adverse cardiac events after coronary artery bypass surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **134**(5): p. 1143-9.
3. Pan, W., et al., *Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery*. Circulation, 2004. **110**(11 Suppl 1): p. II45-9.
4. Collard C.D., et al., *Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **132**(2): p. 392-400.
5. Kapoor, A.S., et al., *Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies*. BMJ, 2006. **333**(7579): p. 1149.
6. Grigioni, F., et al., *Ischemic Mitral Regurgitation: Long-Term Outcome and Prognostic Implications with Quantitative Doppler Assessment*. Circulation, 2001. **103**(13): p. 1759-64.
7. Aklog, L., et al., *Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation?* Circulation, 2001. **104**(12 Suppl 1): p. I68-75.
8. Serri, K., et al., *Is a good perioperative echocardiographic result predictive of durability in ischemic mitral valve repair?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(3): p. 565-73.
9. McGee, E.C., Jr, et al., *Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(6): p. 916-24.
10. Lorusso, R., et al., *Mitral valve repair or replacement for ischemic mitral regurgitation? The Italian Study on the Treatment of Ischemic Mitral Regurgitation (ISTIMIR)*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(1): p. 128-39; discussion 137-8.

11. Chen, S.W., et al., *Surgical risk and outcome of repair versus replacement for late tricuspid regurgitation in redo operation*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(3): p. 770-5.
12. Fradet, G.J., et al., *Clinical performance of biological and mechanical prostheses*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(2 Suppl): p. S453-8.
13. Bouchard, D., et al., *Statin in combination with beta-blocker therapy reduces postoperative stroke after coronary artery bypass graft surgery*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(3): p. 654-9.
14. Tuman, K.J., et al., *Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **104**(6): p. 1510-7.
15. Roach, G.W., et al., *Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators*. N Engl J Med, 1996. **335**(25): p. 1857-63.
16. Schwartz, L.B., et al., *Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. J Vasc Surg, 1995. **21**(1): p. 146-53.
17. Salasidis, G.C., et al., *Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: The association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis, and stroke*. J Vasc Surg, 1995. **21**(1): p. 154-62.
18. Brener B.J., et al., *A four-year experience with preoperative noninvasive carotid evaluation of two thousand twenty-six patients undergoing cardiac surgery*. J Vasc Surg, 1984. **1**(2): p. 326-38.
19. Naylor, A.R., et al., *Carotid Artery Disease and Stroke During Coronary Artery Bypass:a Critical Review of the Literature*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2002. **23**(4): p. 283-94.
20. D'Agostino, R.S., et al., *Screening Carotid Ultrasonography and Risk Factors for Stroke in Coronary Artery Surgery Patients*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**(6): p. 1714-23.
21. Ricotta, J.J., et al., *Risk factors for stroke after cardiac surgery: Buffalo Cardiac-Cerebral Study Group*. J Vasc Surg, 1995. **21**(2): p. 359-63; discussion 364.

22. Blauth, C.I., et al., *Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **103**(6): p. 1104-11.
23. Blauth, C.I., *Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg, 1995. **59**(5): p. 1300-3.
24. Taggart, D.P., and S. Westaby, *Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting.* Curr Opinion Cardiol, 2001. **16**(5): p. 271-6.
25. Katz, E.S., et al., *Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: experience with intraoperative transesophageal echocardiography.* J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(1): p. 70-7.
26. Schoof, J., et al., *Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **134**(3): p. 690-6.
27. CY, H., et al., *CHADS(2) Score, Statin Therapy, and Risks of Atrial Fibrillation.* - Am J Med, 2013. **126**(2): p. 133-40.e1.
28. Tandon, V., et al., *Pleiotropic effects of statins.* Indian J Pharmacol, 2005. **37**: p. 77-85.
29. Liao, J.K., and U. Laufs, *Pleiotropic effects of statins.* Ann Rev Pharmacol Toxicol, 2005. **45**: p. 89-118.
30. Amarenco, P., and J. Labreuche, *Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention.* Lancet Neurology, 2009. **8**(5): p. 453-63.
31. Sterzer, P., et al., *Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small-vessel disease.* Stroke, 2001. **32**(12): p. 2817-20.
32. Chen, J.L., et al., *Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke.* Ann Neurol, 2003. **53**(6): p. 743-51.
33. Lapchak, P.A., and M.K. Han, *The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin reduces thrombolytic-induced intracerebral hemorrhage in embolized rabbits.* Brain Res, 2009. **1303**: p. 144-50.
34. Endres, M., et al., *Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase.* Proc Natl Acad Sci USA, 1998. **95**(15): p. 8880-5.

35. Sironi, L., et al., *Treatment with Statins After Induction of Focal Ischemia in Rats Reduces the Extent of Brain Damage*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. **23**(2): p. 322-7.
36. Serruys, P.W., et al., *Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease*. *New Engl J Med*, 2009. **360**(10): p. 961-72.
37. Martin, W.R., and S.A. Hashimoto, *Stroke in coronary bypass surgery*. *Can J Neurol Sci*, 1982. **9**(1): p. 21-6.
38. Coffey, C.E., et al., *Natural history of cerebral complications of coronary artery bypass graft surgery*. *Neurology*, 1983. **33**(11): p. 1416-21.
39. Breuer, A.C., et al., *Central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery: prospective analysis of 421 patients*. *Stroke*, 1983. **14**(5): p. 682-7.
40. McKhann, G.M., et al., *Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients*. *Ann Thorac Surg*, 1997. **63**(2): p. 516-21.
41. Abu-Omar, Y., and D.P. Taggart, *The present status of off-pump coronary artery bypass grafting*. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 2009. **36**(2): p. 312-21.
42. Selnes, O.A., et al., *Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass*. *Lancet*, 1999. **353**(9164): p. 1601-6.
43. Chello, M., et al., *Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(3): p. 660-7.
44. Gueler, F., et al., *Postischemic Acute Renal Failure Is Reduced by Short-Term Statin Treatment in a Rat Model*. *J Am Society Nephrol*, 2002. **13**(9): p. 2288-98.
45. Park, J.K., et al., *Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects*. *Kidney Int*, 2000. **58**(4): p. 1420-30.
46. Levine, R.A., and E. Schwammenthal, *Ischemic Mitral Regurgitation on the Threshold of a Solution: From Paradoxes to Unifying Concepts*. *Circulation*, 2005. **112**(5): p. 745-58.
47. Bursi, F., et al., *Mitral Regurgitation After Myocardial Infarction: A Review*. *Am J Med*, 2006. **119**(2): p. 103-12.

48. Kaul, S., et al., *Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation.* Circulation, 1991. **84**(5): p. 2167-80.
49. Otsuji, Y., et al., *Insights from Three-Dimensional Echocardiography into the Mechanism of Functional Mitral Regurgitation: Direct In Vivo Demonstration of Altered Leaflet Tethering Geometry.* Circulation, 1997. **96**(6): p. 1999-2008.
50. He, S., et al., *Integrated Mechanism for Functional Mitral Regurgitation: Leaflet Restriction Versus Coapting Force: In Vitro Studies.* Circulation, 1997. **96**(6): p. 1826-34.
51. Gorman, J.H., III, et al., *Infarct Size And Location Determine Development Of Mitral Regurgitation In The Sheep Model.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **115**(3): p. 615-22.
52. Kumanohoso, T., et al., *Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: Quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(1): p. 135-43.
53. Agricola, E., et al., *Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern.* Eur J Echocardiogr, 2004. **5**(5): p. 326-34.
54. Watanabe, N., et al., *Geometric Differences of the Mitral Valve Tenting Between Anterior and Inferior Myocardial Infarction with Significant Ischemic Mitral Regurgitation: Quantitation by Novel Software System with Transthoracic Real-time Three-dimensional Echocardiography.* J Am Society of Echocardiography, 2006. **19**(1): p. 71-5.
55. Messas, E., et al., *Paradoxical Decrease in Ischemic Mitral Regurgitation With Papillary Muscle Dysfunction: Insights From Three-Dimensional and Contrast Echocardiography with Strain Rate Measurement.* Circulation, 2001. **104**(16): p. 1952-7.
56. Jouan, J., et al., *Ischemic mitral valve prolapse: mechanisms and implications for valve repair.* Eur J Cardio-Thorac Surg, 2004. **26**(6): p. 1112-7.
57. Gorman, J.H., III, et al., *The effect of regional ischemia on mitral valve annular saddle shape.* Ann Thorac Surg, 2004. **77**(2): p. 544-8.

58. Yiu, S.F., et al., *Determinants of the Degree of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Systolic Left Ventricular Dysfunction: A Quantitative Clinical Study*. *Circulation*, 2000. **102**(12): p. 1400-6.
59. Piérard, L.A., *Left ventricular dyssynchrony and functional mitral regurgitation: two dynamic conditions*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(8): p. 924-5.
60. Corin, W.J., et al., *The relationship of afterload to ejection performance in chronic mitral regurgitation*. *Circulation*, 1987. **76**(1): p. 59-67.
61. Hickey, M.S. et al., *Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management*. *Circulation*, 1988. **78**(3 Pt 2): p. I51-9.
62. Lamas, G.A., et al., *Clinical Significance of Mitral Regurgitation After Acute Myocardial Infarction*. *Circulation*, 1997. **96**(3): p. 827-33.
63. Grigioni, F., et al., *Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(2):260-7.
64. McCully, R.B., et al., *Overestimation of severity of ischemic functional mitral regurgitation by color doppler jet area*. *Am J Cardiol*, 1994. **74**(8): p. 790-3.
65. Fehske, W., et al., *Color-coded doppler imaging of the vena contracta as a basis for quantification of pure mitral regurgitation*. *Am J Cardiol*, 1994. **73**(4): p. 268-74.
66. Lesniak-Sobelga, A., et al., *Vena contracta width as a simple method of assessing mitral valve regurgitation. Comparison with Doppler quantitative methods*. *J Heart Valve Dis*, 2004. **13**(4): p. 608-14.
67. Zoghbi, W.A., et al., *Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography*. *J Am Society Echocardiography*, 2003. **16**(7): p. 777-802.
68. Mascherbauer, J., et al., *Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation severity by measurement of the vena contracta: An in vitro validation study*. *J Am Society Echocardiography*, 2005. **18**(10): p. 999-1006.
69. Grayburn, P.A., *How to measure severity of mitral regurgitation*. *Heart*, 2008. **94**(3): p. 376-83.
70. Bouma, W. et al., *Chronic ischaemic mitral regurgitation. Current treatment results and new mechanism-based surgical approaches*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010. **37**(1): p. 170-185

71. Filsoufi, F., S.P. Salzberg, and D.H. Adams, *Current management of ischemic mitral regurgitation*. Mt Sinai J Med, 2005. **72**(2):105-15.
72. Gillinov, A.M., et al., *Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **122**(6): p. 1125-41.
73. Grossi, E.A., et al., *Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: Comparison of long-term survival and complications*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **122**(6): p. 1107-24.
74. Miller, D.C., *Ischemic mitral regurgitation redux--To repair or to replace?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **122**(6): p. 1059-62.
75. Lam, B.-K., et al., *Importance of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(2): p. 462-70.
76. Rydén, T., et al., *The importance of grade 2 ischemic mitral regurgitation in coronary artery bypass grafting*. Eur J Cardio-Thorac Surg, 2001. **20**(2): p. 276-81.
77. Bach, D.S., and S.F. Bolling, *Early improvement in congestive-heart-failure after correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy*. Am Heart J, 1995. **129**(6): p. 1165-70.
78. Bolling, S.F., et al., *Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **109**(4): p. 676-83.
79. Diodato, M.D., et al., *Repair of ischemic mitral regurgitation does not increase mortality or improve long-term survival in patients undergoing coronary artery revascularization: A propensity analysis*. Ann Thorac Surg, 2004. **78**(3): p. 794-99.
80. Mihaljevic, T., et al., *Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(22): p. 2191-201
81. Bax J.J., et al., *Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling*. Circulation, 2004. **110**(11 Suppl 1): p.II103-8.
82. Braun, J., et al., *Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation*. EurJ Cardio-Thoracic Surg, 2005. **27**(5): p. 847-53.

83. Braun, J., et al., *Restrictive Mitral Annuloplasty Cures Ischemic Mitral Regurgitation and Heart Failure*. Ann Thorac Surg, 2008. **85**(2): p. 430-37.
84. Magne, J., et al., *Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(17):1692-701.
85. Gorman, J.H., III, et al., *Annuloplasty ring selection for chronic ischemic mitral regurgitation: lessons from the ovine model*. Ann Thorac Surg, 2003. **76**(5): p. 1556-63.
86. Czer, L.S., et al., *Comparative efficacy of ring and suture annuloplasty for ischemic mitral regurgitation*. Circulation, 1992. **86**(5 Suppl):II46-52.
87. Spoor, M.T., A.Geltz, and S.F. Bolling, *Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: differential durability of repair*. Circulation, 2006. **114**(1 Suppl): p. I67-71.
88. Silberman, S., et al., *Repair of Ischemic Mitral Regurgitation: Comparison Between Flexible and Rigid Annuloplasty Rings*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(6): p. 1721-7.
89. Hung, J., et al., *Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target*. Circulation, 2004. **110**(11 Suppl 1): p. II85-90.
90. Grossi, E.A., et al., *Late results of isolated mitral annuloplasty for "functional" ischemic mitral insufficiency*. J Card Surg, 2001. **16**(4): p. 328-32.
91. Zhu, F. et al., *Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering*. Circulation, 2005. **112**(9 Suppl): p. I396-401.
92. Kuwahara, E., et al., *Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering*. Circulation, 2006. **114**(1 Suppl):I529-34.
93. Magne, J., et al., *Preoperative Posterior Leaflet Angle Accurately Predicts Outcome After Restrictive Mitral Valve Annuloplasty for Ischemic Mitral Regurgitation*. Circulation, 2007. **115**(6): p. 782-91.
94. Grunkemeier, G.L., et al., *Long-term performance of heart valve prostheses*. Curr Probl Cardiol, 2000. **25**(2):73-154.

95. Rahimtoola, S.H., *Lessons learned about the determinants of the results of valve surgery*. *Circulation*, 1988. **78**(6): p. 1503-7.
96. Bonow, R.O., et al., *2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease)*. *Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(13): p. e1-142.
97. Butchart, E.G., et al., *Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendations for the Medtronic Hall valve*. *Circulation*, 1991. **84**(5 Suppl): p. III61-9.
98. Aupart, M., et al., *[Intermediary results with the CarboMedics bileaflet valvular prosthesis]*. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1997. **90**(4):457-62.
99. Connolly, S., *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study*. *Lancet*, 1994. **343**(8911): p. 1509.
100. Hammermeister, K., et al., *Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(4): p. 1152-8.
101. Hetherington, V.J., et al., *Enhancement of the fixation of pyrolytic carbon implants by using atomic oxygen texturing*. *J Foot Ankle Surg*, 2004. **43**(1): p. 16-9.
102. Shishehbor, M.H., et al., *Long-term impact of drug-eluting stents versus bare-metal stents on all-cause mortality*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(13): p. 1041-8.
103. Varbella, F., et al., *Immediate and long-term results of treatment of complex lesions of the left anterior descending coronary artery involving a large diagonal branch with drug-eluting stents*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2008. **9**(11): p. 1088-94.
104. Zapanta, C.M., et al., *Microtextured materials for circulatory support devices: preliminary studies*. *ASAIO J*, 2006. **52**(1): p. 17-23.
105. Gott, V.L., D.E. Alejo, and D.E. Cameron, *Mechanical heart valves: 50 years of evolution*. *Ann Thorac Surg*, 2003. **76**(6): p. S2230-9.

106. Chinn, J.A., et al., *Tenacious Binding of Fibrinogen and Albumin to Pyrolytic Carbon and Biomer*. J Colloid Interface Sci, 1996. **184**(1): p. 11-9.
107. Goodman, S.L., K.S. Tweden, and R.M. Albrecht, *Platelet interaction with pyrolytic carbon heart-valve leaflets*. J Biomed Mater Res, 1996. **32**(2): p. 249-58.
108. Kerut, E.K., et al., *A bileaflet CarboMedics aortic valve prosthesis with a new unusual "linear" central regurgitant jet: a sign of subtle incomplete closure of one leaflet?* Echocardiography, 2012. **29**(4): p. 505-7.
109. Carrier, M., et al., *Fifteen years of clinical and echocardiographic follow up with the carbomedics heart valve*. J Heart Valve Dis, 2006. **15**(1):67-72.
110. Carrier, M., et al., *Long-term results with triple valve surgery*. Ann Thorac Surg, 2002. **73**(1):44-7.
111. Montorsi, P., et al., *Prosthetic Mitral Valve Thrombosis: Can Fluoroscopy Predict the Efficacy of Thrombolytic Treatment?* Circulation, 2003. **108**(10 suppl 1): p. II-79-84.
112. Ding, F.-H., et al., *Impact of Heart Rate on Central Hemodynamics and Stroke: A Meta-Analysis of β -Blocker Trials*. Am J Hypertens, 2013. **26**(1): p. 118-25.
113. Haghjoo, M., et al., *Optimal beta-blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery: carvedilol versus metoprolol*. Heart Rhythm, 2007. **4**(9):1170-4.
114. Crystal, E., et al., *Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2004. **18**(4):CD003611.
115. Srinivasan, A.K., et al., *Preoperative beta-blocker therapy in coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis of outcomes*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2003. **2**(4): p. 495-500.
116. Bouchard, D., et al., *Statin in combination with beta-blocker therapy reduces postoperative stroke after coronary artery bypass graft surgery*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(3): p. 654-9.
117. Fattouch, K., et al., *POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(2): p. 278-85.

118. Chan, K.M., et al., *Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial*. *Circulation*, 2012. **126**(21): p. 2502-10.

CURRICULUM VITAE

EXPÉRIENCES PROFESSIONNELLES

	Années
Chirurgien cardiaque	2000-
Membre actif – Institut de Cardiologie de Montréal	2000-
Membre associé – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal	2003-
Chercheur clinicien – Centre de Recherche de l'ICM	2000-

ÉDUCATION

MD CM, Université McGill	87-08 à 92-06
Résidence en chirurgie générale, Université de Montréal	92-07 à 95-06
Résidence en chirurgie cardiaque, Université de Montréal	95-07 à 98-06
Maîtrise en Sciences Biomédicales, Université de Montréal	94-07 à 96-06
Fellowship, chirurgie des valves cardiaques, Cleveland Clinic	98-07 à 00-06

PUBLICATIONS

Articles : 64 articles avec comités de pair

Parutions : 7 chapitres de livre, 4 articles sans comités de pair

Résumés : 119 (36 publiés et 83 présentés)

