

Université de Montréal

**Interventions innovantes dans le traitement des maladies valvulaires mitrales
et aortiques**

Options de traitement actuelles et perspectives futures

par

Nidal El Yamani

Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Biomédicales
option Sciences cardiovasculaires

Août, 2020

© Nidal El Yamani, 2020

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**Interventions innovantes dans le traitement des maladies valvulaires mitrales
et aortiques**

Options de traitement actuelles et perspectives futures

Présenté par :
Nidal El Yamani

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Marie-Claude Parent, présidente-rapporteuse

Dr Denis Bouchard, directeur de recherche

Dr Pierre Luc Bernier, membre du jury

Résumé

Les maladies valvulaires constituent une cause importante de morbidité et de mortalité. Dans les pays industrialisés, l'insuffisance mitrale et la sténose aortique sont les pathologies valvulaires les plus fréquentes et leur prévalence augmentent avec l'âge. Étant donné l'augmentation de l'espérance de vie dans ces pays, la prévalence des valvulopathies dégénératives deviendra plus importante et aura un impact non négligeable sur la santé publique. Les avancées en chirurgie cardiaque ainsi que les nouvelles percées en cardiologie interventionnelle ont modifié considérablement la prise en charge des patients avec des valvulopathies en offrant des approches minimalement invasives, surtout pour les patients à haut risque chirurgical.

Dans le cadre de ce mémoire, deux études rétrospectives de cohorte ont été réalisées. La première consiste à comparer les résultats postopératoires et sur trois ans de la chirurgie conventionnelle par rapport à la procédure transcathéter MitraClip chez 259 patients avec une insuffisance mitrale ischémique sévère. La deuxième étude compare les résultats postopératoires de trois approches de remplacement de la valve aortique, soit la sternotomie, la ministernotomie et la minithoracotomie.

La première étude permet de conclure que la procédure MitraClip a un taux de mortalité postopératoire et sur 3 ans inférieur à celui de la chirurgie mais qu'elle est associée à un plus haut taux de récurrence de l'insuffisance mitrale après 3 ans. La deuxième étude démontre que les deux approches minimalement invasives, la ministernotomie et la mini-thoracotomie, ont un taux équivalent de mortalité intra-hospitalier à la sternotomie. La mini-thoracotomie est associée à moins de saignement périopératoire et moins de douleur au repos que la sternotomie.

En conclusion, les approches minimalement invasives offrent une excellente alternative à la chirurgie conventionnelle dans le traitement de la maladie valvulaire. Les bénéfices cliniques sont d'autant plus évidents lorsque les patients sont adéquatement sélectionnés; d'où l'importance d'une '*Heart Team*' qui collabore pour une meilleure prise en charge des patients.

Mots-clés : Chirurgie cardiaque; Cardiologie; Insuffisance mitrale; Chirurgie minimalement invasive; MitraClip; remplacement de la valve aortique.

Abstract

Valvular heart disease is an important cause of morbidity and mortality. In western countries, mitral regurgitation and aortic stenosis are the most frequent valvular pathologies and their prevalence increases with age. With the increase in life expectancy in these countries, the prevalence of degenerative valve disease will increase with a significant burden on healthcare systems. Advances in cardiac surgery as well as new breakthroughs in interventional cardiology have considerably modified the management of patients with valvular disease, by offering minimally invasive approaches, especially for patients at high surgical risk.

In this thesis, two retrospective cohort studies were carried out. The first compares the postoperative and 3 years outcomes of mitral valve surgery vs MitraClip, a transcatheter procedure, in 259 patients with severe ischemic mitral regurgitation. The second study compares the postoperative results of two minimally invasive techniques (ministernotomy and minithoracotomy) for aortic valve replacement to conventional sternotomy.

In the first study, MitraClip procedure had lower postoperative and 3-year mortality rate than surgery, but it was associated with higher recurrence rate of mitral regurgitation after 3 years. The second study showed that the two minimally invasive approaches had similar intra-hospital mortality rate to sternotomy. Minithoracotomy was associated with less perioperative bleeding and less pain at rest than sternotomy.

In conclusion, minimally invasive approaches offer an excellent alternative to conventional surgery in the treatment of valvular disease. The clinical benefits are more highlighted when patients are properly selected; hence the importance of a "Heart Team" that collaborates for better patient care.

Keywords: Cardiac surgery; Cardiology; Mitral regurgitation; Minimally invasive surgery; MitraClip; Aortic valve replacement.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux.....	5
Liste des sigles et abréviations.....	8
Remerciements.....	9
Introduction	10
Chapitre 1 – Anatomie fonctionnelle de la valve mitrale.....	12
1.1 <i>Anneau mitral</i>	12
1.2 <i>Feuillets mitraux</i>	13
1.3 <i>Muscles papillaires</i>	14
1.4 <i>Cordages tendineux</i>	15
Chapitre 2 – Physiopathologie de l’insuffisance mitrale.....	17
2.1 <i>Étiologies de l’insuffisance mitrale</i>	17
2.2 <i>Pathophysiologie de l’insuffisance mitrale</i>	20
2.3 <i>Diagnostic et évaluation de l’insuffisance mitrale</i>	22
Chapitre 3 – Traitement de l’insuffisance mitrale secondaire	24
3.1 <i>Traitement médical</i>	24
3.2 <i>Chirurgie de la valve mitrale</i>	25
3.2.1 <i>Indications chirurgicales</i>	25
3.2.2 <i>Techniques chirurgicales</i>	26
3.3 <i>MitraClip</i>	27
3.3.1 <i>Description de la procédure</i>	27
3.3.2 <i>Indications</i>	28
3.3.3 <i>Résultats cliniques</i>	29
Chapitre 4 – Anatomie fonctionnelle de la valve aortique.....	33
4.1 <i>Anatomie de la valve aortique</i>	33

4.2	<i>Physiologie de la valve aortique</i>	34
Chapitre 5 – Physiopathologie de la valve aortique		36
5.1	<i>Sténose aortique</i>	36
5.1.1	Étiologies de la sténose aortique	36
5.1.2	Pathophysiologie de la sténose aortique	36
5.1.3	Évaluation de la sténose aortique et indications chirurgicales	37
5.2	<i>Insuffisance aortique</i>	38
5.2.1	Étiologies et pathophysiologie de l’insuffisance aortique	38
5.2.2	Évaluation de l’insuffisance aortique et indications chirurgicales	39
5.2.3	Réparation chirurgicale de l'insuffisance aortique	40
Chapitre 6 – Le remplacement de la valve aortique		42
6.1	<i>Chirurgie minimalement de la valve aortique</i>	42
6.1.1	Techniques chirurgicales	42
6.1.2	Résultats cliniques	43
6.2	<i>Implantation de la valve aortique par cathéter</i>	45
6.2.1	Description de la procédure	45
6.2.2	Indications	46
6.2.3	Résultats cliniques	47
Chapitre 7 – Présentation des articles		50
	<i>MitraClip vs Surgery in Patients with Ischemic Mitral Regurgitation: A Propensity Score Analysis</i>	51
	<i>Aortic valve replacement: comparison of mini-sternotomy, mini-thoracotomy and sternotomy</i>	85
Chapitre 8 – Discussion		106
	<i>Première étude: Le rôle de MitraClip dans le traitement de l’insuffisance mitrale ischémique</i>	106
	<i>Deuxième étude: La chirurgie minimalement invasive de la valve aortique</i>	110
Conclusion		112

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification quantitative de la sévérité de l'insuffisance mitrale chronique par échocardiographie.....	22
Tableau 2. Classification quantitative de la sévérité de la sténose aortique par échocardiographie.....	37
Tableau 3. Classification quantitative de la sévérité de l'insuffisance aortique chronique par échocardiographie.....	39

Liste des sigles et abréviations

AHA: American Heart Association.
ACC: American College of Cardiology
ASECHO: American Society of Echocardiography
FDA: Food and Drugs Administration
ETO: Échocardiographie transoesophagienne
ETT : Échocardiographie transthoracique
PISA: Proximal Isovelocity Surface Area
SORE : Orifice régurgitant efficace
AVA: Aire valvulaire aortique
NYHA: New-York Heart Association
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
IM : Insuffisance mitrale
BB : Béta-bloquants
IECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine
ARA : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
IRAN : Inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine-néprilysine
TAVI: Transcatheter aortic valve implantation
CMI : Chirurgie minimalement invasive
ST : Sternotomie
MS : Ministernotomie
MT : Minithoracotomie

Remerciements

Mes remerciements vont d'abord au Dr Denis Bouchard. Merci de m'avoir donné l'opportunité de faire un projet de maîtrise sous votre supervision. Merci de m'avoir épaulé et encouragé durant ce parcours, en partageant généreusement avec moi vos connaissances et votre expertise. Vous m'avez offert les moyens pour avancer dans le domaine de recherche que j'aime tant et, grâce à cette expérience, je suis confiante pour mes projets futurs. Vous avoir comme mentor a été un énorme privilège!

Je tiens à remercier Dre Anita Asgar pour sa révision rigoureuse du premier manuscrit. Grâce à vos conseils, j'ai appris à mieux analyser les projets de recherche en général et à porter un œil critique sur la méthodologie. Je vous suis également reconnaissante de m'avoir éclairé sur la réalité de la pratique médicale pour les femmes et guidé mes choix futurs.

Je remercie Dr Ismaïl Bouhout d'être un précieux allié durant mon parcours. Merci également à toute l'équipe de recherche des départements de chirurgie et d'anesthésie de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Finalement, je tiens à remercier ma famille pour leurs encouragements et présence durant cette période de rédaction.

Introduction

Le présent travail porte sur les approches minimalement invasives, en chirurgie cardiaque et en cardiologie interventionnelle, dans le traitement des maladies valvulaires, notamment l'insuffisance mitrale ischémique et la sténose aortique. Les choix de traitement disponibles, les indications actuelles ainsi que les perspectives futures pour la prise en charge de ces deux pathologies seront abordées.

Ce mémoire est organisé en trois grandes sections. La section I est consacrée à la valve mitrale et comprend trois chapitres. Le chapitre 1 présente l'anatomie fonctionnelle de la valve mitrale. Le chapitre 2 porte spécifiquement sur la pathophysiologie de l'insuffisance mitrale, autant primaire que secondaire; ainsi que le diagnostic échocardiographique. Le chapitre 3 présente les options de traitement de l'insuffisance mitrale ischémique, notamment le traitement médical, les techniques chirurgicales conventionnelles et la procédure percutanée MitraClip. Les indications de traitement, ainsi que les données cliniques récentes sont abordées pour ces traitements. La section II traite la valve aortique. De façon similaire, le chapitre 4 porte sur l'anatomie fonctionnelle de la valve aortique. La pathophysiologie de la sténose et de l'insuffisance aortique est présentée dans le chapitre 5. Comme le remplacement de la valve aortique est le traitement de choix pour ces pathologies, nous allons présenter, dans le chapitre 6, les différentes approches minimalement invasives de remplacement valvulaire : la ministernotomie, la minithoracotomie et la procédure percutanée TAVI.

Les deux études effectuées dans le cadre de ce mémoire sont présentées sous forme d'articles publiés ou soumis pour une publication, dans la section III. Cette dernière comporte également une discussion qui, à la lumière des résultats, évalue l'actuelle prise en charge des patients aux prises avec une valvulopathie et les orientations futures. Une brève conclusion termine ce mémoire.

SECTION I : La valve mitrale

Chapitre 1 – Anatomie fonctionnelle de la valve mitrale

La valve mitrale, classiquement définie comme une valve bicuspide séparant l'oreillette gauche du ventricule gauche, est une structure complexe dont le fonctionnement dépend d'une interaction coordonnée entre plusieurs éléments anatomiques¹. L'intégrité de ces structures permet une harmonie hémodynamique et structurelle pour :

- le passage unidirectionnel du sang de l'oreillette gauche vers le ventricule gauche durant la diastole,
- la fermeture de la valve par une bonne coaptation des feuillets, empêchant le reflux du sang vers l'oreillette gauche durant la systole,
- la stabilisation du sang avant son éjection,
- la formation de la chambre de chasse du ventricule gauche par le biais du rideau mitro-aortique,
- le maintien de la géométrie du ventricule gauche.

La valve mitrale constitue, donc, un complexe dynamique dont la fonction ne se limite pas à une simple cloison passive. Dans cette section, nous présentons les différentes structures anatomiques qui composent la valve mitrale et leur dynamique durant les cycles cardiaques.

1.1 Anneau mitral

L'anneau mitral n'est pas une structure anatomique bien définie. En fait, il s'agit d'une zone de jonction qui donne l'insertion aux muscles auriculaires et ventriculaires gauches et aux feuillets mitraux. D'un point de vue anatomique, l'anneau mitral est une bande discontinue de tissu fibro-élastique qui comporte deux parties : la partie postérieure émerge des trigones fibreux antérolatéral (gauche) et postéromédial (droit) situés à chaque extrémité de la base du feuillet antérieur. Cette confluence de tissus fibreux est ancrée, au niveau de la jonction atrio-ventriculaire du feuillet mitral postérieur, dans la musculature du ventricule gauche et de l'oreillette gauche. La partie antérieure de l'anneau, bordée par les trigones, est discontinue à ce niveau. En fait, la base du feuillet mitral antérieur est en continuité avec l'anneau aortique, formant ainsi une structure que les chirurgiens nomment le rideau mitro-aortique. D'un point de

vue chirurgical, l'anneau mitral se situe à environ 2 cm de la jonction atrio-ventriculaire, une transition visible entre le myocarde rosé de l'oreillette gauche et les feuillets légèrement jaunâtres de la valve mitrale. Lors d'une annuloplastie mitrale, le corps fibreux de l'anneau constitue une zone d'ancrage solide pour l'anneau prosthétique, d'où la pertinence d'identifier cette structure.

L'anneau a une forme parabolicoïde hyperbolique (comparable à une selle) dont les deux points les plus bas correspondent aux trigones fibreux et les points les plus élevés se situent au centre des anneaux antérieur et postérieur². Cette configuration non-plane permet de réduire le stress mécanique sur les feuillets^{3,4}.

Durant le cycle cardiaque, l'anneau mitral subit un changement complexe de conformation : une contraction sphinctérienne et une translation^{5,6}. En diastole, l'anneau a une forme circulaire atteignant l'aire maximale de l'orifice valvulaire, tandis qu'en systole, la contraction sphinctérienne réduit l'aire de l'orifice d'environ 25 %^{7,8}. L'anneau subit également une translation systolique apicale d'environ 5 à 10 mm, ce qui permet d'augmenter le volume d'oreillette gauche facilitant ainsi son remplissage. Ce déplacement apical de l'anneau réduit l'axe longitudinal du ventricule gauche et contribue à environ 60% du volume d'éjection⁹. Ces changements conformationnels sont dus principalement aux forces exercées par le myocarde auriculaire et ventriculaire.

1.2 Feuillets mitraux

La valve mitrale est bicuspidée dont les feuillets, antérieur et postérieur, constituent une structure continue séparée par deux commissures.

Le feuillet antérieur occupe seulement 1/3 de la circonférence annulaire mais il est plus large que le feuillet postérieur. Il a une forme trapézoïdale dont la base s'insère sur le rideau mitro-aortique, délimitée de chaque côté par les trigones fibreux¹⁰. Deux zones peuvent être distinguées sur le feuillet antérieur : la zone atriale et zone de coaptation. La zone atriale, étant

en continuité avec le rideau mitro-aortique, constitue une surface mince, lisse et malléable. La zone de coaptation, étant sur le bord libre du feuillet, est épaisse et rugueuse en raison de l'abondance des insertions des cordages tendineux sur sa face ventriculaire. Cette zone est généralement plus large que la zone atriale vue que les cordages s'attachent sur une large surface du feuillet antérieur¹¹. Le feuillet antérieur peut être également décrit en trois segments : A1, A2, A3. Il n'y a toutefois pas d'indentations pour délimiter anatomiquement les trois segments. Ils sont donc identifiés par appariement aux segments du feuillet postérieur.

L'hétérogénéité anatomique du feuillet antérieur a un effet hémodynamique. En fait, durant la diastole, le feuillet antérieur se déplace vers le septum, mais le déplacement de sa portion centrale est plus marqué que celui des portions latérales, limitées par les cordages. Cette hétérogénéité du mouvement du feuillet antérieur lui donne une forme d'entonnoir (le côté concave vers l'orifice valvulaire), facilitant le remplissage ventriculaire¹². Le feuillet antérieur, en diastole, délimite également les chambres de remplissage (*inflow*) et de chasse (*outflow*).

Le feuillet postérieur, s'étendant sur le 2/3 de la circonférence annulaire, est plus long mais plus étroit, avec une forme rectangulaire¹³. Il présente, sur son bord libre, des indentations qui le séparent en trois segments de différentes tailles: antérieur (P1), moyen (P2) et postérieur (P3). P2, étant le plus large, subit plus de stress systolique, ce qui le prédispose aux prolapsus. Le feuillet postérieur présente non seulement une zone atriale et une zone de coaptation, mais également une zone basale qui donne insertion aux cordages basaux sur sa face ventriculaire.

Tel que mentionné ci-haut, les feuillets mitraux sont séparés par des commissures tout en étant une structure continue. Au fait, les commissures se composent de deux petits feuillets, antérolatéral et postéromédial, attachés par des cordages en forme d'éventail. La ligne de jonction entre les feuillets commissuraux et les feuillets mitraux n'atteint pas l'anneau, conférant ainsi une continuité à la structure¹⁰. Ceci est d'une grande importance lors d'une commissurotomie, puisque le chirurgien doit garder au moins 2 mm de tissus afin de préserver la compétence valvulaire.

1.3 Muscles papillaires

Les muscles papillaires, antérolatéral et postéromédial, émergent de la paroi postérieure du ventricule gauche et servent d'ancrage aux cordages tendineux. Ils sont généralement situés entre le tiers apical et le tiers moyen du ventricule gauche, sous les commissures correspondantes¹⁴. En diastole, l'axe des muscles papillaires est postérieur à l'axe des commissures, ce qui augmente le volume de la chambre de remplissage. En systole, leur axe superpose avec celui de la commissure correspondante et leur diamètre transversal s'élargit, réduisant ainsi la taille de la chambre de remplissage.

Puisque les fibres des muscles papillaires sont organisées en hélice, leur contraction induit un mouvement de torsion autour de l'axe du ventricule gauche, responsable du déplacement apical de l'anneau mitral¹⁵. Simultanément, les fibres des muscles papillaires subissent un raccourcissement vertical, créant une tension sur les cordages et, par conséquent, assurant la bonne coaptation des feuillets. Ces mouvements coordonnés empêchent le rapprochement entre l'anneau mitral et les muscles papillaires qui, à cause de la longueur fixe des cordages, induirait un prolapsus.

La vascularisation des muscles papillaires présente des variations dépendamment de la dominance. Le muscle papillaire antérolatéral est doublement vascularisé par la branche diagonale de l'artère interventriculaire antérieure et par la branche marginale de l'artère circonflexe. Le muscle papillaire postéromédial est vascularisé soit par l'artère circonflexe, soit par la coronaire droite. Puisque ce dernier a un approvisionnement sanguin unique, il est plus vulnérable à l'ischémie.

1.4 Cordages tendineux

Les cordages tendineux sont des structures fibreuses entourées d'endothélium qui relient les feuillets mitraux aux muscles papillaires. Leur composition en collagène leur confère une résistance au stress répétitif exercé par les muscles papillaires¹⁶. Ils ont en général une insertion semi-circulaire unique au niveau des muscles papillaires et ils bifurquent vers les feuillets mitraux.

Les cordages tendineux peuvent être classés en trois types¹⁷:

- **Marginaux (primaires)** : s'insérant sur le bord libre des feuillets, leur fonction est de maintenir la coaptation en prévenant l'éversion des feuillets. La rupture de ces minces cordages est responsable d'une régurgitation mitrale aigue.
- **Intermédiaires (secondaires)** : les plus épais et longs des cordages. Ils s'insèrent sur la surface ventriculaire centrale des feuillets et ils ont un rôle structurel, notamment dans le maintien de la géométrie du ventricule gauche.
- **Basaux (tertiaires)** : exclusifs au feuillet postérieur, ils s'insèrent soit sur sa base, soit sur l'anneau mitral. Leur rôle n'est pas élucidé.

Chapitre 2 – Physiopathologie de l’insuffisance mitrale

L’insuffisance mitrale, ou la régurgitation mitrale, est le reflux de sang du ventricule gauche vers l’oreillette gauche lors de la systole, témoignant d’un défaut de coaptation des feuillets mitraux. L’insuffisance mitrale est la valvulopathie la plus fréquente aux États-Unis, avec une prévalence d’environ deux millions d’individus malades. Après la sténose aortique, l’insuffisance mitrale est la deuxième plus fréquente valvulopathie avec des implications cliniquement significatives. Sa prévalence augmente avec l’âge due au processus dégénératif.

2.1 Étiologies de l’insuffisance mitrale

Dans les pays développés, la maladie dégénérative est la première cause de l’insuffisance mitrale, tandis que dans les pays en voie de développement, la cardiopathie ischémique, la maladie rhumatismale et l’endocardite bactérienne en sont les principales causes. L’insuffisance mitrale peut être classée selon le mécanisme, en primaire ou secondaire.

L’insuffisance mitrale primaire résulte d’une lésion intrinsèque de la valve mitrale dont la cause principale est la maladie dégénérative. Cette dernière se manifeste par un prolapsus du feuillet mitral due à l’allongement ou la rupture des cordages tendineux. Les deux phénotypes les plus fréquents de la maladie dégénérative sont :

- La maladie de Barlow, généralement observée chez des patients de 40-60 ans avec un souffle chronique, se caractérise par un excès de tissu valvulaire et une dégénérescence myxomateuse. La valve mitrale apparaît anormalement large avec des feuillets jaunâtres épaissis et volumineux, une dilatation annulaire marquée (avec un diamètre intercommissural souvent de plus de 36 mm) et des cordages allongés et calcifiés. Histologiquement, la dégénérescence myxomateuse consiste en une accumulation de glycosaminoglycans et de protéoglycans dans la matrice extracellulaire de la *lamina*

spongiosa des feuillets avec une surexpression des enzymes, telles les métalloprotéinases et la cathepsine K, menant à une fragmentation de l'élastine et du collagène¹⁸⁻²⁰. La diminution du collagène au niveau des cordages est responsable de leur rupture. Puisque le changement myxoïde atteint l'entièreté de la valve mitrale, le prolapsus est souvent multisegmentaire et implique les deux feuillets chez 40% de patients²¹.

- La dégénérescence fibro-élastique est caractérisée par des feuillets valvulaires minces et translucides dues au manque de collagène, de l'élastine et des protéoglycanes²². Elle se manifeste par une rupture de cordage unique avec prolapsus d'un segment isolé, souvent le P2. Elle est plus fréquente chez les patients âgés de plus de 60 ans.

La maladie mitrale rhumatismale est une complication tardive de l'infection par le streptocoque β -hémolytique du groupe A, fréquente dans les pays sous-développés. Ce pathogène présente des molécules, reconnues par le système immunitaire, qui miment les antigènes cardiaques, ce qui induit une réaction inflammatoire croisée. Plusieurs valves peuvent être atteintes, mais la maladie mitrale (sténose, régurgitation ou mixte) est la plus fréquente. Effectivement, l'inflammation chronique entraîne un épaississement des feuillets et des cordages, ce qui entraîne une restriction des mouvements valvulaires (surtout le feuillet postérieur), d'où la régurgitation mitrale. Une dilatation annulaire est notée chez 95% des patients, mais il n'est pas clair si la dilatation résulte directement du processus rhumatismal ou du remodelage ventriculaire²³. La maladie rhumatismale peut aussi se présenter sous forme d'une sténose mitrale reliée à la fusion commissurale.

L'endocardite infectieuse sur une valve native est une autre cause de régurgitation mitrale primaire. Parmi les facteurs favorisant le développement d'endocardite bactérienne figurent la bactériémie transitoire et des lésions préexistantes au niveau de la valve mitrale. Les germes s'attachent à la valve et produisent des toxines/ enzymes qui, avec l'inflammation, détruisent les tissus valvulaires. Ceci peut induire une perforation dans les feuillets ou une rupture de cordages résultant en une insuffisance mitrale.

L'insuffisance mitrale secondaire, ou fonctionnelle, se distingue de l'insuffisance primaire par l'absence d'atteinte valvulaire organique et résulte plutôt d'une dysfonction du

ventricule gauche. Au fait, la dilatation du ventricule gauche entraîne un déplacement apical et latéral des muscles papillaires, une dilatation et un aplatissement de l'anneau mitral, ce qui altère la coaptation des feuillets et réduit les forces de fermeture²⁴. L'insuffisance mitrale fonctionnelle peut être due à une cardiomyopathie ischémique ou non-ischémique. Dans le cas de cardiomyopathie ischémique, le ventricule gauche subit un remodelage après un infarctus de myocarde, entraînant ainsi un déplacement latéro-apical du muscle papillaire postéro-médial. Ce déplacement, combiné aux anomalies régionales de contraction, induit une tension sur les cordages qui résulte en une restriction asymétrique du mouvement des feuillets (surtout le segment médial ou P3 du feuillet postérieur)²⁵. On note également une dilatation asymétrique de l'anneau mitral, particulièrement sa partie postérieure²⁶, compromettant la bonne coaptation des feuillets mitraux. De plus, l'anneau mitral subit un aplatissement et perd sa forme parabolique hyperbolique qui permettait, en temps normal, de diminuer le stress sur les feuillets. Ce remodelage non uniforme du ventricule gauche entraîne ultimement une régurgitation mitrale avec un jet postérieur. Une restriction symétrique du mouvement systolique des feuillets peut être également observée dans une cardiomyopathie ischémique. Effectivement, une dysfonction systolique étendue, un remodelage global et une augmentation de la sphéricité du ventricule gauche sont associés à une restriction symétrique du mouvement des feuillets résultant en une régurgitation avec un jet central²⁵. L'insuffisance mitrale ischémique peut être causée, dans de rares cas, par une rupture du muscle papillaire dans la phase aigüe de l'infarctus et elle est associée à un mauvais pronostic.

La cardiomyopathie non-ischémique est un terme qui désigne toute atteinte du myocarde non associée à une restriction du flot coronarien et peut être rencontrée, par exemple, dans le cas d'une cardiomyopathie dilatée idiopathique. Elle est caractérisée par une dilation annulaire symétrique, une augmentation de la sphéricité, un élargissement global du ventricule gauche et, souvent, un jet régurgitant central²⁵.

En chirurgie, la classification « fonctionnelle » de l'insuffisance mitrale, proposée par Carpentier, est bien plus utile puisque le but principal de la réparation mitrale est de rétablir la fonction normale de la valve plutôt que l'anatomie normale²⁷. En effet, la classification de Carpentier se base sur les mouvements des feuillets mitraux et en distingue 3 types :

- ***Carpentier type I : Dysfonction valvulaire avec mouvement normal des feuillets.***
L'insuffisance mitrale se produit lorsqu'il y a une dilatation annulaire ou, moins souvent, en raison d'une perforation d'un feuillet due à l'endocardite.
- ***Carpentier type II : Dysfonction valvulaire avec mouvement augmenté des feuillets.*** Il s'agit d'un prolapsus mitral dû à l'élongation ou la rupture d'un cordage ou d'un muscle papillaire, souvent associé à un processus dégénératif.
- ***Carpentier type III : Dysfonction valvulaire avec mouvement restreint des feuillets.*** Cette catégorie peut être subdivisée en 2 types, IIIa et IIIb. Dans le type IIIa, la restriction des feuillets est notée en systole et en diastole et elle est causée par un épaissement des feuillets et des cordages et par une fusion commissurale, des changements pathologiques souvent rencontrés dans la maladie mitrale rhumatismale. Dans le type IIIb, la restriction est uniquement systolique et elle est rencontrée dans les cas d'insuffisance mitrale ischémique.

2.2 Pathophysiologie de l'insuffisance mitrale

L'insuffisance mitrale aiguë et chronique diffèrent par leurs étiologies et leurs conséquences hémodynamiques²⁸.

L'insuffisance mitrale aiguë peut se produire après un infarctus aigu du myocarde, une rupture de cordages tendineux, un trauma cardiaque ou, rarement, après l'apparition rapide d'une cardiomyopathie (myocardite, Takotsubo, cardiomyopathie post-partum). Lors de la systole, l'oreillette gauche de taille normale reçoit le volume régurgitant et, n'ayant pas eu le temps de s'adapter en se dilatant, voit sa pression augmenter. Cette surcharge volumique induit également une augmentation de pression dans les capillaires pulmonaires qui peut se traduire par de l'œdème pulmonaire. Au niveau du ventricule gauche, le volume télé-diastolique augmente en raison du volume régurgitant qui s'ajoute au flot sanguin normal provenant du réseau pulmonaire. Cette augmentation de la pré-charge étire les fibres musculaires qui, par le mécanisme de Frank-Starling, répondent par une augmentation de la force de contraction

résultant ainsi en une augmentation du volume d'éjection systolique. De plus, l'orifice régurgitant au niveau de la valve mitrale permet de diminuer la post-charge du ventricule gauche, ce qui contribue également à l'augmentation du volume d'éjection totale et à la diminution du volume télé-systolique. L'augmentation du volume télé-diastolique et la diminution du volume télé-systolique expliquent la fraction d'éjection supranormale observée chez les patients avec une régurgitation mitrale significative. Cependant, le débit cardiaque est diminué puisque le volume d'éjection systolique efficace est réduit à cause du volume régurgitant.

Dans l'insuffisance mitrale chronique sévère, le cœur développe des mécanismes compensatoires pour s'adapter aux changements hémodynamiques. En effet, l'augmentation graduelle de la pression dans l'oreillette gauche lui permet d'augmenter sa compliance en se dilatant. Le surplus de volume est donc abrité sans élévation importante de la pression dans l'oreillette et dans les capillaires pulmonaires et, par conséquent, moins d'œdème pulmonaire est observé. L'augmentation du volume télé-diastolique entraîne une hypertrophie excentrique du ventricule gauche qui, par la loi de Frank-Starling, contribue à l'augmentation du volume d'éjection totale. Cependant, l'élargissement du rayon du ventricule gauche amplifie, selon la loi de Laplace (*voir la formule ci-dessous*), le stress pariétal et donc la post-charge augmente.

Tension pariétale= (Pression x Rayon du ventricule gauche) / 2x Épaisseur de la paroi

Malgré cela, en phase compensée de l'insuffisance mitrale chronique, le ventricule gauche parvient à maintenir une fraction d'éjection normale ou élevée.

Une insuffisance mitrale sévère et persistante entraîne ultimement une décompensation avec des symptômes d'insuffisance cardiaque. Au fait, la surcharge volumique du ventricule gauche crée à long terme des dommages myocardiques et un remodelage défavorable de sorte que les fibres musculaires ne peuvent plus raccourcir adéquatement. Cette dysfonction systolique contrevient à l'éjection efficace du sang, d'où l'augmentation du volume télé-systolique. Les pressions de remplissage du ventricule et de l'oreillette gauches augmentent en conséquence et peuvent se refléter par de l'hypertension artérielle pulmonaire²⁹.

2.3 Diagnostic et évaluation de l'insuffisance mitrale

L'échocardiographie permet de diagnostiquer l'insuffisance mitrale, d'en déceler le mécanisme, de quantifier sa sévérité et de planifier l'intervention chirurgicale adéquate.

L'échocardiographie transoesophagienne (ETO) permet d'identifier plus précisément la cause sous-jacente de l'insuffisance mitrale, soit primaire ou secondaire, en fournissant une évaluation anatomique détaillée des lésions (prolapsus, rupture de cordages, végétations, etc.). Les mesures de la longueur des feuillets, des angles, de la longueur de la zone de coaptation sont également fournies par l'ETO et permettent de diriger les décisions cliniques quant au choix d'intervention^{25,31}. L'échocardiographie transthoracique (ETT) avec Doppler permet de qualifier la sévérité de la régurgitation mitrale. Elle est également utile pour évaluer la fonction, les dimensions et les volumes ventriculaires et auriculaires, ainsi que la pression artérielle pulmonaire et la fonction des valves. Pour une meilleure précision dans l'évaluation de la régurgitation mitrale, des mesures quantitatives, incluant le volume régurgitant, la fraction régurgitante et la surface de l'orifice régurgitant efficace (SORE) sont obtenues par la méthode PISA (*Proximal Isovelocity Surface Area*). Les derniers critères de classification de la régurgitation mitrale de l'ASE (*American Society of Echocardiography*)³¹ sont présentés dans **Tableau 1**.

Tableau 1. Classification quantitative de la sévérité de l'insuffisance mitrale chronique par échocardiographie

	IM légère (1+)	IM modérée (2+)	IM modérément sévère (3+)	IM sévère (4+)
SORE (cm²)	<0.20	0.20-0.29	0.30-0.39	≥0.40
Volume régurgitant (mL)	<30	30-44	45-59	≥60
Fraction régurgitante (%)	<30	30-39	40-49	≥50

Dans ces récents critères, l'ASE a attribué la même gradation pour l'insuffisance mitrale primaire et secondaire. Toutefois, certaines considérations sont de mise pour l'insuffisance mitrale secondaire ³¹ :

- Lorsque le volume systolique total est réduit, un volume régurgitant <60 mL peut être considéré comme sévère;
- L'orifice régurgitant est souvent semi-lunaire ou elliptique, ce qui pourrait amener à une sous-estimation de la SORE : une mesure $\geq 0.30 \text{ cm}^2$ peut être considérée comme sévère;
- Une insuffisance mitrale secondaire modérée était associée dans plusieurs études à un mauvais pronostic ^{32,33}. L'impact du traitement d'une insuffisance mitrale secondaire modérée reste à déterminer.

Chapitre 3 – Traitement de l’insuffisance mitrale secondaire

3.1 Traitement médical

Le traitement médical est la première ligne dans la prise en charge de l’insuffisance mitrale secondaire ³⁴. Les inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (IECA) (ou les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine (ARA) ou les antagonistes de la néprilysine et des récepteurs de l’angiotensine (ARNI)) en combinaison avec des bêtabloqueurs (BB) et des antagonistes de l’aldostérone (ARM) sont recommandés chez les patients avec une insuffisance cardiaque systolique chronique ³⁵. Cette recommandation découle de plusieurs essais cliniques randomisés qui ont démontré que IECA ³⁶⁻³⁹, ARA ^{40,41}, ARNI ⁴², BB ^{43,44} et ARM ⁴⁵ réduisent la mortalité et la morbidité chez les patients avec une insuffisance cardiaque systolique. Cependant, peu d’études ont examiné l’effet de la pharmacothérapie sur l’insuffisance mitrale secondaire ²⁵. Dans un essai clinique, 23 patients avec une insuffisance cardiaque systolique chronique ont été randomisés soit pour Captopril (n=13) ou placebo (n=10). La fraction d’éjection ventriculaire gauche moyenne (FEVG) était de 29% et l’aire du jet régurgitant mitral était entre 8 et 9 cm² en moyenne dans les deux groupes. Une réduction significative de l’aire du jet régurgitant à 3.1 et 5.3 cm² a été noté chez les patients ayant pris Captopril 50 mg/jour et 100 mg/jour, respectivement, avec une augmentation du volume d’éjection ⁴⁶.

Dans une étude randomisée, le Carvedilol était associé à une diminution de la masse du ventricule gauche, de la sévérité de l’insuffisance mitrale et une amélioration de la fonction systolique du ventricule après 4 mois de traitement (vs placebo) chez des patients avec une cardiomyopathie dilatée sévère ⁴⁷. En effet, un traitement prolongé avec Carvedilol, Bisoprolol ou Metoprolol permet un remodelage inverse du ventricule, ce qui améliore la fonction cardiaque ⁴⁸⁻⁵⁰.

Cependant, malgré un traitement médical optimal de l’insuffisance mitrale secondaire, la mortalité demeure élevée. Dans l’étude COAPT, les patients avec une insuffisance mitrale secondaire (60.7% ischémique) ≥ 3+ traités médicalement avait une mortalité de 46.1% sur 2 ans ⁵¹.

3.2 Chirurgie de la valve mitrale

3.2.1 Indications chirurgicales

Selon les recommandations de L'*American Heart Association (AHA)* et du *American College of Cardiology (ACC)* 2017 ⁵², la chirurgie est indiquée (Classe I) pour une insuffisance mitrale primaire si cette dernière est :

- Sévère, symptomatique avec FEVG > 30%
- Sévère, asymptomatique avec une dysfonction du ventricule gauche (FEVG 30-60% ou un diamètre télésystolique \geq 40 mm)
- Sévère chez des patients avec une autre indication de chirurgie cardiaque

Quatre recommandations ont été formulés concernant la chirurgie pour une insuffisance mitrale secondaire :

- Raisonnable (Classe IIa, C) chez les patients avec une insuffisance mitrale secondaire sévère et qui ont une autre indication de chirurgie cardiaque (pontage ou remplacement de la valve aortique);
- Raisonnable (Classe IIa, B-R) de procéder à un remplacement de valve avec préservation de cordages plutôt qu'une annuloplastie restrictive chez les patients avec une insuffisance mitrale ischémique sévère, symptomatique (NYHA III-IV) malgré un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque;
- Un remplacement ou une réparation de la valve mitrale peuvent-être considérés (Classe IIb, B) chez les patients avec une insuffisance mitrale secondaire sévère, symptomatique (NYHA III-IV), malgré un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque;
- Le bénéfice d'une réparation de la valve mitrale est incertain chez les patients avec une insuffisance mitrale ischémique modérée et une indication pour un pontage concomitant (Classe IIb, B-R).

3.2.2 Techniques chirurgicales

Les techniques chirurgicales de la valve mitrale sont nombreuses et dépendent de la pathologie sous-jacente. Dans le cadre de ce mémoire, nous allons décrire brièvement les options de la chirurgie pour une insuffisance mitrale secondaire.

Annuloplastie restrictive

Il s'agit de la technique la plus utilisée dans le cas d'une insuffisance mitrale secondaire. Un anneau prosthétique, dont la taille est généralement choisie en réduisant de 2 tailles la longueur intertrigonale, permettra de corriger la dilatation annulaire (plus marquée au niveau du diamètre septo-latéral) et de restaurer la coaptation des feuillets ⁵³. L'anneau prosthétique peut être rigide ou semi-rigide, complet ou partiel.

Malgré que l'annuloplastie restrictive montre de bons résultats en réduisant l'insuffisance mitrale, la récurrence de l'insuffisance mitrale ≥ 2 demeure un problème fréquent chez 15 à 33% des patients à 6-12 mois et jusqu'à 70% à cinq ans ⁵⁴. Les facteurs de risque pour une récurrence incluent l'utilisation d'un anneau flexible ou partiel ^{55,56}, une régurgitation mitrale sévère en préopératoire, un jet central ou de multiples jets, une dilatation importante du ventricule gauche, la présence d'un anévrisme basal ou dyskinésie, ≥ 11 mm de hauteur de coaptation et un angle de feuillet postérieur de $> 45^\circ$ ⁵⁷⁻⁵⁹.

Remplacement valvulaire

Les premières techniques de remplacement de la valve mitrale consistaient en l'excision des feuillets mitraux et de l'appareil sous valvulaire, ce qui compromettait la géométrie du ventricule gauche causant ainsi une décompensation de l'insuffisance cardiaque. Un remplacement de la valve mitrale avec préservation des cordages peut être privilégié chez les patients avec un plus haut risque de récurrence (facteurs de risque mentionnés ci-dessus), une rupture de muscle papillaire (insuffisance mitrale aigüe), un choc cardiogénique ou un échec de la réparation ²⁵.

Le remplacement de la valve mitrale est associé à une correction durable de l'insuffisance mitrale comparé à la réparation. Cependant, cette dernière a un taux moins élevé de mortalité périopératoire ^{60,61}. Dans un essai clinique randomisé de 251 patients avec une insuffisance mitrale ischémique, la réparation valvulaire était associée à un plus haut taux de récurrence sur 2 ans comparativement au remplacement (58.8% vs 3.8%); aucune différence n'a été notée concernant la survie et le remodelage du ventricule gauche ⁶².

Le compromis entre une plus basse mortalité périopératoire et une durabilité des résultats peut tinter la pratique chirurgicale. Toutefois, la réparation demeure le choix initial quand celle-ci est possible.

3.3 MitraClip

Malgré que le traitement médical chez les patients avec une insuffisance mitrale secondaire et une dysfonction systolique est associé à un mauvais pronostic, plusieurs patients ne sont pas référés en chirurgie. Une étude de la clinique Cleveland sur 814 patients ayant une insuffisance mitrale sévère a démontré que seulement 36% ont eu une chirurgie entre 2000 et 2008 ⁶³.

Des procédures transcatheters ont été développées comme alternatives moins invasives à la chirurgie. En général, elles imitent les techniques chirurgicales telles que l'annuloplastie directe ou indirecte, *edge-to-edge*, le remplacement de cordages ou de la valve ⁶⁴.

3.3.1 Description de la procédure

MitraClip (Abbott Vascular, Menlo Park, CA) est un dispositif transcatheter avec une pince en cobalt-chrome recouverte de polyester, modelé d'après la technique Alfieri ou *edge-to-edge*. Cette procédure nécessite la collaboration d'une équipe multidisciplinaire composée d'anesthésiste (puisque'elle est effectuée sous anesthésie générale), de cardiologue d'intervention, de chirurgien cardiaque et d'échocardiographiste. D'abord, une ponction de la veine fémorale est effectuée pour insérer un cathéter avec une aiguille transeptale. Celle-ci est avancée jusqu'à

l'oreillette droite, sous contrôle fluoroscopique et à l'aide d'une échographie transœsophagienne. La ponction du septum interauriculaire est généralement effectuée plus haut et en postérieur du foramen ovale afin de permettre un positionnement adéquat du clip au-dessus de la valve mitrale. L'héparine est ensuite administrée (100UI/kg) afin d'atteindre un temps de céphaline activée d'au moins 250 secondes. Le système de délivrance du clip est inséré dans un cathéter guide orientable et introduit dans l'oreillette gauche, toujours sous guide fluoroscopique et échographique. Rendu au versant ventriculaire des feuillets mitraux, le clip est ouvert et positionné sous le jet régurgitant de façon perpendiculaire à la ligne de coaptation. Le clip est partiellement fermé en saisissant les bords libres des feuillets, ceci va créer un double orifice. Quand la position du clip et la fuite résiduelle ont été évaluées et jugées satisfaisantes, le clip est fermé complètement et détaché du système de délivrance. Plusieurs clips peuvent être utilisés pour obtenir le résultat escompté.

3.3.2 Indications

Selon les recommandations du *European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2017 ⁶⁶ pour l'insuffisance mitrale secondaire, MitraClip peut être considérée (Classe IIb, C) :

- Chez les patients avec une insuffisance mitrale secondaire sévère, symptomatique malgré traitement médical optimal (incluant la resynchronisation cardiaque), FEVG >30%, une morphologie de valve adéquate à l'échographie et qui sont inopérables ou à haut risque.

Dans la mise à jour 2020 de l'*AHA/ACC* 2017, MitraClip est approuvée par FDA pour l'insuffisance mitrale secondaire modérément sévère à sévère, avec FEVG entre 20 et 50%, un diamètre télésystolique du ventricule gauche <0.7 cm et des symptômes persistants malgré un traitement médical maximal toléré¹³⁴. L'évaluation doit être faite dans un centre expérimenté dans l'insuffisance cardiaque et les maladies valvulaires.

3.3.3 Résultats cliniques

Le dispositif MitraClip a reçu le marquage CE et il est largement utilisé en Europe pour l'insuffisance mitrale primaire et secondaire. Il a également été approuvé par Santé Canada et la *Food and Drugs Administration (FDA)* aux États-Unis pour l'insuffisance mitrale primaire et, tout récemment, pour l'insuffisance mitrale secondaire.

Le projet pilote EVEREST I a évalué la sécurité de MitraClip chez 55 patients avec une insuffisance mitrale 3-4+ (93% dégénérative) ⁶⁷. Aucune mortalité et aucune embolisation du clip n'ont été notés sur 30 jours suivant la procédure. 14 patients ont eu une réduction de la régurgitation à 2+ et moins; le résultat était maintenu après 6 mois. Après ces résultats prometteurs, MitraClip a été comparée à la chirurgie dans l'étude EVEREST II ⁶⁸. 279 patients avec une insuffisance mitrale 3-4+ ont été randomisés dans le groupe MitraClip ou dans le groupe réparation/remplacement conventionnels. Le succès procédural pour MitraClip, défini comme une réduction de l'insuffisance mitrale $\leq 2+$, était atteint dans seulement 77% des patients, reflétant la courbe d'apprentissage précoce. MitraClip était plus sécuritaire et associée à moins de complications sur 30 jours, mais la chirurgie était plus efficace dans la réduction de la régurgitation mitrale. À 4 ans, il n'y avait cependant pas de différence entre les 2 groupes dans la survie et la classe fonctionnelle NYHA ⁶⁹. Dans cette étude, seulement 27% des patients avaient une insuffisance mitrale secondaire; ainsi toute interprétation concernant cette catégorie ne peut être faite.

Plusieurs registres ont démontré un haut taux de succès procédural et des résultats favorables à court-terme chez les patients avec une insuffisance mitrale secondaire traités avec MitraClip. Dans le registre ACCESS-EU ⁷⁰, 567 patients ont été traités par MitraClip entre 2009 et 2011. 77% avaient une insuffisance mitrale secondaire $\geq 3+$ et 52.7% des patients avaient une FEVG $\leq 40\%$. Le succès procédural (réduction de l'IM $\leq 2+$) était de 91% et le taux de mortalité procédurale, à 30 jours et à 12 mois était de 0%, 3.4% et 17% respectivement. À 12 mois, une diminution de la sévérité de l'insuffisance mitrale, une amélioration de la classe fonctionnelle et de la marche pendant 6 minutes ont été notées. Dans le registre TRAMI, 1064 patients ont été traités par MitraClip dans 20 centres allemands, dont 71% avaient une insuffisance mitrale secondaire ⁷¹. L'âge médian était de 75 ans, 69% des patients avaient une FEVG $< 50\%$ et 87%

avaient une classe fonctionnelle NYHA de III/IV. Le succès procédural était de 95% sans mortalité procédurale. À 3 mois, le taux de mortalité était de 12% et le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était également de 12%. Toutefois, 66% des patients avaient une classe fonctionnelle NYHA de I/II.

Bref, ces registres démontrent que MitraClip est une procédure sécuritaire et efficace à court terme.

Cependant, l'avantage de MitraClip sur la survie comparativement au traitement médical n'était pas établi, jusqu'à récemment. En 2018, 2 essais cliniques, comparant MitraClip au traitement médical, ont été publiés : MITRA-FR⁷² et COAPT⁵¹.

MITRA-FR, effectué en France, a randomisé 307 patients avec une insuffisance mitrale secondaire sévère (selon les critères européens : SORE > 20 mm² ou VR > 30 mL/battement) soit au traitement médical seulement (groupe contrôle; n=155) ou MitraClip avec un traitement médical (groupe expérimental; n=152)⁷². Les patients n'étaient pas sur un traitement médical maximal au départ ce qui permettait un ajustement au cours du suivi pour les deux groupes. L'âge moyen est 70 ans; SORE moyenne est 31 ± 10 mm²; FEVG moyen 33 ± 6.6 %; volume télé-diastolique moyen est 135 ± 35 ml/m². Le succès procédural est de 95.8% et le taux de complications péri-procédurales est de 14.6%. 91% des patients ont une IM ≤ 2+ post-MitraClip. Selon cette étude, à 12 mois il n'y a pas de différence entre MitraClip et le traitement médical pour le taux de mortalité (24.3% vs 22.4 %; HR 1.11 [0.69-1.77]) et le taux d'hospitalisation non planifiée pour insuffisance cardiaque (48.7% vs 47.4%; HR 1.13 [0.81-1.56]).

L'étude COAPT⁵¹ a randomisé 614 patients avec une IM secondaire modérément sévère à sévère (selon les critères américains : SORE >30 mm², VR >45 mL/battement) soit au traitement médical seul (groupe control; n=312) ou MitraClip avec traitement médical (groupe expérimental; n=302). Les patients étaient à la base sous traitement médical maximal. L'âge moyen est 72 ans; SORE moyenne est 41 ± 15 mm²; FEVG moyen 31.3 ± 9.3 %; volume télé-diastolique moyen est 101 ± 34 ml/m². Le succès procédural est de 98% avec un taux de complications de 8.5%; 95% des patients ont une IM ≤ 2+ post-MitraClip. Le résultat principal de cette étude est que, sur 24 mois, MitraClip+ traitement médical a significativement un taux moins élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque que le traitement médical (35.8% vs

67.9%; HR 0.53 [0.40-0.70]; P<0.001). Le taux de mortalité sur 24 mois est plus bas chez le groupe expérimental (29.1% vs 46.1%; HR 0.62 [0.46 to 0.82]; P<0.001).

Ces deux études, quoiqu'elles nous donnent des résultats différents, sont complémentaires. Au fait, plusieurs différences sont notées quant aux caractéristiques de base :

- 1) les critères de sévérité de l'IM secondaire sont différents entre les recommandations européennes et américaines (ces dernières étant plus sévères); de ce fait, les cohortes de l'étude COAPT avaient une IM secondaire plus sévère.
- 2) les deux groupes de COAPT étaient sur un traitement médical maximal dès le départ, ce qui pourrait potentialiser l'efficacité de MitraClip.
- 3) Les groupes de MITRA-FR avaient un volume télé-diastolique plus élevé que ceux de COAPT. Un ventricule plus large avec une IM moins sévère pourrait suggérer que la cardiomyopathie sous-jacente est le principal facteur de morbidité chez ces patients et que l'IM est plutôt un marqueur de sévérité qu'un facteur contributoire à l'insuffisance cardiaque ⁷².
- 4) Les patients MITRA-FR ont plus de complications procédurales (14.6% vs 8.5%) et 9% ont une IM résiduelle $\geq 3+$ vs 5% pour ceux de COAPT, ce qui pourrait refléter une différence dans l'expérience des centres quant à la procédure MitraClip.

Bref, COAPT nous montre quelle population pourrait bénéficier de MitraClip, alors que MITRA-FR décrit une population plus malade pour laquelle il est peu profitable d'intervenir.

Un concept de l'IM proportionnée vs disproportionnée a été proposé par Packer et Greyburn¹³³ pour classifier davantage les patients avec une IM fonctionnelle et une insuffisance cardiaque chronique et mieux guider le choix thérapeutique. En effet, lorsque l'élargissement ventriculaire entraîne une dilatation de l'anneau mitral, il existe une relation linéaire entre la surface de l'orifice régurgitant efficace et le volume télé-diastolique du ventricule gauche. Il s'agit donc d'une IM fonctionnelle proportionnée qui répondra favorablement au traitement médical puisqu'il agit sur le remodelage ventriculaire. Lorsque l'IM résulte d'une contraction inégale des muscles papillaires du ventricule gauche, elle est considérée disproportionnée puisque l'ampleur de la régurgitation dépasse celle prédite par le volume du ventricule gauche. Ces patients bénéficieraient d'une intervention au niveau de la valve mitrale, telle que la procédure MitraClip.

SECTION II : La valve aortique

Chapitre 4 – Anatomie fonctionnelle de la valve aortique

4.1 Anatomie de la valve aortique

La valve aortique fait partie d'une structure nommée la racine aortique qui sépare la chambre de chasse du ventricule gauche de l'aorte. Elle est composée de trois feuillets semi-lunaires :

- le coronarien droit ou valvule antérieure
- le coronarien gauche ou valvule postérieure gauche
- le non-coronarien ou valvule postérieure droite

Le bord libre de chaque feuillet comprend la lunule, qui est la zone de coaptation, et le nodule fibreux d'Arantius qui se situe au milieu du bord libre. La partie basale du feuillet s'insère sur une structure fibromusculaire en forme de couronne, nommée l'anneau aortique. Ce dernier, comme l'anneau mitral, n'est pas une structure anatomique ou histologique bien définie^{73,74}. En général, l'anneau correspond à la zone ayant le plus petit diamètre dans la voie sanguine entre le ventricule gauche et l'aorte. En chirurgie, l'anneau détermine la taille et la position de la valve prothétique lors d'un remplacement. Les charnières semilunaires des feuillets adjacents se rencontrent au niveau de la jonction sinutubulaire, formant 3 commissures :

- entre le feuillet coronarien droit et gauche en antérieur
- entre le feuillet coronarien droit et le non coronarien en antérieur droit
- entre le feuillet coronarien gauche et le non coronarien en postérieur droit

Immédiatement supérieure aux feuillets, l'aorte ascendante est légèrement dilatée, formant trois renflements nommés les sinus aortiques ou sinus Valsalva. Chaque sinus porte le nom du feuillet correspondant; le sinus coronarien droit et le sinus coronarien gauche donnent origine à l'artère coronaire droite et l'artère coronaire gauche, respectivement. Le bord supérieur des sinus correspond à la jonction sino-tubulaire. Les sinus n'influencent pas la compétence de la

valve, mais ils permettent une réduction du stress sur les feuillets en créant des tourbillons et favorisent le flot coronarien en agissant comme un réservoir lors de la diastole ^{75,76}.

D'un point de vue histologique, les feuillets sont composés de trois couches :

- **Lamina fibrosa** : il s'agit de la couche superficielle, sur le versant aortique. Elle contient principalement des fibres de collagène de type I organisés circonférentiellement.
- **Lamina spongiosa** : elle comprend du tissu conjonctif lâche riche en glycosaminoglycans et en eau. Elle permet le cisaillement entre les couches adjacents.
- **Lamina ventricularis** : elle est plus mince que la lamina fibrose et elle contient principalement de l'élastine.

4.2 Physiologie de la valve aortique

La valve aortique permet un flot unidirectionnel du sang en évitant un écoulement rétrograde durant la diastole. La valve aortique n'est toutefois pas une structure passive; les structures qui la composent permettent un contrôle et une coordination de l'ouverture et de la fermeture de la valve.

Des études ont démontré que la valve aortique a une capacité intrinsèque d'ouverture. Durant la systole, au moment où la pression ventriculaire devient égale à la pression aortique, les distances inter-commissurales augmentent et l'étirement des bords libres des feuillets permet l'ouverture de la valve avant le début même du flux sanguin et sans l'augmentation de la pression aortique ^{77,78}. L'ouverture supplémentaire de la valve dépend toutefois du débit qui la traverse. Dans une série d'expérimentation, De Paulis et al. démontrent que le flot pulsatile et la forme de la racine aortique, avec les sinus, sont importants dans l'ouverture de la valve ⁷⁹. En effet, en l'absence de sinus, le flot pulsatile cause une ouverture sous-optimale de la valve aortique et une baisse de pression.

En fin de systole, la pression aortique devient supérieure à la pression ventriculaire et met sous tension les feuillets afin de fermer la valve. De plus, le rétrécissement au niveau de la jonction sino-tubulaire et la continuité du sinus Valsalva avec les feuillets permettent la création des vortex sur le bord aortique des feuillets, contribuant à la fermeture de la valve avec un moindre stress ⁸⁰.

Chapitre 5 – Physiopathologie de la valve aortique

5.1 Sténose aortique

5.1.1 Étiologies de la sténose aortique

La prévalence de la sténose aortique augmente avec l'âge. Selon une étude prospective de 3273 participants, environ 1.3% des personnes âgés de 60 à 69 ans, 3.9% de 70 à 79 ans et 9.8% de 80 à 89 ans avaient une sténose aortique ⁸¹.

Les trois principales causes de la sténose aortique sont :

- la calcification dégénérative d'une valve à trois feuillets : la plus fréquente dans les pays développés.
- la calcification sur une valve bicuspidie : Elle affecte 1 à 2% de la population générale et elle est 3 fois plus fréquente chez les hommes ⁸². Aussi, il s'agit de la principale cause de sténose aortique chez les patients de moins de 70 ans ⁸³.
- la maladie aortique rhumatismale : caractérisée par la fusion des commissures. Elle est souvent associée à une maladie mitrale rhumatismale.

5.1.2 Pathophysiologie de la sténose aortique

Normalement, l'aire de la valve aortique est de 3-4 cm². La sténose aortique est caractérisée par un rétrécissement de la valve qui causera une obstruction systolique du flot sanguin. Plus la sténose est marquée, plus la pression générée par le ventricule gauche est grande, témoignant ainsi d'une augmentation de la post-charge ⁸⁴. Le volume d'éjection systolique diminue, ce qui fait que la pression au niveau de l'aorte devient plus faible que celle dans le ventricule, d'où l'augmentation du gradient de pression. Une diminution de perfusion cérébrale dans le cas d'une sténose aortique sévère peut causer une syncope d'effort. La tension

pariétale, tel que décrite par la loi de Laplace, augmente et le ventricule gauche compense par une hypertrophie concentrique (sarcomères organisés en parallèle). Cette dernière contribue à une perte d'élasticité du ventricule et à une diminution de sa compliance. Les pressions de remplissage en diastole augmentent, et une contraction de l'oreillette gauche sur un ventricule non compliant mène à une hypertrophie de l'oreillette gauche. La dysfonction diastolique du ventricule gauche cause ultimement une augmentation de la pression hydrostatique dans la circulation pulmonaire, d'où l'apparition de la surcharge et de la dyspnée.

L'angine peut être présente chez les patients avec une sténose aortique et elle peut être expliquée par une augmentation de la demande en oxygène due à l'hypertrophie du ventricule gauche et une diminution de la perfusion des artères coronaires due à l'augmentation de la pression diastolique dans le ventricule.

À long terme, les dommages myocardiques induisent la prolifération des fibroblastes et l'accumulation du collagène, ce qui diminue la contractilité du ventricule, d'où l'insuffisance cardiaque systolique ⁸⁵.

5.1.3 Évaluation de la sténose aortique et indications chirurgicales

L'échographie cardiaque avec Doppler permet d'évaluer la sévérité de la sténose aortique en mesurant la vitesse du jet, l'aire valvulaire (AVA) à l'aide de l'équation de continuité et le gradient maximal à l'aide de l'équation de Bernoulli ⁸⁶. Les critères échographiques de classification de la sténose aortique sont présentés au **Tableau 2**.

Tableau 2. Classification quantitative de la sévérité de la sténose aortique par échocardiographie ³¹

	SA légère	SA modérée	SA sévère
AVA (cm ²)	> 1.5	1-1.5	< 1.0
Gradient moyen (mmHg)	< 25	25-40	> 40

Vélocité maximale (m/s)	< 3	3-4	> 4
--------------------------------	-----	-----	-----

Indications chirurgicales

Selon les recommandations de l'*American Heart Association (AHA)* et du *American College of Cardiology (ACC)* 2014 ³⁴, la chirurgie est indiquée (Classe I) pour une sténose aortique **sévère** si:

- symptomatique cliniquement ou suite à l'épreuve d'effort
- asymptomatique avec une FEVG < 50%
- le patient a une indication pour une chirurgie cardiaque concomitante

5.2 Insuffisance aortique

5.2.1 Étiologies et pathophysiologie de l'insuffisance aortique

L'insuffisance aortique résulte soit d'une atteinte des feuillets valvulaires (primaire) ou d'une dilatation de la racine aortique ⁸⁷. Les causes principales d'une insuffisance aortique primaire incluent la bicuspidie aortique, l'endocardite infectieuse ou la maladie rhumatismale. La dilatation de la racine aortique cause une régurgitation en altérant la coaptation des feuillets et elle peut être due à un anévrisme de l'aorte, une dissection aortique, la syphilis ou à une maladie du tissu conjonctif telle que retrouvée dans le syndrome de Marfan ou d'Ehlers Danlos.

L'insuffisance aortique est caractérisée par le reflux du sang de l'aorte vers le ventricule gauche durant la diastole. Ce volume régurgitant s'ajoute au débit normal provenant de l'oreillette gauche vers le ventricule gauche, d'où l'augmentation de la pré-charge. Par le mécanisme de Frank-Starling, l'étirement des fibres induit une meilleure contractilité, ce qui augmentera le volume d'éjection ⁸⁴.

Dans l'insuffisance aortique aigue, l'augmentation rapide du volume télédiastolique induit une augmentation de la pression diastolique dans le ventricule gauche. Celle-ci est transmise à l'oreillette gauche et à la circulation pulmonaire, d'où l'apparition de l'œdème pulmonaire et de la dyspnée. Dans la régurgitation aortique chronique, le ventricule s'adapte à l'augmentation du volume télédiastolique en se dilatant. En effet, la surcharge volumique augmente la tension pariétale et, pour compenser, les sarcomères se répliquent en série induisant ainsi une hypertrophie excentrique. Celle-ci augmente la demande myocardique en oxygène. De plus, la régurgitation cause une diminution de la pression diastolique dans l'aorte et, par conséquent, une diminution de la perfusion coronarienne. Ces deux facteurs peuvent induire une ischémie myocardique, objectivée par des symptômes angineux.

À long terme, le remodelage ventriculaire induit une dysfonction systolique du ventricule qui n'est plus capable de générer un débit adéquat ⁸⁴.

5.2.2 Évaluation de l'insuffisance aortique et indications chirurgicales

Les critères de classification de l'insuffisance aortique selon les dernières recommandations de l'*American Society of Echocardiography (ASE)* ³¹ sont présentés au **Tableau 3**.

Tableau 3. Classification quantitative de la sévérité de l'insuffisance aortique (IA) chronique par échocardiographie ³¹

	IA légère	IA modérée	IA modérément sévère	IA sévère
SORE (cm²)	<0.10	0.10-0.19	0.20-0.29	≥0.30
Volume régurgitant (mL)	<30	30-44	45-59	≥60
Fraction régurgitante (%)	<30	30-39	40-49	≥50

Indications chirurgicales

Selon les recommandations de l'*American Heart Association (AHA)* et du *American College of Cardiology (ACC)* 2017⁵², la chirurgie est indiquée (Classe I) pour une régurgitation aortique si cette dernière est :

- Sévère, symptomatique sans considération pour la fraction d'éjection
- Sévère, asymptomatique avec une dysfonction systolique du ventricule gauche au repos (FEVG <50%) si aucune autre cause n'est identifiée
- Sévère chez des patients avec une autre indication de chirurgie cardiaque.

5.2.3 Réparation chirurgicale de l'insuffisance aortique

La réparation de la valve aortique est reconnue comme une alternative au remplacement valvulaire chez les patients avec une insuffisance aortique. Une meilleure compréhension de l'anatomie fonctionnelle de la valve aortique et de la pathophysiologie de l'insuffisance aortique a permis de développer et de raffiner les différentes techniques de réparation valvulaire.

L'insuffisance aortique peut résulter de trois différents mécanismes¹³⁵ :

- 1) une dilatation de l'un des composantes fonctionnelles de l'anneau aortique, qui comprend soit une dilatation de l'anneau aortique, soit un anévrisme de l'aorte ascendante supracoronarienne ou un anévrisme de la racine aortique;
- 2) un prolapsus d'un ou plusieurs cuspidés aortiques;
- 3) une restriction du feuillet aortique.

Un anévrisme de l'aorte ascendante cause une dilatation de la jonction sinotubulaire ce qui produit une insuffisance aortique avec un jet central. La réparation de ce type de pathologie consiste à remplacer l'aorte ascendante par une prothèse en Dacron suturée au niveau de la jonction sinotubulaire. Une annuloplastie sous commissurale peut être rajoutée pour améliorer la coaptation des feuillets¹³⁵⁻¹³⁷.

Un anévrisme de la racine aortique est fréquemment associé à une dilatation des jonctions sinotubulaire et ventriculo-aortique, ce qui produit également un jet central. La réparation

consiste en un remplacement de la racine aortique tout en épargnant la valve et comprend deux techniques, soit : le remodelage de la racine aortique avec une annuloplastie, décrit par Dr Magdi Yacoub¹³⁸, et la réimplantation de la racine aortique, décrite par Dr David Tyrone¹³⁹. La technique du remodelage consiste à remplacer les trois sinus aortiques à l'aide d'un greffon dont l'extrémité est en forme de trois languettes afin de recréer la configuration normale des sinus et de la jonction sinotubulaire. Cette technique permet de préserver la dynamique de la racine aortique et des mouvements des feuillets. Toutefois, le manque de la stabilisation de l'anneau était un facteur de risque pour une récurrence de l'insuffisance aortique; l'ajout de l'annuloplastie au remodelage a permis d'y remédier.

La deuxième technique, la réimplantation de la racine aortique, consiste à ancrer une prothèse en dacron proximale à la jonction ventriculo-aortique en dessous des commissures et feuillets, de manière à ce que toutes les composantes fonctionnelles de la valve aortique soient enveloppées par le greffon. Cette technique permet une meilleure stabilisation de l'anneau aortique. Toutefois, l'oblitération des sinus de Valsalva altère la dynamique de la racine et des feuillets aortique. Cette technique a donc été modifiée en créant des néo-sinus dans la prothèse, à l'image de la technique du remodelage. Les modifications apportées aux deux techniques ont permis de réduire les différences entre elles et d'offrir des résultats cliniques comparables dans la littérature, notamment la durabilité de la réparation¹³⁷.

Le prolapsus de cuspide est causé par un excès de la longueur de la marge libre. La réparation du prolapsus peut être faite par une plication ou une remise en suspension de la marge libre ou une résection triangulaire. La plication consiste à placer une suture au centre de la marge libre et l'ancrer dans la partie ventrale du feuillet de sorte à ce que ce feuillet soit à la même hauteur que les deux feuillets non-prolabés¹³⁵. Lorsqu'il y a des calcifications qui préviennent la plication centrale, une résection triangulaire peut être effectuée. La remise en suspension consiste à effectuer une suture continue sur toute la longueur de la marge libre et le raccourcissement de cette dernière est accomplie en mettant en tension les deux extrémités de la suture. La plication est fréquemment utilisée vu la simplicité de la technique et le faible risque de correction excessive du prolapsus. Toutefois, la remise en suspension peut être privilégiée dans certains cas telle que la présence de larges fenestrations¹⁴⁰.

Chapitre 6 – Le remplacement de la valve aortique

Le remplacement de la valve aortique peut être effectué par une chirurgie conventionnelle impliquant une sternotomie, par des techniques de chirurgie minimalement invasive ou par une procédure transcathéter (TAVI). Les types de prothèses incluent : une valve mécanique, une valve biologique, une autogreffe pulmonaire (procédure de Ross) ou, plus rarement, une homogreffe aortique.

Le choix de l'intervention ainsi que le type de prothèse reposent sur plusieurs facteurs considérés par l'équipe traitante (cardiologues et chirurgiens cardiaques) et devant être discutés avec le patient selon : l'âge, l'espérance de vie, les comorbidités, le risque chirurgical, l'anticoagulation et le risque de ré-intervention. Le choix du patient et son mode de vie doivent être pris en considération.

Dans le cadre de ce mémoire, nous allons introduire les types d'interventions pour une sténose aortique, notamment la chirurgie minimalement invasive et la procédure percutanée (TAVI).

6.1 Chirurgie minimalement invasive de la valve aortique

Le principe derrière la chirurgie minimalement invasive est de réduire le traumatisme opératoire en créant une petite incision et ainsi obtenir de meilleurs résultats pour le patient.

En 1993, Rao et Kumar avait performé le premier remplacement de la valve aortique par thoracotomie droite ⁸⁸. En 1996, Cosgrove et al. ont décrit la procédure de remplacement valvulaire aortique par ministernotomie ⁸⁹.

6.1.1 Techniques chirurgicales

La thoracotomie antérieure droite, ou la minithoracotomie, est effectuée par une incision de 5 à 7 cm dans le 2^{ème} ou 3^{ème} espace intercostal droit, sans résection costale ⁹⁰. Un écarteur

est mis en place et une canulation aortique est effectuée à l'aide d'une canule flexible. Une canule veineuse fémorale est placée par la technique de Seldinger et avancée vers l'oreillette droite sous guide de l'échocardiographie transoesophagienne ⁹¹. La pompe cardiopulmonaire est connectée et la cardioplégie antérograde est administrée dans la racine aortique ou dans les ostiums coronaires. Les potentiels candidats de la thoracotomie subissent un CT-scan sans contraste afin d'évaluer la relation anatomique entre les espaces intercostaux, l'aorte ascendante et la valve aortique. Les patients admissibles doivent rencontrer les critères suivants : 1) au niveau de l'artère pulmonaire principale, l'aorte ascendante est à droite (plus de la moitié est située à droite par rapport à la frontière sternale droite); (2) la distance de l'aorte ascendante au sternum ne dépasse pas 10 cm; (3) l'angle α (angle entre la ligne médiane de l'angle et l'inclinaison de l'aorte ascendante) doit être supérieur à 45 ° ⁹².

Plusieurs approches ont été décrites pour la ministernotomie, incluant des incisions en forme de T inversé, L ou J. Cette dernière est la plus utilisée et consiste en une hémisternotomie débutant du haut du sternum et terminant au troisième ou quatrième espace intercostal, ainsi qu'une incision intercostale à ce niveau.

Une autre approche minimalement invasive consistait en une incision parasternale, mais celle-ci a été abandonnée à cause de l'incidence élevée d'hernie pulmonaire ⁹³.

6.1.2 Résultats cliniques

Les approches chirurgicales minimalement invasives de remplacement de la valve aortique ont été comparées à l'approche conventionnelle par sternotomie dans plusieurs études rétrospectives et dans quelques essais cliniques, de qualité faible à modérée. Les avantages des approches minimalement invasive sur la sternotomie demeurent, toutefois, très controversés. Les différences de résultats relèvent de l'hétérogénéité de ces études qui peut être expliquée par plusieurs facteurs, notamment la complexité des techniques minimalement invasives, la variabilité procédurale entre les chirurgiens et les centres et la sélection non standardisée de patients.

Plusieurs études sur le remplacement de la valve aortique démontrent une mortalité postopératoire similaire entre la chirurgie minimalement invasive (CMI) et la sternotomie (ST). Une méta-analyse regroupant 18 études (6 essais cliniques et 12 études de cohorte avec un score de propension) n'a pas montré de différence de mortalité postopératoire entre CMI et ST (OR 0.70 [0.46–1.06]; $p = 0.09$)⁹⁴. Une autre méta-analyse par Phan et al. avait comparé les sous-groupes de CMI, soit ministernotomie (MS) et minithoracotomie (MT), à la ST: la mortalité sur 30 jours était comparable entre MS et ST (RR, 0.70 [0.45-1.09]; $p=0.11$), MT et ST (RR 0.82 [0.46-1.49]; $p=0.52$) et entre MS et MT (OR, 0.63 [0.18-2.17])⁹⁵.

Les techniques de CMI sont associées, selon de nombreuses études⁹⁶⁻⁹⁹, à une durée prolongée de circulation extra-corporelle (CEC) et de clampage aortique en raison de la complexité des gestes et la visibilité réduite du champ opératoire. La durée prolongée du clampage aortique est particulièrement préoccupante puisqu'elle constitue un facteur indépendant de mortalité et de morbidité postopératoire¹⁰⁰⁻¹⁰³.

La réduction du saignement et du besoin de la transfusion ont été décrits comme potentiels avantages de la CMI. La minithoracotomie est associée à une diminution significative des pertes sanguines comparativement à la sternotomie¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Toutefois, la ministernotomie ne semble pas avoir un avantage à la sternotomie en ce qui concerne le saignement et la transfusion sanguine. En effet, dans un essai clinique comparant ces deux techniques, Hancock et al. ont démontré que la ministernotomie ne réduit pas la transfusion sanguine après 7 jours postopératoire comparativement à la sternotomie (OR 1.0 [0.5-2.0])¹⁰⁷. De la même manière, l'étude Mini-Stern n'a pas trouvé de différence significative entre la ministernotomie et la sternotomie concernant les pertes sanguines ni le nombre de patient requérant une transfusion (OR 0.79 [0.45-1.40])¹⁰⁸. Ces résultats suggèrent possiblement que l'épargne du sternum est une étape clé dans la réduction du saignement.

La réduction du trauma tissulaire dans la minithoracotomie peut résulter en une réduction de la douleur postopératoire¹⁰⁹. Un essai clinique par Ahangar et al. a démontré que le score moyen de la douleur après 24, 48 et 72 heures post-extubation est inférieur dans le groupe minithoracotomie comparativement à la sternotomie (4.2 vs 5.4; $p<0.001$)¹¹⁰.

Deux méta-analyses qui incluent les deux techniques de CMI (MS et MT) ont démontré une réduction du séjour hospitalier comparativement à la sternotomie ^{94, 111}. Toutefois, les résultats sont différents quand les deux techniques sont analysées séparément. Comparativement à la sternotomie, une réduction significative de la durée du séjour hospitalier a été noté par Ahangar et al. dans le groupe minithoracotomie (8.0±1.4 jours vs. 6.9±1.0 jours; P=0.013). L'étude Mini-Stern démontre qu'il n'y a pas de différence significative entre ministernotomie et sternotomie concernant la durée du séjour hospitalier (HR 0.874 [0.668- 1.143]; p=0.325) ¹⁰⁸.

6.2 Implantation de la valve aortique par cathéter

Le remplacement chirurgical de la valve aortique est le traitement de choix pour la sténose aortique sévère et symptomatique. La prévalence de cette pathologie augmente avec l'âge et plusieurs patients ont des comorbidités significatives qui les rendent à haut risque chirurgical. Le remplacement de la valve aortique par cathéter, ou la procédure TAVI, a été effectuée pour la première fois en 2002 en France, par Dr Alain Cribier. Depuis, la procédure TAVI est devenue le traitement standard des patients inopérables. La procédure TAVI peut être également considérée chez les patients à risque intermédiaire et même à faible risque grâce aux deux études PARTNER, 2 et 3. que nous allons détailler ci-dessous.¹²¹⁻¹²²

6.2.1 Description de la procédure ¹¹²

La procédure TAVI peut se faire sous anesthésie générale ou avec une sédation consciente et ce, dépendamment du choix d'accès vasculaire. Plusieurs voies d'abord peuvent être empruntées, notamment la voie transfémorale, la voie transaortique, la voie transapicale, la voie transcarotidienne ou transaxillaire. L'approche transfémorale est utilisée dans la majorité des cas (>95% des patients) puisqu'elle est associée à une diminution de la durée procédurale et à une récupération rapide comparativement aux autres voies d'abord. De plus, les nouveaux dispositifs, ayant un moindre calibre que les originaux, ont facilité l'approche par voie fémorale tout en réduisant les complications vasculaires associées. Une évaluation préalable par tomographie axiale de l'aorte et des artères iliofémorales est nécessaire pour déterminer l'éligibilité du patient à l'approche transfémorale.

L'approche transaortique se fait, sous anesthésie générale, par ministernotomie ou thoracotomie latérale et consiste en une insertion directe du cathéter dans l'aorte ascendante. L'approche transapicale, transcarotidienne ou transaxillaire peuvent être utilisées chez les patients avec une maladie vasculaire périphérique sévère et une aorte ascendante très calcifiée. Elle consiste à ponctionner directement le ventricule gauche et d'implanter de façon antégrade le dispositif, via une thoracotomie antérolatérale.

Lorsque l'accès fémorale est faisable, une ponction de l'artère fémorale est performée et un cathéter guide est avancé à travers l'aorte jusqu'à la valve aortique. Le guide traverse la valve sténotique par l'orifice central; son bout présente une courbure afin de réduire le risque de trauma ventriculaire lors du déploiement de la valve. Lorsque la valve est très calcifiée, une dilatation par ballonnet peut être effectuée préalablement à l'installation de la prothèse. La position de la valve prothétique est évaluée avant son déploiement par fluoroscopie. La valve doit être positionnée environ 2 à 6 mm en dessous de l'anneau aortique, de sorte à éviter l'occlusion des artères coronaires et les fuites paravalvulaires.

Des suivis échocardiographiques sont nécessaires pour évaluer la fonction de la bioprothèse. Les patients ayant eu la procédure TAVI recevaient initialement une double thérapie antiplaquettaire pour une période de 3 à 6 mois, dépendamment du type de valve, et une aspirine à vie. Toutefois, des études récentes ont démontré que l'aspirine seule était associée à moins de risque de saignement majeur sans augmenter le risque thromboembolique.¹³⁰⁻¹³² Ceci a changé la pratique vers une monothérapie à base d'aspirine post-procédure de TAVI.

6.2.2 Indications

Selon les recommandations de l'*AHA/ACC 2017*⁵², la procédure TAVI est :

- Recommandée chez les patients avec une sténose aortique sévère et symptomatique, ayant un risque chirurgical prohibitif et une survie post-TAVI supérieur à 12 mois (Classe I, A);

- Recommandée, autant que la chirurgie, chez les patients avec une sténose aortique sévère et symptomatique, ayant un haut risque chirurgical, dépendamment du risque procédural, des valeurs et des préférences de chaque patient (Classe I, A);
- Raisonnable comme alternative à la chirurgie chez les patients avec une sténose aortique sévère et symptomatique, ayant un risque chirurgical intermédiaire, dépendamment du risque procédural, des valeurs et des préférences de chaque patient (Classe IIa, B-R).

La procédure TAVI a été récemment approuvée par la FDA pour les patients à faible risque.

6.2.3 Résultats cliniques

La première implantation de la valve aortique par cathéter en 2002 a confirmé la faisabilité de la procédure qui a connu, par la suite, une expansion importante dans le traitement de la sténose aortique sévère chez les patients inopérables. Avec l'amélioration des dispositifs, le taux de succès procédural a dépassé 95% selon des registres observationnels ^{113,114}.

L'étude PARTNER a été le premier essai clinique randomisé multicentrique comparant la procédure TAVI au remplacement chirurgical standard chez les patients à haut risque. Cette étude était composée de deux parties : PARTNER A où 358 patients inopérables ont été randomisés soit pour le traitement médical, soit pour la procédure TAVI ¹¹⁵. PARTNER B a comparé la procédure TAVI au remplacement chirurgical de la valve aortique chez 699 patients à haut risque ¹¹⁶. Les résultats ont démontré 1) la supériorité de la procédure TAVI au traitement médical, avec une augmentation de la survie de 20% sur un an; 2) la non-infériorité de la procédure TAVI comparativement à la chirurgie avec un taux de mortalité similaire après un an (24.2% et 26.8% respectivement; $p=0.44$). Les résultats étaient similaires après 2, 3 et 5 ans ¹¹⁷⁻¹²⁰.

Après ces résultats prometteurs, l'étude PARTNER 2 a comparé la procédure TAVI (76% avec accès transfémoral et 24% avec accès transthoracique) à la chirurgie chez 2032 patients avec une sténose aortique sévère et un risque chirurgical intermédiaire ¹²¹. Sur 2 ans, la procédure TAVI avait un taux de mortalité et d'AVC similaire à la chirurgie ($p= 0.001$).

Toutefois, l'approche tansfémorale avait un taux de mortalité et d'AVC inférieur à la chirurgie (HR 0.79 [0.62-1.00]; p=0.05). La procédure TAVI était associée à moins d'insuffisance rénale aigue, moins de saignement et moins de fibrillation auriculaire. La chirurgie, de sa part, était associée à moins de fuites paravalvulaires.

L'étude PARTNER 3, récemment publiée, a randomisé 1000 patients avec une sténose aortique sévère et ayant un faible risque chirurgical soit dans le groupe TAVI, soit dans le groupe de remplacement chirurgicale de la valve aortique ¹²². L'objectif primaire de l'étude était un composite de mortalité, AVC ou ré-hospitalisation après un an. Les résultats ont démontré que le TAVI était associé à un plus faible taux de mortalité, AVC et ré-hospitalisation que la chirurgie, après un an (HR 0.54 [0.37-0.79]; p= 0.001). Sur 30 jours, la procédure TAVI était associée à une plus faible incidence d'AVC et de fibrillation auriculaire et à un plus court séjour hospitalier que la chirurgie. Il n'y avait pas de différence entre les groupes quant aux complications vasculaires majeures, fuites paravalvulaires et installation de pacemaker permanent.

L'expansion de l'usage de la procédure TAVI chez les patients jeunes et à faible risque impose une évaluation de la durabilité des prothèses. Les valves aortiques transcathéter se dégèrent de la même manière que les bioprothèses utilisées en chirurgie ¹²³, mais les manipulations que subissent les valves transcathéter durant la préparation et l'installation peuvent réduire la durabilité de ces prothèses ¹²⁴. Toutefois, quelques registres nationaux ont rapporté un taux faible de dégénérescence de la prothèse à long terme : Le registre FRANCE-2 a reporté une incidence de dégénérescence sévère à modérée et sévère de 13.3% et 2.5% respectivement, après 5 ans post-procédure TAVI ¹²⁵. Dans le registre UK TAVI, Blackman et al. ont rapporté une incidence de dégénérescence modérée et sévère de 8.7% et 0.4% respectivement, après 10 ans ¹²⁶. Une Analyse de l'étude NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention trial) a démontré que la procédure TAVI était associée à un plus faible taux de dégénérescence après 6 ans que la chirurgie (4.8% vs 24% respectivement, p <0.001), mais il n'y avait pas de différence entre les groupes quant à la dysfonction des prothèses ¹²⁷.

SECTION III

Chapitre 7 – Présentation des articles

Le premier article, « *MitraClip vs Surgery in Patients with Ischemic Mitral Regurgitation: A Propensity Score Analysis* », a été soumis en juillet 2020 au *Canadian Journal of Cardiology*.

Le deuxième article, « *Aortic valve replacement: comparison of mini-sternotomy, mini-thoracotomy and sternotomy* », a été soumis en juillet 2020 au *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.

MitraClip vs Surgery in Patients with Ischemic Mitral Regurgitation: A Propensity Score Analysis

Nidal El Yamani, MD^a, Anita W. Asgar, MD, MSc^b, Ismail Bouhout, MD, MSc^c,

Nathan Messas, MD^b, Denis Bouchard, MD, PhD^{c,*}

^a Faculty of Medicine, *Université de Montréal*, Montreal, Canada.

^b Department of Interventional Cardiology, Montreal Heart Institute, Montreal, Canada.

^c Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, Montreal, Canada.

Short title: MitraClip vs Surgery in Ischemic Mitral Regurgitation

Funding: The Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQS)

Disclosures:

Dr Asgar is a proctor and Advisory board member for Abbott.

The other authors have no conflicts.

*Corresponding author: Dr. Denis Bouchard, Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart

Institute, 5000 Belanger Street, Montreal, Qc, Canada H1T 1C8

Tel: 514-376-3330

Fax: 514-376-1355

E-mail: denis.bouchard@icm-mhi.org

Abstract

The aim of this study is to compare 30 days and 3-years outcomes of mitral valve (MV) surgery and transcatheter procedure MitraClip in patients with ischemic mitral regurgitation (MR).

Between 2003 and 2015, 259 patients had ischemic MR: 84 (32%) received MitraClip transcatheter therapy (2010-2015), while 175 (68%) received MV surgery, either by repair (71%) or replacement (2003-2015).

MitraClip cohort was older with higher prevalence of AF, renal failure, previous PCI and CABG and had more cardiac devices. An adjusted propensity score analysis and a propensity score match were used to adjust for baseline characteristics differences.

With two propensity score analysis, MitraClip had lower in-hospital and 3-year mortality than surgery, (OR 0.04 [0.005-0.37]) and (OR 0.47 [0.23-0.96]) respectively. MitraClip was associated with lower acute kidney injury (OR 0.17 [0.002-0.19]), lower transfusion rates (OR 0.03 [0.009-0.13]), and a shorter hospital length of stay (4.60 ± 2.60 vs 9.50 ± 5.50 days; $p < 0.001$). Both analysis showed that recurrence of MR > 2 was higher in MitraClip cohort (HR 7.85 [1.02-60.43]), after 3 years of follow up.

In this retrospective cohort study of ischemic MR, treatment with MitraClip was associated with lower in-hospital and 3-year mortality, lower postoperative complications and a shorter hospital length of stay than conventional mitral valve surgery. At 3 years, there was a higher recurrence of MR > 2 in the MitraClip group but this was not associated with worse NYHA class or hospitalization for heart failure.

Keywords: Mitral valve, MitraClip, cardiac surgery, annuloplasty.

Introduction

Ischemic mitral regurgitation (IMR), a form of secondary mitral regurgitation, results from left ventricular remodeling after myocardial infarction leading to apical and lateral papillary muscle displacement, leaflet tethering, dilation of mitral annulus and reduced closing forces. These pathological changes result in regurgitation of a structurally normal mitral valve (MV).¹

Ischemic MR is associated with a poor prognosis in patients with systolic heart failure (HF) despite optimal guideline directed medical therapy (GDMT) with mortality rates of up to 46% at 2 years.²⁻⁵

The 2017 ACC/AHA valvular heart disease guidelines recommend MV surgery for patients undergoing a concomitant procedure like CABG and AVR (Class IIa, LOE: C).⁶ The current recommendation for mitral valve surgery in ischemic MR in patients with severe symptomatic ischemic MR despite optimal medical treatment for HF is IIb, LOE: B).⁶ Given the uncertain risk-benefit ratio in patients with ischemic MR, isolated MV surgery is uncommon and most HF patients with ischemic MR are not referred for surgery.^{7,8}

The MitraClip device is a transcatheter technology that imitates the surgical edge-to-edge repair technique and is recommended for high risk patients with degenerative MR and has been widely used for ischemic MR.⁹ The recently published COAPT trial² of secondary MR demonstrated that MitraClip therapy when associated with maximal GDMT was better than GDMT alone in reducing mortality (HR 0.62 [0.46- 0.82]; p <0.001) and HF hospitalization at 24 months. Only a few other retrospective studies have compared surgical and percutaneous repair of secondary MR. Therefore, evidence supporting the relative merit of MitraClip versus standard surgery in patients with Ischemic MR is lacking.

In this single-center retrospective study, we sought to compare postoperative and 3-year clinical outcomes of MV surgery and MitraClip therapy in patients with IMR using a propensity score analysis.

Methods

This is a single center retrospective comparison of patients undergoing surgical or transcatheter intervention (MitraClip) for ischemic MR at the Montreal Heart Institute, using a propensity score matched and adjusted outcome analysis.

The study population consisted of two cohorts of patients treated at the Montreal Heart Institute (MHI):

- 1) Surgical cohort: patients with ischemic MR treated with surgical mitral valve repair or replacement between 2003 and 2015,
- 2) Transcatheter intervention cohort: Patients with ischemic MR who underwent transcatheter mitral repair using the MitraClip device between 2010 and 2015.

Ischemic MR was defined in both cohorts as MR >2 with a history of coronary artery disease (CAD).

Exclusion criteria included:

- urgent or emergent procedure,
- acute ischemic MR induced by a ruptured papillary muscle,
- previous mitral valve repair,
- concomitant procedures other than CABG (for surgery group),
- intervention for primary MR.

Interventions

Surgical interventions included MV repair, performed using an undersized annuloplasty ring (Ring types included: ETlogix, Carpentier-Edwards Physio, Carbomedics Annuloflo) and

chordal-sparing MV replacement. All surgical interventions were performed via median sternotomy.

MitraClip procedure was performed as previously described¹⁰ under general anesthesia using trans-esophageal echo (TEE) and fluoroscopic guidance. Procedural success was defined as a successful clip implantation with a residual MR ≤ 2 .

Study endpoints

The primary endpoint of the study was all-cause mortality at 30-day and 3 years in both cohorts.

Secondary endpoints included the incidence of postoperative complications (defined according to MVARC endpoint definitions):¹¹

- acute kidney injury,
- new onset atrial fibrillation,
- stroke,
- transfusion,
- myocardial infarction
- reoperation,
- hospital length of stay.

Secondary endpoints at 3 years included:

- freedom from functional class NYHA \geq III (assessed by the treating clinician; found in the last follow-up note)
- recurrence of MR > 2 (assessed by using the last echocardiography available)

- readmission for heart failure at 3 year follow up (only re-hospitalization in MHI were tracked)

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means \pm standard deviation or median [range] when skewed. Means were compared using Student's T-test or non-parametric Mann-Whitney U-test as appropriate. Categorical variables were expressed as frequencies (%) and compared using Chi-squared or Fisher's Exact test as appropriate. Survival and the incidence of late adverse events curves were obtained using the Kaplan-Meier method. Survival and late outcomes were compared between groups by means of the Log rank test or Breslow's test, as appropriate.

A propensity score predicting the treatment group was performed using the following variables: preoperative ejection fraction, renal function, age, sex, NYHA functional class, hypertension, dyslipidemia, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, atrial fibrillation ischemic heart disease, pacemaker, preoperative beta-blockers, preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors, left ventricle dimensions, tricuspid regurgitation and pulmonary artery systolic pressure. This propensity score was then used to perform two different analysis.

Adjusted propensity score analysis (Analysis 1): In the overall population, a logistic regression and a cox regression were performed according to a multivariable analysis, with the propensity score as an independent variable and the treatment group as a dependent variable, to estimate the risk of major postoperative complications and long-term outcomes according to the patient's group.

Propensity score match (Analysis 2): the propensity score was used to match the MitraClip patients with the mitral valve surgery group (1:1). Patients were matched using the nearest neighbour method without replacement and a caliper width equal to 0.2. The mean distance in the estimated propensity scores was $1.6 \pm 3.3\%$.

All the statistical tests were two-sided and p values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results

Between 2003 and 2015, 259 patients had Ischemic MR according to the definition above: 84 (32%) received MitraClip transcatheter therapy (2010-2015), while 175 (68%) received MV surgery, either by repair (71%) or replacement (2003-2015). 87% of surgery patients had concomitant CABG.

Unmatched baseline characteristics are listed in Table 1. MitraClip patients were older with a mean age of 74 vs 66 years ($p < 0.001$). The majority of patients were males in both cohorts with a higher rate in MitraClip group (85% vs 62%; $p < 0.001$). There was no statistical difference between the groups in the prevalence of CAD ($p = 0.079$). The mean LVEF was similar between the groups (35% in MitraClip vs 37% in surgery; $p = 0.253$). There was no difference between the cohorts in the MR severity (MR= 3+: MitraClip 63% vs 66%; MR= 4+: 36 % vs 33%; $p = 0.680$). MitraClip group had significantly higher prevalence of AF (60% vs 29%), renal failure (60% vs 32%), previous PCI (51 % vs 21%), previous CABG (60% vs 11%). The MitraClip group had also significantly more cardiac devices: pacemaker (35 % vs 5%), Automatic Implantable Cardioverter Defibrillator (AICD) (33% vs 5%) and Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) (20% vs 0%). Medical therapy was more prevalent in MitraClip cohort: Beta blockers (95% vs 65%), diuretics (94% vs 66%), angiotensin-receptor blockers (21% vs 11%) and aldosterone antagonists (56% vs 14%). Left ventricular diameters were larger in MitraClip group: LVEDD (63 vs 59 mm) and LVESD (52 vs 45 mm). Finally, tricuspid regurgitation was more severe in MitraClip: 3+ (18% vs 5 %), 4+ (8 % vs 1%) with a median PASP of 50 mmHg (vs 43 mmHg).

For the second analysis, we used a propensity score match as described above. 35 surgical patients were matched to 35 MitraClip patients and their baseline characteristics are listed in Table 2.

Despite the match, MitraClip cohort had significantly more previous PCI (51% vs 14%), previous CABG (63% vs 17%), CRT (14% vs 0%), and was more on aldosterone antagonists (57% vs 11%). Surgery group had more recent myocardial infarction (26% vs 6%). The other characteristics were similar between the groups.

Early postoperative outcomes

Analysis 1: Adjusted propensity score analysis

Early postoperative outcomes are presented in Table 3. Procedural success in MitraClip, as defined previously, was 95%. The propensity score adjusted outcome analysis showed that MitraClip had a lower 30-day mortality (OR 0.04 [0.005-0.37] p=0.004). MitraClip was associated with lower acute kidney injury (OR 0.17 [0.002-0.19]; p= 0.001), lower transfusion rates (OR 0.03 [0.009-0.13]; p=0.000), and a shorter hospital length of stay (4.60 ± 2.60 vs 9.50 ± 5.50 days; p <0.001). There were no differences between the groups in new onset AF, stroke, myocardial infarct or reoperation.

Analysis 2: Propensity score match

Early matched postoperative outcomes are presented in Table 4. Similarly, MitraClip had lower 30-day mortality (p=0.003), lower acute kidney injury (p<0.0001), lower transfusion rates (p<0.0001) and shorter hospital length of stay (4.77 ± 3.17 vs 10.71 ± 9.33 days; p<0.001). In

this analysis, MitraClip group had no new onset AF (p=0.006). There were no differences between the groups in stroke, myocardial infarct or reoperation.

Follow up

Analysis 1: Adjusted propensity score analysis

Follow up adjusted outcomes are presented in Table 5. After 3 years of follow up, MitraClip cohort had a better survival in the adjusted analysis (HR 0.47 [0.23-0.96] p=0.039) (Figure 1). Recurrence of MR> 2 was significantly higher in the MitraClip group (HR 7.85 [1.02-60.43]; p= 0.048). There were no differences between the groups in freedom from NYHA \geq III or readmission for congestive HF (Figure 2-3).

Analysis 2: Propensity score match

Follow up matched outcomes are presented in Table 6. Similarly to *Analysis 1*, MitraClip had lower 3 year mortality (p=0.015) (Figure 4). Recurrence of MR>2 was higher in MitraClip cohort (20% vs 3%; p=0.007) (Figure 5). There was no difference between the groups in NYHA class or readmission for CHF (Figure 6-7).

Discussion

This single center comparison of clinical outcomes in patients with ischemic MR undergoing MV surgery or MitraClip therapy found the following: MitraClip patients were sicker with more important comorbidities, mortality was statistically significantly lower in the MitraClip group, and there was higher MR recurrence in the MitraClip group but no differences in heart failure symptoms.

In the present study, MitraClip patients were significantly sicker than surgery patients. Briefly, MitraClip cohort had older patients with higher prevalence of AF, renal failure, previous PCI and CABG. They also had more cardiac devices and they were on important medical therapy. These differences in baseline characteristics were expected as high risk patients are referred for MitraClip. Indeed, operative mortality is high in ischemic MR patients with rates ranging from 8.8% to 21%¹² and to date, surgical reduction of secondary MR has not been shown to reduce mortality in such patients.¹³ MitraClip is a less invasive procedure and was proven to be safe in EVEREST I.¹⁰ It has since been extensively used in Europe for primary and secondary MR in high risk patients, showing promising short-term results in numerous registries.¹⁴⁻¹⁶ In this study, clip implantation with a residual MR ≤ 2 was achieved in 95% with a 30-day mortality rate of 2.4%; similar rates were observed in COAPT trial,² confirming the feasibility and the acute safety of this procedure.

In the present study, with two propensity score analysis, MitraClip had lower in-hospital (0.04 [0.005-0.37]) and 3 years of follow up (0.47 [0.23-0.96]) mortality than surgery. Wu et al. showed in a retrospective study of patients with significant MR and LV dysfunction that MV annuloplasty was not associated with a survival benefit over medical treatment.¹³ In contrast, COAPT trial demonstrated that, in selected patients, MitraClip had significantly lower mortality

rate than optimal medical treatment within 24 months (29% vs 46%; $p < 0.001$).² The EVEREST II trial compared MitraClip to surgery in 279 relatively low risk patients.¹⁷ At 4-years of follow up, mortality rates were similar between the two groups (17.4% for MitraClip vs 17.8% for surgery) and MR 3-4 was present in 21.7% vs 24.7%, respectively with no difference in NYHA functional class.¹⁸ However, 73% of this trial's patients had degenerative MR, any clear conclusion regarding secondary MR cannot be made.

In this study, higher recurrence of MR >2 after 3 years was noted in the MitraClip cohort compared to surgery (20% vs 3%; $p = 0.007$). Taramasso et al. compared in a retrospective study MitraClip vs surgery in 143 patients with functional MR: despite differences in baseline characteristics, with MitraClip patients being older with lower LVEF and more comorbidities, MitraClip had lower in-hospital mortality with no differences in survival at 1 year of follow up. Residual MR 3-4 at discharge was higher in MitraClip cohort (9.6% vs 0%) and recurrence of MR 3-4 was also higher in MitraClip group at 1 year of follow up.¹⁹ De Bonis et al. showed in 143 patients with functional MR who had an initial optimal result (residual MR $\leq 1+$ at discharge) after MitraClip or surgical edge-to-edge repair that the percutaneous therapy was a predictor of recurrence of MR $\geq 2+$ after 4-years.²⁰ This might suggest that annuloplasty provides more durable results than edge-to-edge repair techniques (transcatheter or by surgery). However, CTSN trial showed that, even with the downsized annuloplasty ring, recurrence of MR was still a problem (14% for MR $\geq 3+$ and 58.8% for MR $\geq 2+$, at 2 years).²¹ In contrast, COAPT trial's MitraClip group had a durable reduction of MR over 2 years (0.9% for MR $\geq 3+$ and 22.8% for MR $\geq 2+$).² In our study, 27% of the surgical patients had MV replacement, which may explain this conflicting result as this procedure is associated with durable outcomes compared to annuloplasty.²¹

Recurrence of higher MR after surgical or percutaneous repair was reported to be associated with continued LV remodeling and poor prognosis²²⁻²⁵ Despite these results, in our study there were no differences in NYHA functional class or readmission for HF between MitraClip and surgical cohorts.

This study has several limitations. It is a single center, retrospective study with inherent selection bias resulting in two very different patient groups. As a result, two different propensity score analysis were performed to understand differences in outcomes. The echocardiographic parameters were gathered from standard clinical echocardiographic follow-up without core lab adjudication and heart failure admission data was only available for those patients hospitalized at our center.

Conclusions

In this retrospective cohort study of ischemic MR, treatment with MitraClip was associated with lower in-hospital and long-term mortality, lower postoperative complications and a shorter hospital length of stay than conventional MV surgery. At three years, there was a higher recurrence of MR > 2 in the MitraClip group but this was not associated with worse NYHA class or increased hospitalizations for heart failure.

References

1. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1231-1248.
2. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Graybum PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-2318.
3. Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M, Faggiano P, Ferri L, Calabrese A, Vizzardi E, Alfieri O, Margonato A. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2009;11:581-587.
4. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, Reggiani L, Zanasi V, Leuzzi C, Ricci C, Piovaccari G, Branzi A, Modena MG. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail* 2010;12:382–388.
5. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, Simioniuc A, Gullace M, Ghio S, Enriquez-Sarano M, Temporelli PL. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:1675–1680.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017

AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e1159-e1195.

7. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, D taint D, Vanoverschelde JL, Butchard EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358-1365.
8. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:185-6.
9. Arsalan M, Squiers JJ, DiMaio JM, Mack MJ. Catheter-based or surgical repair of the highest risk secondary mitral regurgitation patients. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:278-283.
10. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D; EVEREST Investigators. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-694.
11. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Genereux P, Vranckx P, Mehran R, Kuck KH, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS; Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical Trial Design Principles and

Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:308-321.

12. De Bonis M, Taramasso M, Lapenna E, Denti P, La Canna G, Buzzatti N, Pappalardo F, Di Giannuario G, Cioni M, Giacomini A, Alfieri O. MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: mid-term results of a single-centre experience†. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:255-262.
13. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381-387.
14. Schillinger W, Hunlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U, Butter C, Bekerredjian R, Plicht B, Sievert H, Schofer J, Senges J, Meinertz T, Hasenfuß G. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRAnscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention* 2013;9:84–90.
15. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner HJ, Etori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C; Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the ERPotESoC. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-

- year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:875-884.
16. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1052–1061.
 17. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; for the EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395–1406.
 18. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Herrmiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T; EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:317–328.
 19. Taramasso M, Denti P, Buzzatti N, De Bonis M, La Canna G, Colombo A, Alfieri O, Maisano F. Mitraclip therapy and surgical mitral repair in patients with moderate to severe left ventricular failure causing functional mitral regurgitation: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:920–926.
 20. De Bonis M, Lapenna E, Buzzatti N, La Canna G, Denti P, Pappalardo F, Schiavi D, Pozzoli A, Cioni M, Di Giannuario G, Alfieri O. Optimal results immediately after

MitraClip therapy or surgical edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: are they really stable at 4 years? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:488-494.

21. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, Hung JW, Voisine P, Dagenais F, Gillinov AM, Thourani V, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Demers P, Alturi P, Rose EA, O'Sullivan K, Williams DL, Bagiella E, Michler RE, Weisel RD, Miller MA, Geller NL, Taddei-Peters WC, Smith PK, Moquete E, Overbey JR, Kron IL, O'Gara PT, Acker MA; CTSM. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016;374:344-353.
22. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, Levine RA. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation* 2004;110:II185–II190.
23. De Bonis M, Lapenna E, Verzini A, La Canna G, Grimaldi A, Torracca L, Maisano F, Alfieri O. Recurrence of mitral regurgitation parallels the absence of left ventricular reverse remodeling after mitral repair in advanced dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2008;85:932–939.
24. Crabtree TD, Bailey MS, Moon MR, Munfakh N, Pasque MK, Lawton JS, Moazami N, Aubuchon KA, Al-Dadah AS, Damiano RJ Jr. Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1537–1542.
25. Toggweiler S, Zuber M, Surder D, Biaggi P, Gstrein C, Moccetti T, Pasotti E3, Gaemperli O5, Faletra F3, Petrova-Slater I3, Grünenfelder J4, Jamshidi P1, Corti R4, Pedrazzini G3, Lüscher TF5, Erne P2. et al. Two-year outcomes after percutaneous mitral

valve repair with the MitraClip system: durability of the procedure and predictors of outcome. *Open Heart* 2014;1:e000056.

Table 1: Unmatched baseline characteristics

	Overall n (%)	MitraClip n (%)	MV surgery n (%)	p value	
Total, n	259 (100)	84 (32)	175 (68)		
Age, y	68.56 ± 9.17	73.62 ± 7.98	66.14 ± 8.72	0.000	
Male	180 (69.5)	71(84.5)	109 (62.3)	0.000	
BMI	26.81 ± 5.05	26.34 ± 4.94	27.03 ± 5.10	0.302	
NYHA				0.072	
	I	0 (0.0)	3 (1.7)		
	II	38 (14.7)	7 (8.3)	31 (17.7)	
	III	138 (53.3)	50 (59.5)	88 (50.3)	
	IV	68 (26.3)	27 (32.1)	41 (23.4)	
Coronary Artery Disease (CAD)	209 (80.7)	73 (86.9)	136 (77.7)	0.079	
Atrial Fibrillation	101 (39.0)	50 (59.5)	51 (29.1)	0.000	
Hypertension	187 (72.2)	58 (69.0)	129 (73.7)	0.433	
Diabetes	90 (34.7)	35 (41.7)	55 (31.4)	0.105	
Dyslipidemia	252 (97.3)	78 (92.9)	174 (99.4)	0.005	
Renal failure	106 (40.9)	50 (59.5)	56 (32.0)	0.000	
COPD	64 (24.7)	17 (20.2)	47 (26.9)	0.248	
Recent myocardial infarction	62 (23.9)	2 (2.4)	60 (34.3)	0.000	
Previous PCI	79 (30.5)	43 (51.2)	36 (20.6)	0.000	
Previous CABG	69 (26.6)	50 (59.5)	19 (10.9)	0.000	
Pacemaker	38 (14.7)	29 (34.5)	9 (5.1)	0.000	
Automatic implantable cardioverter defibrillator (AICD)	37 (14.3)	28 (33.3)	9 (5.1)	0.000	
Cardiac Resynchronization Therapy (CRT)	17 (6.6)	17 (20.2)	0 (0.0)	0.000	
Left Ventricular Ejection Fraction (%)	36.00 ± 12.38	34.70 ± 11.88	36.61 ± 12.60	0.253	
Medical Therapy					
	Beta Blockers	193 (74.5)	80 (95.2)	113 (64.6)	0.000
	ACE Inhibitors	106 (40.9)	42 (50.0)	64 (36.6)	0.343
	Diuretics	194 (74.9)	79 (94.0)	115 (65.7)	0.002
	Angiotensin-Receptor Blockers	37 (14.3)	18 (21.4)	19 (10.9)	0.090
	Aldosterone Antagonists	72 (27.8)	47 (56.0)	25 (14.3)	0.000
	Mitral Regurgitation Severity			0.680	
	3+	168 (64.9)	53 (63.1)	115 (65.5)	
	4+	88 (34.0)	30 (35.7)	58 (33.1)	

LVEDD	59.00 [53.50-66.00]	63.33 [54.50-70.00]	59.00 [53.00-64.00]	0.001
LVESD	47.12 ± 11.47	51.77 ± 12.13	44.56 ± 10.27	0.000
Tricuspid regurgitation				0.000
2+	61 (23.6)	31 (36.9)	30 (17.1)	
3+	23 (8.9)	15 (17.9)	8 (4.6)	
4+	9 (3.5)	7 (8.3)	2 (1.1)	
PASP	45.00 [36.00-55.00]	50.00 [38.00-61.00]	43.00 [35.25-52.75]	0.005

Table 2: Matched baseline characteristics

	Overall n (%)	MitraClip n (%)	MV surgery n (%)	p value
Total, n	70 (100)	35 (50)	35 (50)	
Age, y	71.51 ± 7.16	70.94 ± 7.10	72.09 ± 7.28	0.254
Male	50 (71.4)	25 (71.4)	25 (71.4)	1.000
BMI	27.00 ± 5.85	27.06 ± 6.17	26.95 ± 5.60	0.470
NYHA				0.551
II	9 (12.9)	6 (17.1)	3 (8.6)	
III	47 (67.1)	22 (62.9)	25 (71.4)	
IV	14 (20.0)	7 (20.0)	7 (20.0)	
Ischemic Heart Disease	58 (82.9)	29 (82.9)	29 (82.9)	1.000
Atrial Fibrillation	28 (40.0)	14 (40.0)	14 (40.0)	1.000
Hypertension	51 (72.9)	26 (74.3)	25 (71.4)	0.788
Diabetes	24 (34.3)	12 (34.3)	12 (34.3)	1.000
Dyslipidemia	68 (97.1)	34 (97.1)	34 (97.1)	1.000
Renal failure	29 (41.4)	15 (46.9)	14 (40.0)	0.808
COPD	17 (24.3)	10 (28.6)	7 (20.0)	0.403
Recent myocardial infarction	11 (15.7)	2 (5.7)	9 (25.7)	0.022
Previous PCI	23 (32.9)	18 (51.4)	5 (14.3)	0.001
Previous CABG	28 (40.0)	22 (62.9)	6 (17.1)	0.000
Pacemaker	9 (12.9)	4 (11.4)	5 (14.3)	0.721
AICD	13 (18.6)	6 (17.1)	7 (20.0)	0.759
Cardiac Resynchronization Therapy (CRT)	5 (7.1)	5 (14.3)	0 (0.0)	0.020
Left Ventricular Ejection Fraction (%)				0.431
55-50	6 (8.6)	2 (5.7)	4 (11.4)	
49-30	25 (35.7)	14 (40.0)	11 (31.4)	
<30	13 (18.6)	7 (20.0)	6 (17.1)	
Medical Therapy				
Beta Blockers	66 (94.3)	33 (94.3)	33 (94.3)	1.000

ACE Inhibitors	30 (42.9)	15 (42.9)	15 (42.9)	1.000
Diuretics	53 (75.7)	31 (88.6)	22 (62.9)	0.280
Angiotensin-Receptor Blockers	9 (12.9)	6 (17.1)	3 (8.6)	0.469
Aldosterone Antagonists	24 (34.3)	20 (57.1)	4 (11.4)	0.001
Mitral Regurgitation Severity				0.626
3+	42 (60.0)	22 (62.9)	20 (57.1)	
4+	28 (40.0)	13 (37.1)	15 (42.9)	
LVEDD	60.16 ± 7.41	59.80 ± 7.63	60.51 ± 7.28	0.345
LVESD	48.07 ± 9.49	48.03 ± 10.13	48.11 ± 8.97	0.485
Tricuspid regurgitation				0.136
2+	19 (27.1)	13 (37.1)	6 (17.1)	
3+	7 (10.1)	3 (8.6)	4 (11.4)	
Pre- PASP, mmHg	48.44± 14.71	48.29 ± 13.58	48.60 ± 15.95	0.465

Table 3: Early adjusted postoperative outcomes

Adjusted risk (MitraClip vs Surgery)		
Complications	OR [95% CI]	p-value
30-day mortality	0.04 [0.005-0.37]	0.004
Acute kidney injury	0.17 [0.002-0.19]	0.001
Transfusion	0.03 [0.009-0.13]	0.000
Atrial fibrillation	1	-
Stroke	0.13 [0.007-2.24]	0.160
Myocardial infarct	1	-
Re-operation	1.41 [0.11-18.10]	0.791

Table 4: Early matched postoperative outcomes

Complications	Matched cohorts		
	MitraClip N= 35	Surgery N= 35	p -value
30-day mortality	0 (0)	8 (23)	0.003
Acute kidney injury	1 (2.9)	14 (40)	0.000
Transfusion	2 (5.7)	28 (80)	0.000
Atrial fibrillation	0 (0)	7 (20)	0.006
Stroke	0 (0)	2 (5.7)	0.157
Myocardial infarct	0 (0)	1 (2.9)	0.321
Re-operation	1 (2.9)	2 (5.7)	0.555

Table 5: Follow up adjusted outcomes

Adjusted risk (MitraClip vs Surgery)		
3 years of follow-up	HR [95% CI]	p-value
Mortality	0.47 [0.23-0.96]	0.039
MR >2	7.85 [1.02- 60.43]	0.048
NYHA III-IV	1.04 [0.53- 2.05]	0.915
Readmission for CHF	1.06 [0.16-6.89]	0.954

Table 6: Follow up matched outcomes

3 years of follow-up	Matched cohorts		p -value
	MitraClip <i>n</i> (%)	Surgery <i>n</i> (%)	
Mortality	6 (17)	19 (54)	0.015
MR >2	7 (20)	1 (3)	0.007
NYHA III-IV	13 (37)	14 (40)	0.958
Readmission for CHF	2 (6)	2 (6)	0.755

Figure Legends

Figure 1. Adjusted Kaplan-Meier survival curves for MitraClip and surgery cohorts

Figure 2. Adjusted curves for freedom from NYHA \geq III

Figure 3. Adjusted curves for freedom from congestive HF

Figure 4. Matched survival curves for MitraClip and surgery cohorts

Figure 5. Matched curves for freedom from MR > 2

Figure 6. Matched curves for freedom from NYHA \geq III

Figure 7. Matched curves for freedom from congestive HF

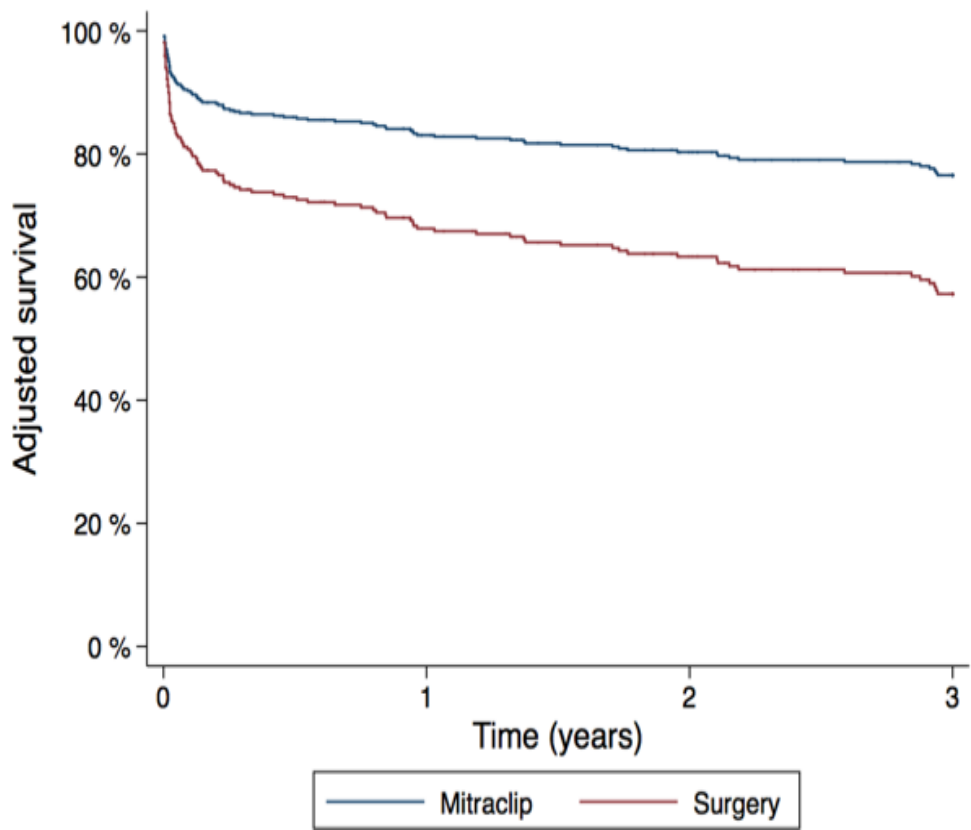


Figure 1. Adjusted Kaplan-Meier survival curves for MitraClip and surgery cohorts

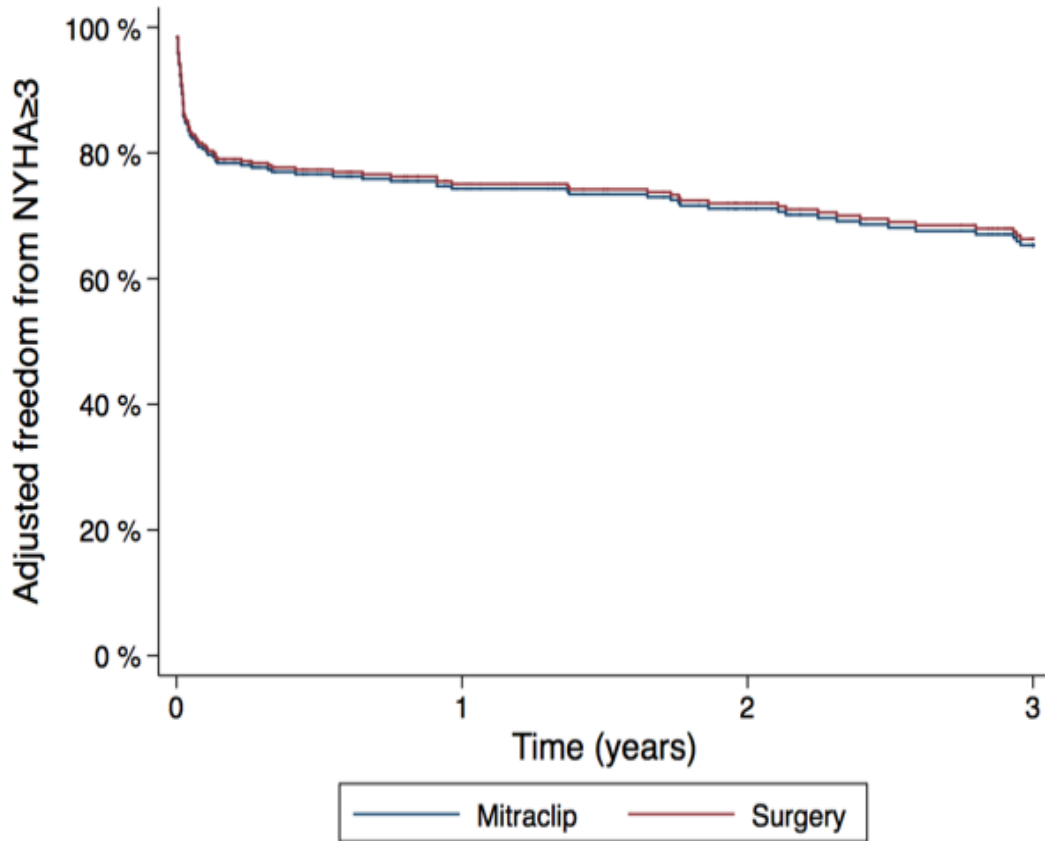


Figure 2. Adjusted curves for freedom from NYHA \geq III

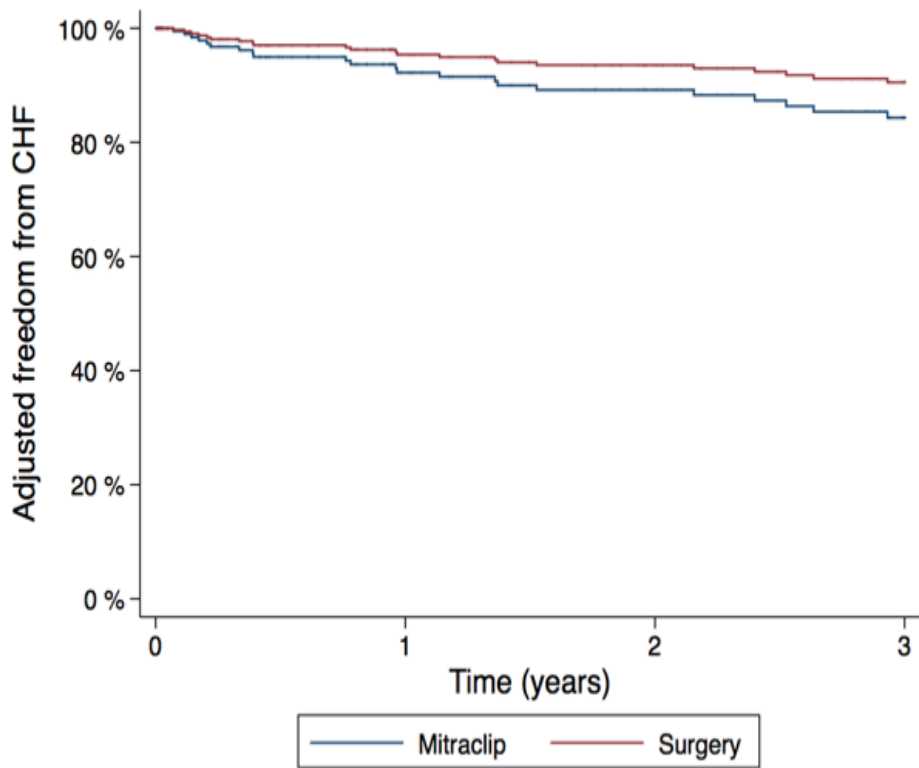


Figure 3. Adjusted curves for freedom from congestive HF

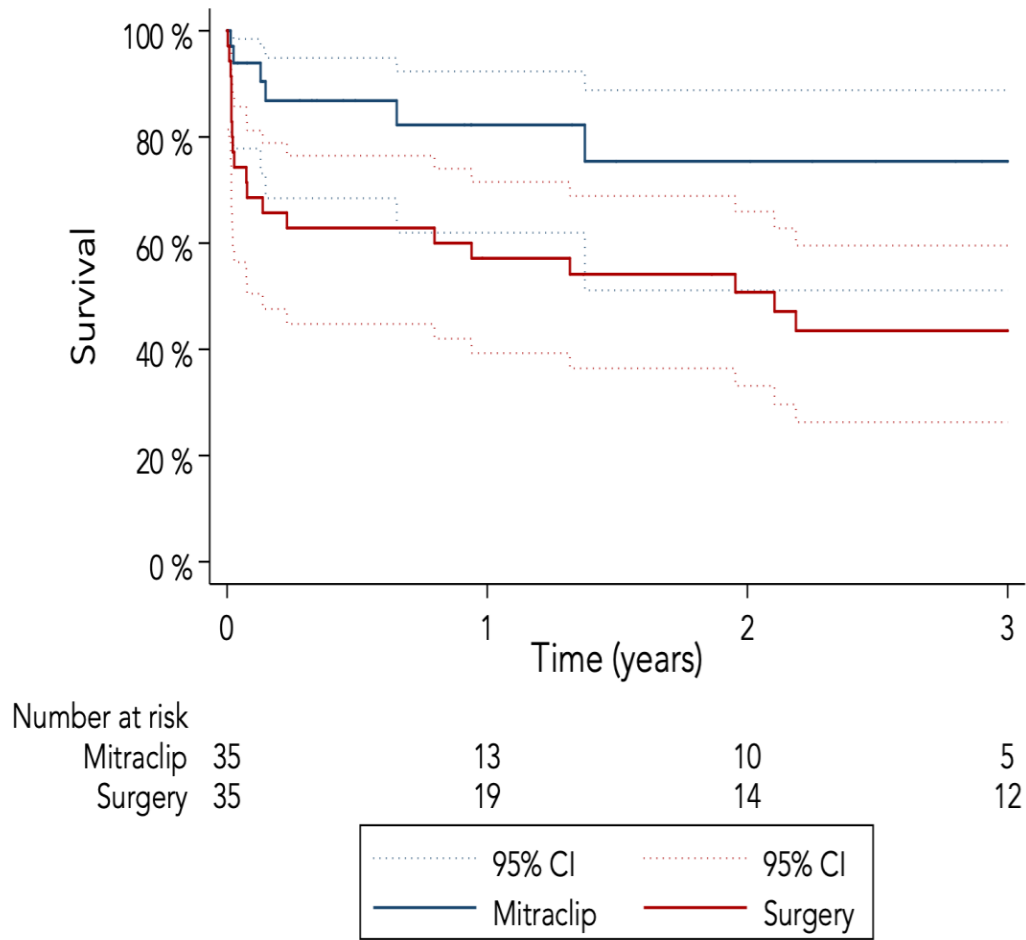


Figure 4. Matched survival curves for MitraClip and surgery cohorts

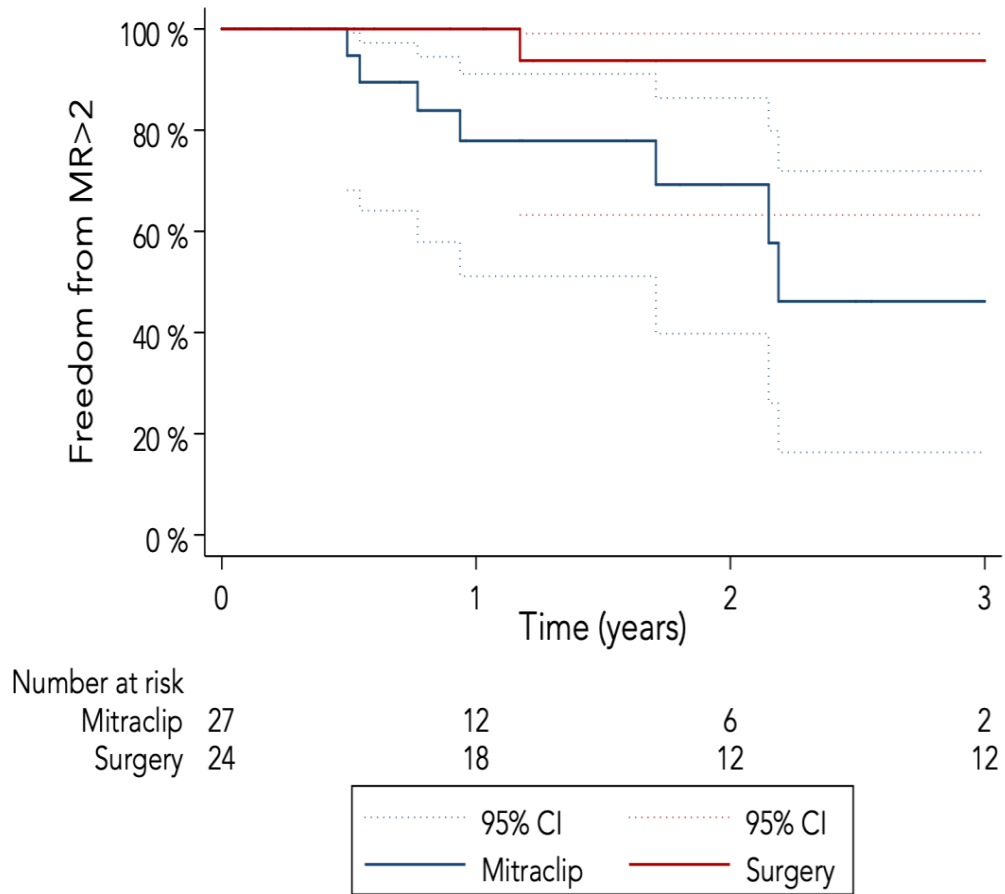


Figure 5. Matched curves for freedom from MR > 2

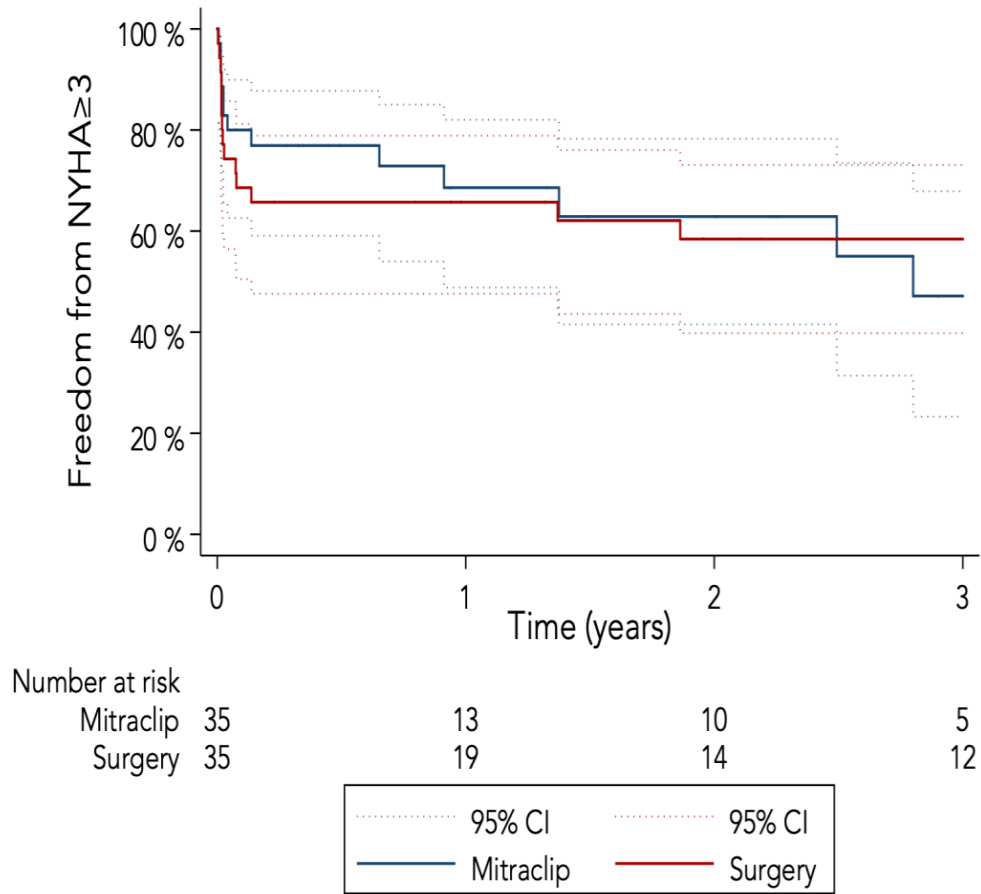


Figure 6. Matched curves for freedom from NYHA \geq III

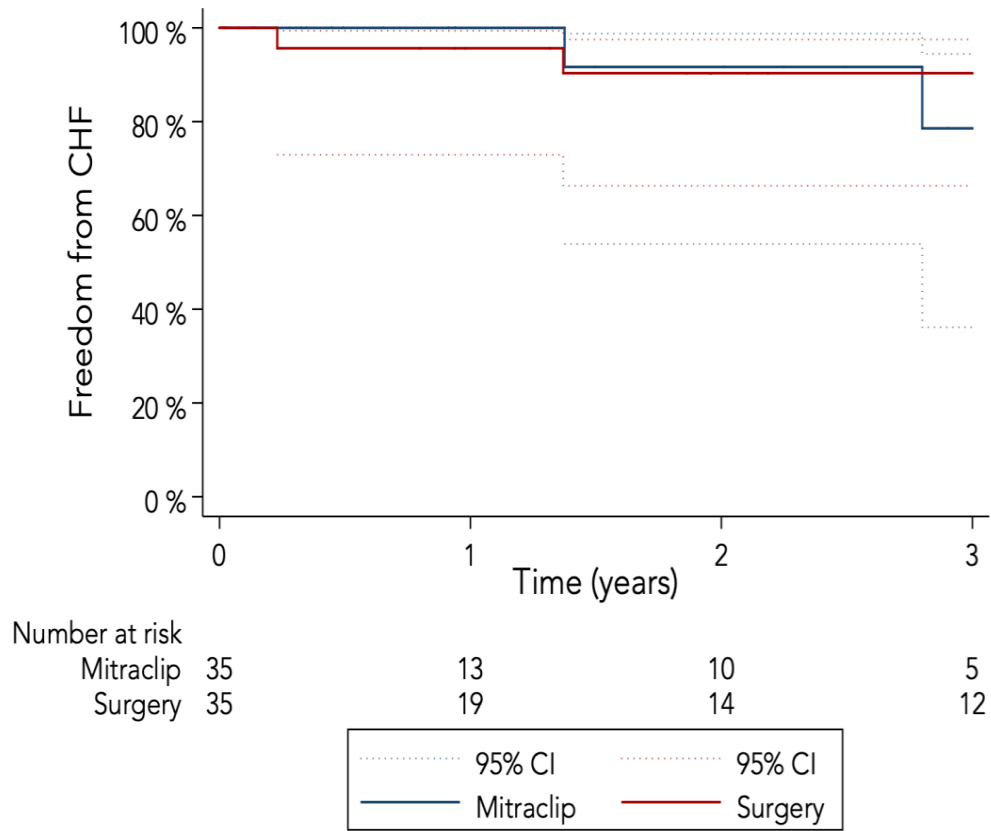


Figure 7. Matched curves for freedom from congestive HF

Aortic valve replacement: comparison of mini-sternotomy, mini-thoracotomy and sternotomy

Nidal El Yamani¹, MD, Ismail Bouhout², MD, MSc, Denis Bouchard², MD, PhD

¹ Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada;

² Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Canada

Corresponding author: Dr. Denis Bouchard, Department of Cardiac Surgery, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger Street, Montreal, Qc H1T 1C8, Canada.

Email: denis.bouchard@icm-mhi.org

Tel.: 514-376-3330; Fax: 514-376-1355

Running head: Early clinical outcomes of CAVR vs MIAVR

Abstract

Background: The aim of our study was to compare the early outcomes for ministernotomy (MS) and minithoracotomy (MT) to conventional aortic valve replacement (CAVR) in patients undergoing isolated aortic valve replacement (AVR).

Methods: Data was extracted from ACCVTQ's (Association des chirurgiens cardio-vasculaires et thoraciques du Québec) prospectively collected database. Between 2010 and 2016, 821 patients underwent AVR at the Montreal Heart Institute: 579 (71%) had CAVR, 122 (15%) had MS and 120 (15%) had MT. To limit confounding by indication, we used inversed probability weighting.

Results: Compared to CAVR, MS and MT have similar in-hospital mortality (MS: OR 0.94 [0.15-5.77]; $p=0.95$. MT: OR 1.39 [0.27-7.05]; $p=0.69$). CPB time was comparable between CAVR, MS and MT (75 vs 76 vs 76 minutes respectively; $p=0.79$ (CAVR vs MS) and $p=0.71$ (CAVR vs MT)). There was no significant difference in cross clamp time between the groups (CAVR: 60 min; MS: 57 min ($p=0.09$ vs CAVR); MT: 60 min ($p=0.96$ vs CAVR)). MT group has lower perioperative bleeding compared to CAVR (292.68 ± 32.84 vs 425.89 ± 9.97 mL; $p<0.0001$) and to MS (449.96 ± 40.23 ; $p=0.008$ in mL). MT has lower cumulative two-days pain score than CAVR at rest (1.84 ± 0.29 vs 2.75 ± 0.17 ; $p=0.02$) but no difference at effort. Intensive care unit stay was longer in MT compared to CAVR (3.62 ± 0.54 vs 2.20 ± 0.11 days; $p=0.03$).

Conclusions: In this study, minimally invasive aortic valve replacement (including MS and MT) was a safe alternative to conventional sternotomy with MT having lower perioperative bleeding and lower cumulative two-days pain score at rest.

Keywords: Cardiac surgery; aortic valve; minimally invasive

Introduction

Minimally invasive aortic valve replacement (MIAVR), first described in 1996, has been an alternative to conventional aortic valve replacement (CAVR) with at least equivalent outcomes while avoiding complications related to sternotomy¹. Indeed, potential advantages of MIAVR include less surgical trauma, less bleeding, shorter mechanical ventilation times, lower incidence of atrial fibrillation, reduced pain, earlier recovery, shorter postoperative length of stay, reduced costs and better cosmetic results²⁻⁵. However, the limited surgical exposure in MIAVR was associated with longer cardiopulmonary bypass and cross clamp times.

Different approaches for MIAVR have been described including ministernotomy (MS), minithoracotomy (MT) and right parasternal minithoracotomy. MT is a small incision performed in the second or the third intercostal space and, that spares the sternum. This technique has been hypothesized to have some benefits over MS⁶.

Despite the potential benefits of MIAVR, these approaches remain largely underused⁷. Technical challenges and the lack of clear guidelines on which patients group would benefit from them explain most of this finding.

The aim of this study was to compare CAVR, MS and MT on the early postoperative outcomes.

Methods

Study population

This is a single center retrospective comparison of patients undergoing isolated aortic valve replacement either by CAVR, MS or MT, between 2010 and 2016 at Montreal Heart Institute (MHI). Exclusion criteria were: previous aortic valve intervention, indication of non-elective surgery, any concomitant procedure, use of sutureless valve and aortic root surgery.

Data collection

Data were extracted from ACCVTQ's (*Association des chirurgiens cardio-vasculaires et thoraciques du Québec*) prospectively collected database. Although it contains multicentric data for aortic valve interventions, we only selected patients who underwent aortic valve replacement at our center.

Patient demographics, risk factors, operative details, postoperative and 30 days' outcomes were all included in ACCVTQ's database.

Postoperative pain, at rest and while effort, was assessed using Numerical Rating Scale (NRS) at 24, 48 and 72 hour after extubation. These data were collected from postoperative analgesia team's files.

Interventions

MIAVR techniques were achieved as previously described⁸⁻¹⁰. Briefly, MS was performed through a 5 to 8 cm J ministernotomy from the sternal notch to the third or fourth intercostal space.

MT was achieved through a 5 to 6 cm incision in the second or third right intercostal space without rib resection and using soft tissue retractor. Cannulation techniques include central (aorta and right atrium) or peripheral femoral cannulation (mostly for MT); the latter achieved either by skin incision or percutaneously. Antegrade cardioplegia was given into the aortic root or coronary ostia and retrograde cardioplegia was administered directly through the right atrium or percutaneously through the right jugular vein. The left ventricle was decompressed using a vent through the right superior pulmonary vein. The surgical field was flooded with carbon dioxide to prevent postoperative cerebrovascular complications. Upon closure, a catheter is placed beneath the incision to locally deliver analgesia. In MHI, a postoperative analgesia team, formed with anesthesiologists and nurses, documents pain levels for 3 postoperative days and has a precise protocol to adequately relieve the pain.

Outcome measures

The primary outcome for this study is 30 days' mortality defined as death due to any cause following the aortic valve surgery.

Secondary outcomes include cardiopulmonary bypass (CPB), cross clamp and mechanical ventilation times, perioperative bleeding, acute kidney injury, any wound infection,

new onset postoperative atrial fibrillation (AF), intensive care unit (ICU) and hospital length of stay.

Outcomes were defined according to STS guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions¹¹.

Statistical analysis

Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of continuous variables: when normally distributed, they were expressed as mean \pm standard deviation and compared using Anova test. When variables are not normally distributed, they were expressed as median [interquartile range] and compared using the non-parametric Mann Whitney test. Categorical variables were presented as frequency (%) and compared using Chi-square test or Fisher's exact test. A P-value <0.05 is considered significant.

A propensity score predicting the treatment group was performed using the following variables: age, sex, BMI, NYHA, hypertension, dyslipidemia, diabetes, coronary artery disease, myocardial infarction, PCI, COPD, asthma, stroke, vascular disease, preoperative creatinine, dialysis and ejection fraction $< 50\%$. The variables in the model were chosen according to a multivariable analysis with the treatment group as the dependent variable. An inversed probability weighting propensity score was then used to adjust for case mix.

Results

Demographics

Between 2010 and 2016, 821 patients underwent isolated aortic valve surgery: 579 (71%) had CAVR, 122 (15%) had MS and 120 (15%) had MT.

Baseline characteristics are listed in **Table 1**. The three groups had mostly similar baseline characteristics, with few differences. Compared to CAVR, MS and MT groups were slightly older: the mean age was 68.43 ± 11.89 in the CAVR group, 73.81 ± 8.86 in the MS group and 72.16 ± 10.82 in the MT group ($p < 0.0001$). MS and MT groups had more females than CAVR group (53%, 53% and 42% respectively; $p = 0.019$). EuroSCORE I was higher in MS group (0.06 vs 0.05 for CAVR and 0.04 for MT; $p = 0.007$) but EuroSCORE II was comparable between the groups ($p = 0.564$). After using inverse probability treatment weighting, all baseline characteristics were similar between the groups.

Operative and postoperative adjusted data

The adjusted operative and postoperative data, using inverse probability weighting, are presented in **Table 2.1**. CPB time was comparable between CAVR, MS and MT (75 vs 76 vs 76 minutes respectively; $p = 0.791$ (CAVR vs MS) and $p = 0.715$ (CAVR vs MT)). There was no significant difference in cross clamp time between the groups (CAVR: 60 min; MS: 57 min ($p = 0.093$); MT: 60 min ($p = 0.964$)). Compared to CAVR, there was no difference in the ventilation time in MS and MT groups (11h vs 11h ($p = 0.908$) vs 18h ($p = 0.309$), respectively). MT group had lower

perioperative bleeding compared to CAVR (293 mL vs 426 mL; $p < 0.0001$). At rest, the average two-days pain score was lower in MT group (1.84 vs 2.75; $p = 0.024$), but there was no difference at effort. Intensive care unit stay was longer in MT compared to CAVR (3.62 ± 0.54 vs 2.20 ± 0.11 days; $p = 0.031$).

Early postoperative outcomes

Early postoperative outcomes are listed in **Table 2.2**. MS and MT groups had comparable in-hospital mortality rates to CAVR group (MS: OR 0.94 [0.15-5.77]; $p = 0.95$. MT: OR 1.39 [0.27-7.05]; $p = 0.69$). MT had a lower wound infection rate than CAVR, although it was not statistically significant (OR 0.38 [0.05-2.80]; $p = 0.345$). Postoperative atrial fibrillation was higher in MS group compared to CAVR (OR 2.10 [1.22-3.64]; $p = 0.008$). There was no statistical difference between the groups in terms of acute kidney injury and tamponade.

Discussion

In this retrospective cohort study, we sought to compare early postoperative outcomes of MIAVR techniques, including MS and MT, to CAVR in patients undergoing isolated aortic valve surgery. Briefly, MS and MT had similar in-hospital mortality rates to CAVR. There were no differences in CPB, clamp and ventilation times between the groups. MT had lower perioperative bleeding and a lower average of two days pain at rest than CAVR. MT had longer intensive care unit stay than CAVR. MS had higher incidence of postoperative atrial fibrillation compared to CAVR.

In the present study, MIAVR has similar in-hospital mortality rates to CAVR, which is consistent with other studies¹. In a propensity-matched study from the UK national data, there was no difference in in-hospital mortality between MIAVR and CAVR [MIAVR 1.3% [0.4%-3.4%] vs CAVR 2.0% [0.8%-4.3%]; $p=0.752$]⁷. Seitz et al. also showed, in a propensity matched cohorts, no significant difference between MT and CAVR regarding 30-day mortality (MT 1.9% vs CAVR 5.3%; $p=0.34$)¹². For 808 patients, Furukawa et al. compared MS to CAVR with propensity score analysis and found identical in-hospital mortality rates (OR 1.00 [0.25–4.00], $p=1.00$)¹³. In a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-matched observational studies, Lim et al. found that early mortality was comparable between MIAVR and CAVR (OR 0.70 [0.46–1.06]; $p=0.09$)¹⁴. Another meta-analysis found no differences in 30-days mortality rates between CAVR and MS (RR, 0.70 [0.45-1.09]; $p=0.11$), CAVR and MT (RR 0.82 [0.46-1.49]; $p=0.52$) and even between MS and MT (OR, 0.63 [0.18-2.17])¹⁵. Miceli et al. directly compared MS and MT approached and found comparable in-hospital mortality rates (1.3% vs 1.2%)⁶. These results prove that MIAVR is a safe alternative to conventional sternotomy.

Longer CPB and cross clamp times were noted in many studies¹²⁻¹⁶, mainly due to the complexity of MIAVR techniques and the limited, deeper surgical field. In a meta-analysis of 26 comparative studies, CPB and cross clamp times were significantly higher in MIAVR than CAVR (CPB: 102.3 vs 90.2 minutes; cross clamp: 72.1 vs 62.2 minutes)¹⁷. Bruno et al. showed, in propensity matched study, that MIAVR requires longer CPB time than CAVR (93 vs 81 minutes, $p < 0.01$) but cross clamp times were comparable between the groups (57 vs 54 minutes for MIAVR and CAVR, respectively, $p=0.14$)¹⁸. In our study, there were no differences in CPB

and cross clamp times between MT, MS and CAVR. This result reflects the maturation of these techniques in the present cohort which is beyond the learning curve. A retrospective review of 1000 MIAVR procedures, conducted between 1996 and 2006, there was a significant decreasing trend in CPB time over time that indicates a technical learning curve¹⁹. Although sutureless valves were not included in this study, it has been demonstrated that their use in MIAVR reduces up to 40% of CPB and ischemia times²⁰⁻²².

At rest, the average two days pain score was lower in MT compared to CAVR. The sternum sparing, the small incision without rib resection and the use of a soft tissue retractor contribute to the pain reduction in MT approach. The results should be, nevertheless, interpreted with caution as we did not assess pain management protocol in the groups. In a small clinical trial comparing MT and CAVR, pain was assessed using NRS at 24, 48 and 72 hours after extubation. The average score pain was significantly lower in MT group at all the three occasions²³. Phan et al. reported in a meta-analysis that MIAVR has significantly reduced pain scores than CAVR²⁴.

The advantages of MIAVR in terms of blood loss and the need for transfusion are well described^{15,24,25}. In our study, MT had significantly less perioperative bleeding compared to CAVR and even to MS, with the latter approaches having comparable bleeding rate. In a study of propensity matched cohorts of CAVR and MS, there was no statistical difference in the intraoperative, postoperative or total blood transfusions between the groups²⁶. Moreover, a recent randomized clinical trial found no difference between MS and CAVR in blood loss, or in

numbers of patients requiring transfusion of blood or clotting products²⁷. These results indicate that the sternum is a major source of bleeding.

Although many studies reported shorter ventilation time, ICU and hospital length of stay, we failed to confirm these results as MT had similar ventilation time as CAVR but longer ICU length of stay. The reason behind the latter result is unknown; a possible explanation is that the postoperative care team, being unfamiliar with MT procedure, could have treated these patients differently.

The reduced surgical trauma in MIAVR was believed to be associated with reduced incidence of postoperative AF²⁸. However, many studies reported conflicting results, with either MIAVR having less or similar AF rates as CAVR^{14,15, 29-31}. In our study, MS had higher postoperative AF than CAVR.

Limitations

Our study has several limitations. First, it was based on a retrospective analysis of an observational, prospectively collected data. MS and MT are chosen according to the anatomic position of the ascending aorta and to the surgeon preferences, which can introduce a selection bias. We performed an inverse probability treatment weighting to adjust for differences in baseline characteristics, but such a method remains inferior to randomized clinical trial.

Conclusion

In the present study, we demonstrated that MIAVR (including MS and MT) is a safe alternative to conventional sternotomy with a similar in hospital mortality. Although many studies showed that MIAVR is associated with longer CPB and clamp times, we found that these techniques, when matured, can be performed within similar ischemia times to CAVR. Lower perioperative bleeding and reduced pain at rest were the main advantages of MT in this study.

Funding: None.

Disclosures:

The authors have no conflicts of interest.

References

- 1- Bouhout I, Morgant MC, Bouchard D. Minimally Invasive Heart Valve Surgery. *Can J Cardiol* 2017;33(9):1129-37.
- 2- Dogan S, Dzemali O, Wimmer-Greinecker G, et al. Minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a prospective randomized trial. *J Heart Valve Dis* 2003; 12:76–80.
- 3- Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Frati G, Sani G. Does ministernotomy improve postoperative outcome in aortic valve operation? A prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2002;73:460-5.
- 4- Glauber M, Ferrarini M, Miceli A. Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4(1):26–32.
- 5- Brown ML, McKellar SH, Sundt TM, Schaff HV. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:670–9.e5.
- 6- Miceli A, Murzi M, Gilmanov D, et al. Minimally invasive aortic valve replacement using right minithoracotomy is associated with better outcomes than ministernotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:133-7.
- 7- Attia RQ, Hickey GL, Grant SW, et al. Minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a propensity-matched study from the UK National Data. *Innovations (Phila)* 2016;11:15–23.
- 8- Vistarini N, Laliberte E, Beauchamp P, et al. Del Nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery. *Perfusion* 2017;32(2):112-7

- 9- Bowdish ME, Hui DS, Cleveland JD, et al. A comparison of aortic valve replacement via an anterior right minithoracotomy with standard sternotomy: a propensity score analysis of 492 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:456-63.
- 10- Shehada SE, Ozturk O, Wottke M, Lange R. Propensity score analysis of outcomes following minimal access versus conventional aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:464-9; discussion 469-70.
- 11- Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(4):732-8.
- 12- Seitz M, Goldblatt J, Paul E, Marcus T, Larobina M, Yap CH. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement Via Right Anterior Mini-Thoracotomy: Propensity Matched Initial Experience. *Heart Lung Circ* 2019;28(2):320-6.
- 13- Furukawa N, Kuss O, Aboud A, et al. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: matched propensity score analysis of 808 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46(2):221-6; discussion 6-7.
- 14- Lim JY, Deo SV, Altarabsheh SE, et al. Conventional versus minimally invasive aortic valve replacement: pooled analysis of propensity-matched data. *J Card Surg* 2015;30(2):125-34.
- 15- Phan K, Xie A, Tsai YC, Black D, Di Eusanio M, Yan TD. Ministernotomy or minithoracotomy for minimally invasive aortic valve replacement: a Bayesian network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(1):3-14.
- 16- Glauber M, Miceli A, Gilmanov D, et al. Right anterior minithoracotomy versus conventional aortic valve replacement: a propensity score matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(5):1222-6.

- 17- Murtuza B, Pepper JR, Stanbridge RD, et al. Minimal access aortic valve replacement: is it worth it? *Ann Thorac Surg* 2008;85:1121-31.
- 18- Bruno P, Cammertoni F, Rosenhek R, et al. Improved Patient Recovery with Minimally Invasive Aortic Valve Surgery: A Propensity-Matched Study. *Innovations (Phila)* 2019;14(5):419-27.
- 19- Tabata M, Umakanthan R, Cohn LH, et al. Early and late outcomes of 1000 minimally invasive aortic valve operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:537-41.
- 20- Miceli A, Santarpino G, Pfeiffer S, et al. Minimally invasive aortic valve replacement with Perceval S sutureless valve: early outcomes and one-year survival from two European centers. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2014;148:2838-43.
- 21- Gilmanov D, Miceli A, Ferrarini M, et al. Aortic valve replacement through right anterior minithoracotomy: can sutureless technology improve clinical outcomes? *Ann Thorac Surg* 2014;98:1585-92.
- 22- Gilmanov D, Miceli A, Bevilacqua S, et al. Sutureless implantation of the Perceval S aortic valve prosthesis through right anterior minithoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:2101-8.
- 23- Ahangar AG, Charag AH, Wani ML, et al. Comparing Aortic Valve Replacement through Right Anterolateral Thoracotomy with Median Sternotomy. *Int Cardiovasc Res J* 2013;7:90-4.
- 24- Phan K, Xie A, Di Eusanio M, Yan TD. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2014;98(4):1499-511.

- 25- Sansone F, Punta G, Parisi F, et al. Right minithoracotomy versus full sternotomy for the aortic valve replacement: preliminary results. *Heart Lung Circ* 2012;21:169–73.
- 26- Stamou SC, Kapetanakis EI, Lowery R, Jablonski KA, Frankel TL, Corso PJ. Allogeneic blood transfusion requirements after minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a risk-adjusted analysis. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1101–6.
- 27- Nair SK, Sudarshan CD, Thorpe BS, et al. Mini-Stern Trial: A randomized trial comparing mini-sternotomy to full median sternotomy for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156(6):2124-32.e31.
- 28- Mihos CG, Santana O, Lamas GA, Lamelas J. Incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing minimally invasive versus median sternotomy valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(6):1436-41.
- 29- Gilmanov D, Bevilacqua S, Murzi M, et al. Minimally invasive and conventional aortic valve replacement: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 2013;96(3):837-43.
- 30- Glower DD, Desai BS, Hughes GC, Milano CA, Gaca JG. Aortic valve replacement via right minithoracotomy versus median sternotomy: a propensity score analysis. *Innovations (Phila)* 2014;9(2):75-81; discussion.
- 31- Murtuza B, Pepper JR, Stanbridge RD, Darzi A, Athanasiou T. Does minimal-access aortic valve replacement reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation? *Tex Heart Inst J* 2008;35(4):428-38.

Table 1. Baseline characteristics before inverse probability weighting

	Overall n (%)	CAVR n (%)	MS n (%)	MT n (%)	p-value
Total, n	821	579	122	120	
Age, y	69.78 ± 11.52	68.43 ± 11.89	73.81 ± 8.86	72.16 ± 10.82	0.000
Female	372 (45.3)	244 (42.1)	65 (53.3)	63 (52.5)	0.019
BMI	29.00 [25.30-32.90]	28.70 [25.00-32.90]	29.70 [26.20-33.10]	29.40 [26.40-32.90]	0.110
NYHA					0.132
I	120 (14.6)	76 (13.1)	21 (17.2)	23 (19.2)	
II	349 (42.5)	242 (41.8)	54 (44.3)	53 (44.2)	
III	250 (30.5)	184 (31.8)	35 (28.7)	31 (25.8)	
IV	26 (3.2)	17 (2.9)	7 (5.7)	7 (5.7)	
Atrial Fibrillation	86 (10.5)	59 (10.2)	12 (9.8)	15 (12.5)	0.731
Hypertension	587 (71.5)	407 (70.3)	93 (76.2)	87 (72.5)	0.404
Diabetes	235 (28.6)	158 (27.3)	42 (34.4)	35 (29.2)	0.282
Dyslipidemia	568 (69.2)	394 (68.0)	89 (73.0)	85 (70.8)	0.518
Asthma	53 (6.5)	40 (6.9)	8 (6.6)	5 (4.2)	0.538
COPD	104 (12.7)	71 (12.3)	20 (16.4)	13 (10.8)	0.371
Renal Failure	88 (10.7)	73 (12.6)	6 (4.9)	9 (7.5)	0.021
Dialysis	4 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0.753
Myocardial infarction	47 (5.7)	34 (5.9)	7 (5.7)	6 (5.0)	0.932
Previous PCI	63 (7.7)	46 (7.9)	11 (9.0)	6 (5.0)	0.454
Previous CABG	23 (2.8)	21 (3.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0.052
Cerebrovasc	70 (8.5)	50 (8.6)	11 (9.0)	9 (7.5)	0.901
TIA	19 (2.3)	14 (2.4)	1 (0.8)	4 (3.3)	0.405
CVA	36 (4.4)	24 (4.1)	7 (5.7)	5 (4.2)	0.731
PVD	47 (5.7)	32 (5.5)	11 (9.0)	4 (3.3)	0.152
Medical Therapy					
Beta Blockers	296 (36.1)	214 (37.0)	36 (29.5)	46 (38.3)	0.356
ACE Inhibitors	285 (34.7)	212 (36.6)	31 (25.4)	42 (35.0)	0.108
Diuretics	237 (28.9)	173 (29.9)	26 (21.3)	38 (31.7)	0.197
Inotropes	2 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.826
Vasopressors	6 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0.721
ASA	343 (41.8)	253 (43.7)	37 (30.3)	53 (44.2)	0.045
Clopidogrel	28 (3.4)	22 (3.8)	3 (2.5)	3 (2.5)	0.691
EuroSCORE 1	5.41 [3.06-9.21]	5.49 [2.93-9.91]	6.39 [4.16- 10.3]	4.53 [2.18- 7.75]	0.007
EuroSCORE 2	1.55 [0.97-2.71]	1.74 [1.04-3.32]	1.79 [1.29-2.73]	1.43 [0.89-2.18]	0.564
Left Ventricular Ejection Fraction (%)	60.00 [56.00-65.00]	60.00 [55.00-65.00]	60.00 [60.00-65.00]	60.00[60.00-61.00]	0.338
SPAP (mmHg)	36.00 [31.00-43.00]	36.00 [31.25-43.00]	36.00 [30.50-42.00]	37.00 [30.75-41.00]	0.627
DPAP (mmHg)	19.00 [15.00-23.00]	19.00 [15.00-23.00]	15.00 [12.00-20.50]	18.00 [15.00-23.00]	0.032

ACE, angiotensin-converting enzyme; ASA, acetylsalicylic acid; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; CAVR, conventional aortic valve replacement; CVA, cerebrovascular accident; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MS, ministernotomy; MT, minithoracotomy; SPAP, systolic pulmonary artery pressure; DPAP, diastolic pulmonary artery pressure; PCI, percutaneous coronary intervention; PVD, peripheral vascular disease; TIA, transient ischemic attack.

Table 2.1 Operative and postoperative adjusted data

	CAVR	MS		MT	
			p-value (vs CAVR)		p-value (vs CAVR)
Cardiopulmonary bypass time (minutes)	74.71 ± 1.02	75.88 ± 4.29	0.791	76.26 ± 4.13	0.715
Cross clamp time (minutes)	60.19 ± 0.83	56.87 ± 1.79	0.093	60.02 ± 3.63	0.964
Ventilation time (hours)	11.11 ± 0.39	10.90 ± 1.83	0.908	18.34 ± 7.09	0.309
Perioperative bleeding (mL)	425.89 ± 9.97	449.96 ± 40.23	1.000	292.68 ± 32.84	0.000
Average pain score					
Rest	2.75 ± 0.17	2.69 ± 0.47	1.000	1.84 ± 0.29	0.024
Effort	6.59 ± 0.24	7.47 ± 0.62	0.560	6.32 ± 0.54	1.000
ICU length of stay (days)	2.20 ± 0.11	2.42 ± 0.25	1.000	3.62 ± 0.54	0.031
Hospital length of stay (days)	8.37 ± 0.41	7.33 ± 0.42	0.218	9.47 ± 0.79	0.659

CAVR, conventional aortic valve replacement; ICU, intensive care unit; MS, ministernotomy; MT, minithoracotomy

Table 2.2 Early postoperative outcomes

Complications	CAVR vs MS		CAVR vs MT	
	OR [95% CI]	p-value	OR [95% CI]	p-value
In-hospital mortality	0.94 [0.15-5.77]	0.950	1.39 [0.27-7.05]	0.690
Acute kidney injury	0.65 [0.15-2.82]	0.565	0.85 [0.22-3.29]	0.816
Atrial fibrillation	2.10 [1.22-3.64]	0.008	0.99 [0.56-1.75]	0.978
Wound infection	1	-	0.38 [0.05-2.80]	0.345
Tamponade	0.31 [0.02-3.84]	0.360	0.30 [0.02-3.74]	0.350

CAVR, conventional aortic valve replacement; MS, ministernotomy; MT, minithoracotomy.

Chapitre 8 – Discussion

Première étude: Le rôle de MitraClip dans le traitement de l'insuffisance mitrale ischémique

L'objectif de cette étude était de comparer les résultats cliniques postopératoires et sur 3 ans de la chirurgie conventionnelle et de MitraClip chez les patients ayant une insuffisance mitrale ischémique. Les caractéristiques de base des deux groupes étaient significativement différentes : le groupe MitraClip était plus âgé et avait plus de comorbidités. Effectivement, les patients référés pour la procédure transcathéter, MitraClip, sont ceux qui sont considérés à haut risque opératoire et ne peuvent subir une chirurgie conventionnelle. Afin de réduire les différences entre les deux cohortes de cette étude, nous avons calculé un score de propension que nous avons inclus dans deux méthodes d'ajustement, soit l'appariement et l'analyse multivariée. Cette dernière permet d'inclure tous les patients et d'avoir une vue d'ensemble, tandis que l'appariement permet de sélectionner les patients les plus malades dans la cohorte de chirurgie pour qu'ils soient comparables à ceux de la cohorte de MitraClip. Les résultats obtenus par ces deux méthodes de score de propension étaient similaires.

Taux de réparation par MitraClip

Dans cette étude, le succès procédural était défini comme une installation réussie du MitraClip dans les feuillets mitraux avec une insuffisance mitrale résiduelle ≤ 2 . Le succès procédural dans cette étude était de 95%; un taux comparable à plusieurs séries publiées dans la littérature. Le haut taux de succès de la procédure MitraClip est attribuable non seulement à l'expertise de l'équipe et le nombre de procédures effectuées dans le centre, mais surtout à la sélection des patients pré-procédure. En effet, l'échocardiographie préopératoire évalue, entre

autres, la morphologie de la valve mitrale et détermine si elle est appropriée pour MitraClip. Cette étape est essentielle au succès de la procédure ¹²⁸.

Mortalité post-opératoire et à moyen terme

Dans cette étude, malgré que les patients dans le groupe MitraClip étaient plus malades, leur taux de mortalité postopératoire était significativement inférieur à la chirurgie. Ce résultat reflète non seulement la sécurité de cette approche minimalement invasive, mais aussi les faibles complications postopératoires associées à MitraClip, notamment un faible taux de saignement et d'insuffisance rénale aigue. Ce sont des facteurs importants à considérer lors du traitement des patients aux prises d'une insuffisance mitrale ischémique, puisqu'ils ont souvent des comorbidités associées à l'insuffisance cardiaque, les mettant à risque pour des complications péri-opératoires.

Malgré le mauvais pronostic de l'insuffisance mitrale ischémique, la chirurgie a été longtemps controversée. Jusqu'à ce jour, la littérature n'a pas démontré d'avantages de survie de la chirurgie pour cette pathologie. En pratique, les réparations isolées pour l'insuffisance mitrale ischémique se font rares; les valves mitrales opérées se font surtout lors d'une chirurgie concomitante, telle un pontage ou un remplacement de la valve aortique.

MitraClip, pour sa part, n'a démontré un avantage de survie sur le traitement médical que récemment, dans l'étude randomisée COAPT. Toutefois, les patients éligibles avaient une insuffisance mitrale sévère avec un ventricule gauche peu dilaté. De plus ils avaient un traitement médical maximal avant la procédure. Ceci nous démontre que même si le traitement médical optimal est insuffisant pour la prise en charge de l'insuffisance mitrale ischémique, il joue un rôle important dans l'optimisation de la procédure MitraClip.

Dans notre étude, MitraClip avait un meilleur taux de survie à 3 ans que la chirurgie; un résultat surprenant vu les caractéristiques de base du groupe MitraClip. À la lumière des résultats de l'étude COAPT, il plait à l'esprit de croire que MitraClip aurait un avantage de survie sur la chirurgie, mais il faut interpréter nos résultats avec prudence vu la nature rétrospective de l'étude

et les différences majeures entre les deux groupes en pratique. Les quelques études rétrospectives comparant la chirurgie à MitraClip en insuffisance mitrale ischémique ont eu des résultats équivoques; nos résultats restent à être validés par des études randomisées.

Durabilité des réparations

Le remodelage ventriculaire est la pierre angulaire dans la physiopathologie de l'insuffisance mitrale ischémique; la réparation de la valve mitrale ne règle donc pas le problème central. Ceci dit, le taux de récurrence de l'insuffisance mitrale ≥ 2 est très élevé, que ce soit par chirurgie ou par MitraClip. Le remplacement chirurgical de la valve mitrale avec la préservation de l'appareil sous valvulaire donne toutefois un résultat plus durable que la réparation par annuloplastie. Cependant, certaines études suggèrent un taux de mortalité plus élevé avec le remplacement valvulaire, ce qui le rend moins attrayant comme choix de procédure.

Dans notre étude, MitraClip avait un taux de récurrence de l'insuffisance mitrale ≥ 2 nettement plus élevée que la chirurgie sur 3 ans, mais notre groupe chirurgical comporte 27% de patients ayant eu un remplacement de la valve mitrale, ce qui pourrait expliquer une partie du résultat. Un autre facteur à considérer est qu'une insuffisance mitrale résiduelle de 2 est un résultat acceptable pour la procédure MitraClip. Or, il a été démontré qu'une insuffisance mitrale résiduelle de 2 est un facteur prédictif de récurrence et de mauvais pronostic ¹²⁹.

Perspectives futures

L'insuffisance mitrale ischémique représente un défi de taille dans le domaine cardiovasculaire. Les résultats encourageants de l'étude COAPT changeront désormais la prise en charge de cette pathologie morbide. Toutefois, l'étude MITRA-FR nous rappelle que ce ne sont pas tous les patients qui bénéficieront de la procédure MitraClip et qu'il faut les sélectionner méticuleusement.

La chirurgie de la valve mitrale a également évolué, notamment avec les techniques minimalement invasives auxquelles il serait intéressant de comparer la procédure trans-cathéter. Grâce à sa durabilité, le remplacement de la valve mitrale pourrait être envisagé chez des patients plus jeunes, pourvu qu'il démontre un avantage de survie sur le traitement médical.

Les options du traitement médical de l'insuffisance cardiaque ne cessent de croître, notamment avec les inhibiteurs de SGLT2 qui ont démontré d'excellents résultats et qui auront probablement une place dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale ischémique en favorisant le remodelage ventriculaire gauche.

Deuxième étude: La chirurgie minimalement invasive de la valve aortique

Les techniques minimalement invasives du remplacement de la valve aortique ont été développées en ayant en vue plusieurs avantages. Cela comprend une réduction du saignement et des besoins transfusionnels, une diminution de la douleur, un meilleur résultat esthétique et un rétablissement plus rapide. De nombreuses études, autant randomisées que rétrospectives, ont comparé ces techniques minimalement invasives à la chirurgie conventionnelle par sternotomie. Les résultats ont toutefois été très controversés et, à ce jour, il est difficile d'en tirer des conclusions claires. Le problème majeur réside dans l'absence de protocole standardisé pour une évaluation et une planification préopératoires structurées. La complexité des techniques minimalement invasives et la variabilité procédurale entre les chirurgiens et les centres contribuent à l'hétérogénéité des résultats.

De façon générale, les études s'entendent sur le fait que le remplacement minimalement invasif de la valve aortique est faisable et sécuritaire. Le taux de mortalité périopératoire est équivalent entre les techniques minimalement invasives et la sternotomie dans la quasi-totalité des études; nos résultats vont également dans ce sens. Notre étude suggère qu'éviter le sternum, par minithoracotomie, peut contribuer à la réduction du saignement péri-opératoire et de la douleur; ce qui n'était pas le cas pour la ministernotomie. Plusieurs études confirment, en effet, ces avantages.

La principale critique concernant les techniques minimalement invasives concerne le temps prolongé de CEC et de clampage aortique; des facteurs bien connus de mauvais pronostic postopératoire. La complexité des techniques et le champ opératoire limité expliquent ce résultat. Toutefois, notre étude n'a pas démontré de prolongation des temps opératoires, ce qui concordait avec certaines séries. Cela suggère la possibilité de réaliser ces techniques complexes dans des temps standards et la clé réside, à notre avis, dans l'expertise des chirurgiens et le volume de procédure par année. En effet, l'Institut de Cardiologie de Montréal est un centre tertiaire de référence avec un grand volume chirurgical, en plus d'avoir des chirurgiens expérimentés qui

pratiquent des chirurgies minimalement invasives, autant pour la valve mitrale qu'aortique, depuis au moins une décennie.

Perspectives futures

Les chirurgies minimalement invasives de la valve aortique constituent une avenue intéressante mais qui doit être proprement et uniformément étudiée avec des protocoles standardisés. Les valves à déploiement rapide sans sutures ont démontré de bons résultats postopératoires, notamment la réduction du temps opératoire. Ces prothèses peuvent jouer un rôle dans l'optimisation des chirurgies minimalement invasives.

La procédure TAVI a révolutionné la prise en charge des patients à haut risque chirurgical. L'étude PARTNER 3 a démontré d'excellents résultats du TAVI chez les patients à faible risque et élargi ainsi les potentiels candidats pour cette procédure. Toutefois, nous savons que les prothèses biologiques dégèrent avec les années et peuvent être moins appropriées pour des patients jeunes. La procédure 'valve-in-valve' peut être une piste de solution pour remédier à cette dégénérescence tout en offrant les avantages du TAVI à cette population. Il ne faut toutefois pas oublier que le remplacement chirurgical de la valve aortique par une prothèse mécanique offre une durabilité prouvée par des décennies de données. C'est une excellente option pour un jeune patient qui est capable de tolérer une chirurgie, qui accepte une anticoagulation à la Warfarine à vie et qui veut éviter des ré-interventions. Une autre option à considérer est l'autogreffe pulmonaire en position aortique combinée à une homogreffe pulmonaire, connue sous le nom de la procédure de Ross, qui a démontré dans plusieurs séries une meilleure survie à long terme que la chirurgie standard de la valve aortique, et qui permet d'éviter une anticoagulation.

Conclusion

La chirurgie valvulaire minimalement invasive ainsi que les procédures trans-cathéter ont modifié considérablement la prise en charge des patients avec des valvulopathies. Les options sont nombreuses et ne cessent d'évoluer, complexifiant ainsi la décision clinique du médecin traitant. Une approche collaborative d'une '*Heart Team*' est de mise pour offrir le meilleur traitement aux patients dans une perspective de médecine personnalisée.

Bibliographie

1. Silbiger JJ, Bazaz R. Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve. *Am Heart J*. 2009;158(6):887-95.
2. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1989;80:589-98.
3. Kopuz C, Erk K, Baris YS, Onderoglu S, Sinav A. Morphometry of the fibrous ring of the mitral valve. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger: official organ of the Anatomische Gesellschaft*. 1995;177:151-4
4. Salgo IS, Gorman JH, 3rd, Gorman RC, et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation*. 2002;106:711-7
5. Timek TA, Green GR, Tibayan FA, et al. Aorto-mitral annular dynamics. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76:1944-50.
6. Komoda T, Hetzer R, Oellinger J, et al. Mitral annular flexibility. *Journal of cardiac surgery*. 1997;12:102-9
7. Ormiston JA, Shah PM, Tei C, et al. Size and motion of the mitral valve annulus in man. I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. *Circulation* 1981;64: 113-20.
8. Flachskampf FA, Chandra S, Gaddipatti A, et al. Analysis of shape and motion of the mitral annulus with and without cardiomyopathy by echocardiographic 3-dimensional reconstruction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:277-87
9. Carlsson M, Ugander M, Mosen H, et al. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and dilated cardiomyopathy. *Am J Heart Circ Physiol* 2007;292:H1452-1459.
10. Ranganathan N, Lam JHC, Wigle ED, et al. Morphology of the human mitral valve II. The valve leaflets. *Circulation* 1970;41: 459-67.
11. Yamauchi T, Taniguchi K, Kuki S, et al. Evaluation of the mitral valve leaflet morphology after mitral valve reconstruction with a concept "coaptation length index". *J Card Surg* 2004;19:535-8.

12. Xiong F, Yeo JH, Chong CK, et al. Transection of anterior mitral basal stay chords alters left ventricular outflow dynamics and wall shear stress. *J Heart Valve Dis* 2008;17:54-61.
13. Muresian H. The clinical anatomy of the mitral valve. *Clin Anat* 2009; 22:85-98.
14. Victor S, Nayak VM. Variations in the papillary muscles of the normal mitral valve and their surgical relevance. *J Card Surg* 1995;10: 597-607.
15. Armour JA, Randall WC. Structural basis for cardiac function. *Am J Physiol* 1970;218:1517-23.
16. Ritchie J, Warnock JN, Yoganathan AP. Structural characterization of the chordae tendineae in native porcine valves. *Ann Thorac Surg* 2005;80:189-97.
17. Lam JHC, Ranganathan N, Wigle ED, et al. Morphology of the human heart valve I. Chordae tendineae: a new classification. *Circulation* 1970;41:449-58.
18. Rabkin E et al. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation*. 2001;104:2525–2532
19. Grande-Allen KJ, Griffin BP, Ratliff NB, Cosgrove DM, Vesely I. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:271–277
20. Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, et al. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol*. 1999 Mar-Apr; 8(2):81-92.
21. Barlow's Mitral Valve Disease [Internet]. Mitral Valve Repair Center. 2020 [cited 23 June 2020]. Available from: <https://www.mitralvalverepair.org/barlow-mitral-valve-disease>.
22. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Summer; 19(2):90-6.
23. Antunes M. Challenges in rheumatic valvular disease: Surgical strategies for mitral valve preservation. *Global Cardiology Science and Practice*. 2015;2015(1):9.
24. Hung J., Papakostas L., Tahta S.A., et al. (2004) Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation* 110:II85–II90

25. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1231-1248.
26. Daimon M., Saracino G., Gillinov A.M., et al. (2008) Local dysfunction and asymmetrical deformation of mitral annular geometry in ischemic mitral regurgitation: a novel computerized 3D echocardiographic analysis. *Echocardiography* 25:414–423
27. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Sep;86(3):323-37.
28. Anderson B. *A Sonographer's Guide to the Assessment of Heart Disease*. Australia: MGA Graphics; 2014.
29. Carabello BA. Mitral regurgitation: Basic pathophysiologic principles. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.*1988;57:53–58.
30. M. Enriquez-Sarano, W.K. Freeman, C.M. Tribouilloy, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 34 (1999), pp. 1129-1136.
31. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303-71.
32. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97: 1675-80.
33. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;108:1713-7.
34. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):e1-e132

35. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
36. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
37. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.
38. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-8.
39. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670-6.
40. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-75.
41. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759-66.
42. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
43. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-9.

44. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
45. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17
46. Seneviratne B, Moore GA, West PD. Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. *Br Heart J*. 1994;72(1):63-8.
47. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, Larrain JR, Robertson AD, Bristow MR, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83(8):1201-5.
48. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1060-6.
49. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993;342(8885):1441-6.
50. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(5):1154-61.
51. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018.
52. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e95.
53. Arsalan M, Squiers JJ, DiMaio JM, Mack MJ. Catheter-based or surgical repair of the highest risk secondary mitral regurgitation patients. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(3):278-83.

54. Milano C.A., Daneshmand M.A., Rankin J.S., et al. (2008) Survival prognosis and surgical management of ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 86:735–744
55. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:916-24.
56. Kwon MH, Lee LS, Cevasco M, et al. Recurrence of mitral regurgitation after partial versus complete mitral valve ring annuloplasty for functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:616-22.
57. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, et al. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1989-97
58. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23-32.
59. Bach D.S., Bolling S.F. improvement following correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. *Am J Cardiol* 1996; 78:966–969.
60. Lorusso R, Gelsomino S, Vizzardi E, 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;145:128-39; discussion 137-8.
61. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, et al. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:295-303.
62. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):344-53.
63. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:185-6.
64. Chiam PT, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter mitral valve repair: a classification of the technology. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1-13
65. Brief Description of the Percutaneous Mitral Repair Procedure Using the MitraClip® Device [Internet]. Ctsnet.org. 2020 [cited 23 June 2020]. Available from:

<https://www.ctsnet.org/article/brief-description-percutaneous-mitral-repair-procedure-using-mitraclip®-device#OPERATIVESTEPS>

66. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(4):616-64.
67. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2134-40.
68. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1395-406.
69. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):317-28.
70. Maisano F., Franzen O., Baldus S., et al. (2013) Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 62:1052–1061
71. Schillinger W, Hunlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U, et al. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRAnscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention.* 2013;9(1):84-90.
72. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-306.
73. Charitos EI, Sievers HH. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(1):53-6.
74. Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(1):i3-10.
75. Bellhouse BJ, Bellhouse FH. Mechanism of closure of the aortic valve. *Nature.* 1968;217(5123):86-7.

76. Schmidtke C, Sievers HH, Frydrychowicz A, Petersen M, Scharfschwerdt M, Karluss A, et al. First clinical results with the new sinus prosthesis used for valve-sparing aortic root replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(3):585-90.
77. Thubrikar, M, Bosher, LP, and Nolan, SP. The mechanism of opening of the aortic valve. *J Thorac Cardiothorac Surg*. 1979; 77: 863–870.
78. Higashidate M, Tamiya K, Beppu T, et al. Regulation of the aortic valve opening. In vivo dynamic measurement of aortic valve orifice area. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:496-503
79. De Paulis R, Bassano C, Bertoldo F, Chiariello L. Aortic valve-sparing operations and aortic root replacement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8(2):97-101.
80. De Paulis R, De Matteis GM, Nardi P, et al. Opening and closing characteristics of the aortic valve after valve-sparing procedures using a new aortic root conduit. *Ann Thorac Surg* 2001;72:487-94.
81. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*. 2013;99(6):396-400.
82. Losenno KL, Chu MW. Bicuspid aortic valve disease. *CMAJ*. 2013;185(18):1599.
83. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc*. 1987 Feb;62(2):119–23.
84. Lilly, Leonard S. *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*. Baltimore, MD: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
85. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 373(9667):956–66.
86. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation*. 2014;129(2):244-53
87. Roberts WC, Ko JM, Moore TR, Jones WH, 3rd. Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005). *Circulation*. 2006;114(5):422-9.
88. Rao PN, Kumar AS. Aortic valve replacement through right thoracotomy. *Tex Heart Inst J* 1993;20:307–8.

89. Cosgrove DM, Sabik JF. Minimally invasive approach for aortic valve operations. *Ann Thorac Surg* 1996;62:596–7.
90. Glauber M, Miceli A, Bevilacqua S, et al. Minimally invasive aortic valve replacement via right anterior minithoracotomy: early outcomes and midterm follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1577–9.
91. Jahangiri M, Hussain A, Akowuah E. Minimally invasive surgical aortic valve replacement. *Heart*. 2019;105(Suppl 2):s10-s5.
92. Glauber M, Ferrarini M, Miceli A. Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:26–32.
93. Ramlawi B, Bedeir K, Lamelas J. Aortic valve surgery: minimally invasive options. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2016;12:27–32.
94. Lim JY, Deo SV, Altarabsheh SE, Jung SH, Erwin PJ, Markowitz AH, et al. Conventional versus minimally invasive aortic valve replacement: pooled analysis of propensity-matched data. *J Card Surg*. 2015;30(2):125-34.
95. Phan K, Xie A, Tsai YC, Black D, Di Eusano M, Yan TD. Ministernotomy or minithoracotomy for minimally invasive aortic valve replacement: a Bayesian network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(1):3-14.
96. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Frati G, Sani G. Does ministernotomy improve postoperative outcome in aortic valve operation? A prospective randomized study. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:460Y465
97. Attia RQ, Hickey GL, Grant SW, Bridgewater B, Roxburgh JC, Kumar P, et al. Minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a propensity-matched study from the UK National Data. *Innovations (Phila)* 2016;11:15–23.
98. Seitz M, Goldblatt J, Paul E, Marcus T, Larobina M, Yap CH. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement Via Right Anterior Mini-Thoracotomy: Propensity Matched Initial Experience. *Heart Lung Circ*. 2017.
99. Nair SK, Sudarshan CD, Thorpe BS, Singh J, Pillay T, Catarino P, et al. Mini-Stern Trial: A randomized trial comparing mini-sternotomy to full median sternotomy for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(6):2124-32 e31.

100. T Doenst, M.A. Borger, R.D. Weisel, T.M. Yau, M. Maganti, V. Rao. Relation between aortic cross-clamp time and mortality-not as straightforward as expected. *Eur J Cardiothorac Surg*, 33 (2008), pp. 660-665.
101. A. Michalopoulos, G. Tzelepis, U. Dafni, S.Geroulanos. Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting *Chest*, 115 (1999), pp. 1598-1603
102. J.P. Schwartz, M. Bakhos, A. Patel, S. Botkin, S.Neragi-Miandoab Repair of aortic arch and the impact of cross-clamping time, New York heart association stage, circulatory arrest time, and age on operative outcome *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 7 (2008), pp. 425-429
103. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg* 2011;9:104–9.
104. Glauber M, Miceli A, Gilmanov D, Ferrarini M, Bevilacqua S, Farneti PA, et al. Right anterior minithoracotomy versus conventional aortic valve replacement: a propensity score matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(5):1222-6.
105. Bowdish ME, Hui DS, Cleveland JD, et al. A comparison of aortic valve replacement via an anterior right minithoracotomy with standard sternotomy: a propensity score analysis of 492 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:456-63.
106. Sansone F, Punta G, Parisi F, Dato GMA, Zingarelli E, Flocco R et al. Right minithoracotomy versus full sternotomy for the aortic valve replacement: preliminary results. *Heart Lung Circ* 2012;21:169–73
107. Hancock, Helen C. and Maier, Rebecca H., et al. Mini-Sternotomy Versus Conventional Sternotomy for Aortic Valve Replacement: Results from the MAVRIC Randomised Controlled Trial (July 31, 2018).
108. Nair SK, Sudarshan CD, Thorpe BS, Singh J, Pillay T, Catarino P, et al. Mini-Stern Trial: A randomized trial comparing mini-sternotomy to full median sternotomy for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(6):2124-32 e31.
109. Benetti F, Rizzardi JL, Concetti C, Bergese M, Zappetti A. Minimally aortic valve surgery avoiding sternotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16 Suppl 2:S84-5.
110. Ahangar AG, Charag AH, Wani ML, et al. Comparing Aortic Valve Replacement through Right Anterolateral Thoracotomy with Median Sternotomy. *Int Cardiovasc Res J* 2013;7:90-4.

111. Phan K, Xie A, Di Eusanio M, Yan TD. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(4):1499-511
112. Ruparelia NP. Technical aspects of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *E-J Cardiol Pract* 2016;14. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/technical-aspects-of-transcatheter-aortic-valve-implantation-tavi>.
113. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: The European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2011;124:425–33.
114. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*. 2011;32:191–7.
115. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–607.
116. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187–98.
117. Makkar RR, Fontana GP, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696–704.
118. Kodali SK, Williams MR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686–95.
119. Mack M, Leon M, Smith C, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis. *Lancet*. 2015;385(9986):2477–84.
120. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014; 130: 1483-1492.
121. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609–20.

122. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019.
123. Costa G, Criscione E, Todaro D, Tamburino C, Barbanti M. Long-term Transcatheter Aortic Valve Durability. *Interv Cardiol*. 2019;14(2):62-9.
124. Barbanti M, Tamburino C. Late degeneration of transcatheter aortic valves: pathogenesis and management. *EuroIntervention*. 2016;12(Y):Y33-6.
125. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P et al. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation*. 2018;138:2597–607.
126. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA et al. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:537–45.
127. Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D et al. Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:546–53.
128. Wunderlich NC, Siegel RJ. Peri-interventional echo assessment for the MitraClip procedure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(10):935-49.
129. Buzzatti N, De Bonis M, Denti P, Barili F, Schiavi D, Di Giannuario G et al. What is a “good” result after transcatheter mitral repair? Impact of 2+ residual mitral regurgitation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;151(1):88-96.
130. Brouwer J et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020.
131. Osman M, Syed M, Balla S, Kheiri B, Golwala H, Zahr F. Meta-Analysis of Aspirin Monotherapy Versus Dual Antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2020 Sep 19:S0002-9149(20)30971-1.
132. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017 Jul 10;10(13):1357-1365.

133. Packer M, Grayburn PA. Contrasting effects of pharmacological, procedural and surgical interventions on proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Circulation*. 2019;Epub ahead of print.
134. Bonow RO, O’Gara PT, Adams DH, et al. 2020 focused update of the 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation [published online February 10, 2020]. *J Am Coll Cardiol*. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.005.
135. Boodhwani, M., El Khoury, G. Aortic Valve Repair: Indications and Outcomes. *Curr Cardiol Rep* **16**, 490 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0490-7>
136. Emmanuel Lansac, Laurent de Kerchove, Aortic valve repair techniques: state of the art, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 53, Issue 6, June 2018, Pages 1101–1107, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy176>
137. Harky A, Antoniou A, Howard C, Rimmer L, Ahmad MU, Bashir M. Valve sparing aortic root surgery: from revolution to evolution? *J Vis Surg* 2019;5:14
138. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1080-90.
139. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:617-21; discussion 22.
140. de Kerchove L, Boodhwani M, Glineur D, Poncelet A, Rubay J, Watremez C, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G. Cusp prolapse repair in trileaflet aortic valves: free margin plication and free margin resuspension techniques. *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):455-61; discussion 461. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.064. PMID: 19632393.