

Communiqué clinique

Résultats sur 20 ans

Bioprothèse péricardique aortique Carpentier-Edwards PERIMOUNT

La bioprothèse aortique péricardique Carpentier-Edwards PERIMOUNT a été introduite dans l'usage clinique en 1981 et approuvée pour la distribution commerciale aux États-Unis le 26 septembre 1991. Les données présentées ci-dessous sont un résumé de l'expérience clinique de 20 ans de quatre centres post-approbation (Annexe 1). Ces quatre centres ont participé à des études post-approbation menées conformément au protocole post-approbation soumis dans le cadre de l'autorisation de commercialisation n° P860057 pour la bioprothèse PERIMOUNT.

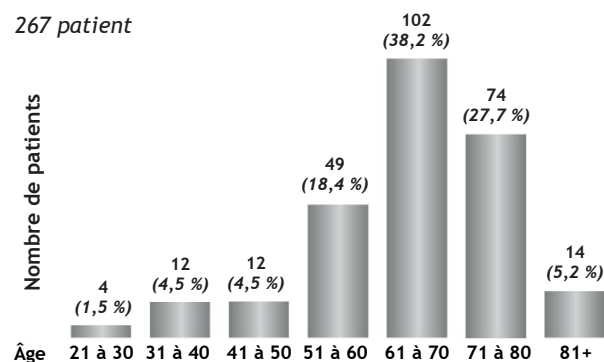
Matériels et méthodes

Patients

Au total, 267 patients ont fait l'objet d'un remplacement valvulaire aortique isolé par une bioprothèse PERIMOUNT entre septembre 1981 et décembre 1983. L'âge moyen au moment de l'implantation était de 65 ± 12 ans (de 21 à 86 ans, Figure 1). Parmi eux, 64 % étaient des hommes. Au cours de la période préopératoire, 45 (17 %) des patients appartenaient à la classe fonctionnelle IV selon la New York Heart Association (NYHA), 115 (43 %) appartenaient à la classe III, 93 (35 %) appartenaient à la classe II et 10 (4 %) appartenaient à la classe I (quatre patients n'ont pas été classés). Huit (3 %) avaient déjà souffert d'un dysfonctionnement valvulaire aortique. Les maladies coronariennes ($n=133$, 50 %), l'insuffisance cardiaque congestive ($n=58$, 22 %) et les infarctus du myocarde antérieurs ($n=45$, 18 %) étaient les affections préexistantes les plus courantes. L'indication la plus fréquente pour le remplacement de la valve était la sténose aortique pure chez 174 patients (65 %), la régurgitation aortique pure chez 46 patients (17 %), et la sténose et la régurgitation mixtes chez 39 patients (15 %).

Figure 1 : Répartition de l'âge au moment de l'implantation

267 patient



Technique chirurgicale

Le remplacement de la valve aortique a été effectué selon les techniques standard. Les interventions concomitantes, pratiquées chez 123 patients, comprenaient un pontage aortocoronarien (PAC) chez 108 patients, une greffe de l'aorte ascendante chez sept patients et une réparation de la valve ou de l'anneau chez huit patients.

La taille de la prothèse implantée était de 19 mm chez 34 patients (12,7 %), de 21 mm chez 83 patients (31,1 %), de 23 mm chez 85 patients (31,8 %), de 25 mm chez 48 patients (18,0 %), de 27 mm chez 12 patients (4,5 %), et de 29 mm chez cinq patients (1,9 %).

Suivi

L'état des patients de cette cohorte a été évalué chaque année lors de visites au cabinet ou à l'hôpital, ou au moyen de questionnaires détaillés remplis par téléphone ou par courrier.

Au total, 2 407 années-patients et 2 386 années-patients tardives (> 30 jours) ont été disponibles pour l'analyse. Le suivi moyen était de $9,0 \pm 5,5$ ans, avec un maximum de 20,3 ans. Le statut des patients au dernier intervalle de suivi comprenait 189 patients décédés (70,8 %), 10 patients vivants (3,8 %), 46 patients explantés (17,2 %) et 22 patients perdus de vue (8,2 %).

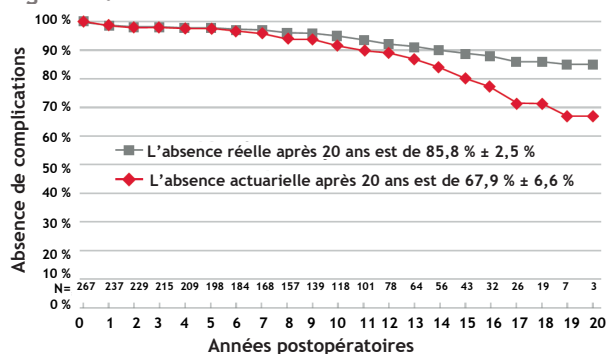
Résultats

Survie liée à la valve

Il y a eu un total de 48 décès liés à la valve dans cette population de patients; un décès lié à la valve s'est produit au cours de la période opératoire et consistait en un saignement. Vingt-huit décès postopératoires liés à la valve (1,2 %/année-patients), dont cinq patients pour cause de thromboembolie, quatre patients pour cause d'endocardite/sepsie, trois patients pour cause de détérioration structurelle de la valve et un patient pour cause de saignement. Quinze autres décès ont été considérés comme étant liés à la valve en raison d'un manque de renseignements ou parce que le chercheur les avait classés comme étant liés à la valve.

Il s'agissait d'un arrêt cardiaque (n=2), d'une coagulopathie intravasculaire disséminée (n=1), d'une insuffisance cardiaque congestive (n=3) et d'autres cas (n=9). L'absence réelle de décès liés à la valve après 20 ans était de 85,8 ± 2,5 %; l'absence actuarielle de décès liés à la valve après 20 ans était de 67,9 ± 6,6 % (Figure 2).

Figure 2 : Absence de décès lié à la valve

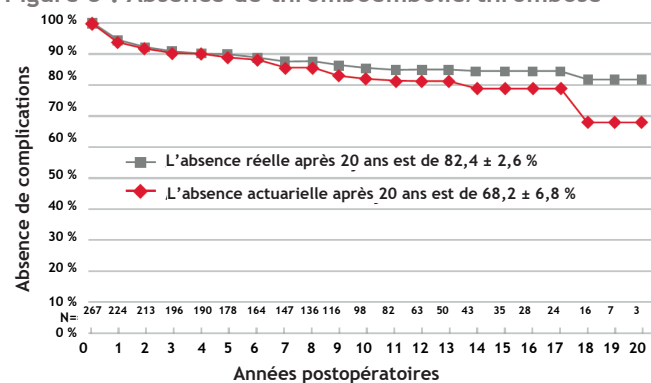


Dix-neuf décès supplémentaires étaient dus à des causes inconnues (n=14) ou à une mort subite (n=5), et auraient pu être liés à la valve; cependant, les cinq morts subites et les neuf causes inconnues avaient des antécédents de coronaropathie ou d'insuffisance cardiaque congestive. Ces décès ont été classés de manière prudente comme étant liés à la valve; par conséquent, l'absence réelle de décès liés à la valve était de 77,2 ± 3,0 %, et l'absence actuarielle de décès liés à la valve après 20 ans était de 55,4 ± 6,4 %.

Thromboembolie/thrombose

Onze patients (4,1 %) ont présenté des embolies au cours de la période opératoire; trois patients ont dû être réopérés. Quarante et un événements thromboemboliques tardifs ont été signalés, soit un taux linéarisé de 1,7 %/année-patients, et cinq patients sont décédés des suites de cette complication. L'absence réelle de thromboembolie/thrombose après 20 ans était de 82,4 ± 2,6 %; l'absence actuarielle de thromboembolie/thrombose après 20 ans était de 68,2 ± 6,8 % (Figure 3) après 20 ans était de 68,2 ± 6,8 % (Figure 3). Aucun cas de thrombose valvulaire n'a été signalé dans cette cohorte de patients.

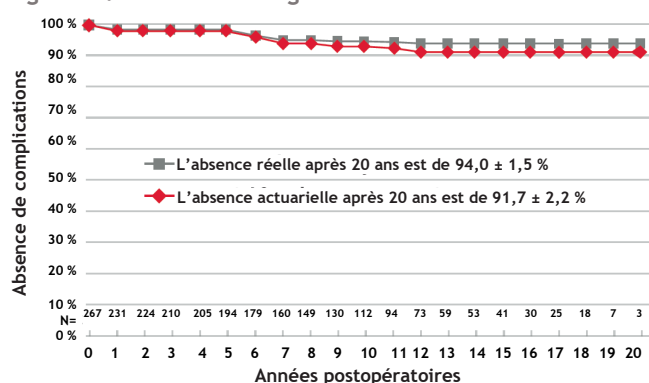
Figure 3 : Absence de thromboembolie/thrombose



Saignement

Le taux de saignement au bloc opératoire était de 1,9 % et incluait le seul décès au bloc opératoire lié à la valve. Dix patients (0,4 %/année-patients) ont présenté des saignements au cours de la période postopératoire; un patient est décédé par la suite. L'absence réelle de saignement après 20 ans était de 94,0 ± 1,5 %; l'absence actuarielle de saignement après 20 ans était de 91,7 ± 2,2 % (Figure 4).

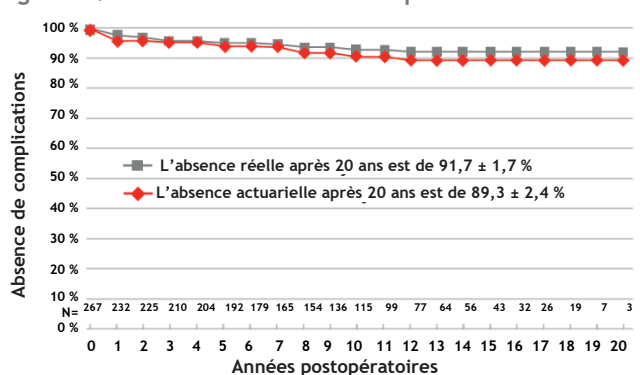
Figure 4 : Absence de saignement



Endocardite/sepsie

Dix-neuf cas d'endocardite/sepsie ont été signalés au cours de la période postopératoire, soit un taux linéarisé de 0,8 %/année-patients. Parmi ceux-ci, quatre patients sont décédés et deux patients ont dû être réopérés. L'absence réelle d'endocardite/sepsie après 20 ans était de 91,7 ± 1,7 %; l'absence actuarielle d'endocardite/sepsie après 20 ans était de 89,3 ± 2,4 % (Figure 5).

Figure 5 : Absence d'endocardite/sepsie



Détérioration structurelle de la valve

Une explantation due à une détérioration structurelle de la valve a été nécessaire chez 36 patients. Le principal mode d'échec a été la calcification chez 35 patients et la déchirure de la valve chez un patient. La durée moyenne d'implantation des prothèses avec une détérioration structurelle de la valve était de $17,3 \pm 4,0$ ans.

L'évaluation de l'effet de l'âge sur le rendement de la valve tissulaire a été fréquemment discutée dans la littérature. Il est important d'évaluer la bioprothèse PERIMOUNT en fonction de l'âge du patient au moment de l'implantation afin d'évaluer avec précision son excellent rendement clinique à long terme. L'absence d'explantation due à la détérioration structurelle de la valve est présentée en fonction de l'âge du patient au moment de l'implantation (Figures 6 à 9).

Figure 6 : Absence d'explantation due à la détérioration structurelle de la valve

Patients ≥ 60 ans

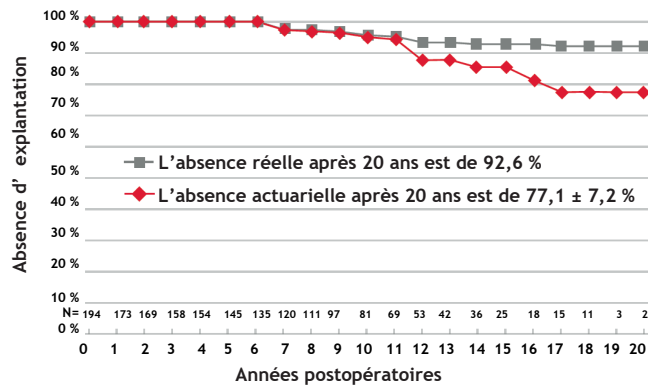


Figure 7 : Absence d'explantation due à la détérioration structurelle de la valve

Patients ≥ 65 ans

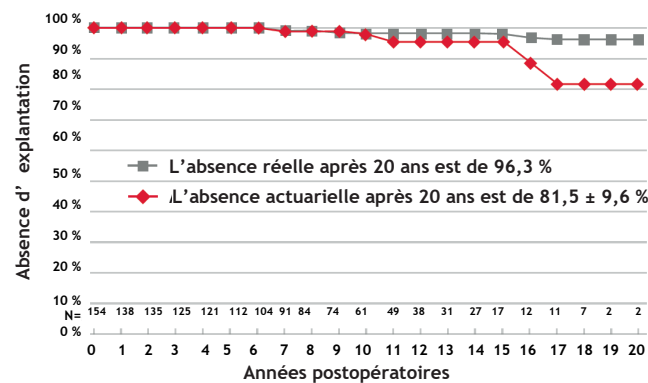


Figure 8 : Absence d'explantation due à la détérioration structurelle de la valve

Patients âgés de 61 à 70 ans

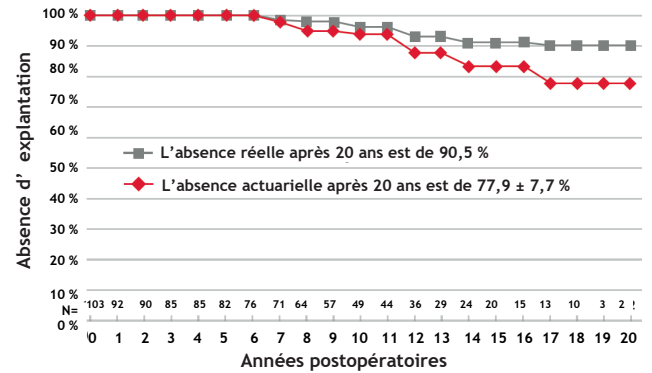
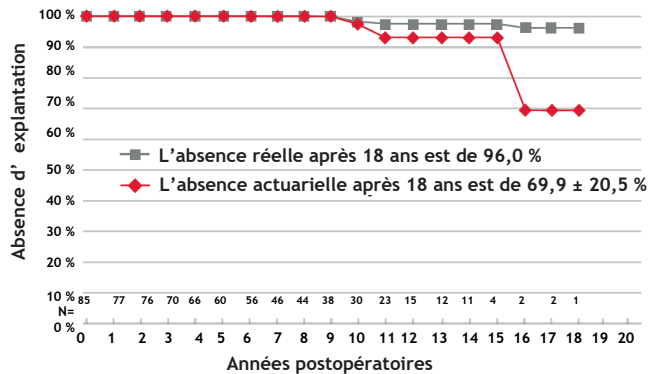


Figure 9 : Absence d'explantation due à la détérioration structurelle de la valve

Patients > 70 ans



Classe fonctionnelle de la NYHA

Lors de la plus récente évaluation de suivi, 199 patients (82,6 %) appartenaient à la classe fonctionnelle I ou II (Tableau 1). La majorité des patients ont montré une amélioration fonctionnelle selon la classification NYHA par rapport au score préopératoire.

Tableau 1 : Classe préopératoire comparée à la dernière classe NYHA signalée

Préopératoire	Postopératoire					Total
	I	II	III	IV	Inconnue*	
I	6	4	0	0	0	10
II	38	34	12	3	6	93
III	49	35	16	4	11	115
IV	13	17	5	1	9	45
Inconnue*	2	1	1	0	0	4
Total	108	91	34	8	26	267

*Perdus de vue ou non disponibles au moment du suivi

Annexe 1 : Synthèse des résultats

Centres de post-approbation	Patients	Pourcentage
Clinique 1 : Delos M. Cosgrove, M.D. The Cleveland Clinic Foundation	99	37,1 %
Clinique 4 : Robert W.M. Frater, M.D. Montefiore Hospital	48	18,0 %
Clinique 5 : Robert W.M. Frater, M.D. Albert Einstein College of Medicine	47	17,6 %
Clinique 10 : J. Edward Okies, M.D. Northwest Surgical Associates	73	27,3 %
Total	267	100 %

Synthèse des données cliniques

Nombre de patients	267
Période d'implantation	Du 24 septembre 1981 au 28 décembre 1983
Âge moyen	64,9 ans
Répartition	171 hommes (64 %) 96 femmes (36 %)
Période moyenne de suivi	9,0 ± 5,5 ans
Nombre total d'années-patients	2 407
Diagnostic préopératoire le plus fréquent	
• Sténose aortique	65,2 %

Absence de complications après 20 ans

	Réelle	Actuarielle	Taux linéarisé (%/année- patients)
Décès liés à la valve	85,8 ± 2,5 %	67,9 ± 6,6 %	1,2
Thromboembolie/thrombose	82,4 ± 2,6 %	68,2 ± 6,8 %	1,7
Saignement	94,0 ± 1,5 %	91,7 ± 2,2 %	0,4
Endocardite/sepsie	91,7 ± 1,7 %	89,3 ± 2,4 %	0,8
Explantation due à la détérioration structurale de la valve			
≥ 60	92,6 ± 2,0 %	77,1 ± 7,2 %	n.p.*
≥ 65	96,3 ± 1,6 %	81,5 ± 9,6 %	
> 70	96,0 ± 2,3 %	77,9 ± 7,7 %	

* Non pertinent. La détérioration structurale de la valve ne se présente pas comme une fonction de risque constante; par conséquent, les taux linéarisés ne sont pas significatifs.

Références :

1. David T, et al. Late Results of Heart Valve Replacement with The Hancock II Bioprosthesis. J Thorac and Cardiovasc Surg 2001;121:268-78.

Synthèse succincte : Bioprothèses aortiques

Indications : À utiliser chez les patients dont la valvulopathie aortique justifie le remplacement de la valve naturelle ou de la valve prothétique précédemment mise en place. **Contre-indications :** Ne pas utiliser si le chirurgien estime que cela serait contraire à l'intérêt du patient. **Complications et effets secondaires :** Sténose, régurgitation, endocardite, hémolyse, thromboembolie, thrombose valvulaire, dysfonctionnement non structural, détérioration structurale de la valve, anémie, arythmie, hémorragie, accident ischémique transitoire/accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, angine de poitrine, qui peuvent tous entraîner une réopération, une explantation, une invalidité permanente ou la mort. **Mises en garde :** Des traitements de substitution doivent être envisagés en présence d'affections touchant le métabolisme calcique ou lorsque des traitements médicamenteux chroniques contenant du calcium sont utilisés, notamment chez les enfants, les adolescents, les jeunes adultes et les patients suivant un régime alimentaire riche en calcium ou faisant l'objet d'une hémodialyse d'entretien. À utiliser avec prudence en présence d'une hypertension systémique grave ou lorsque la longévité anticipée du patient est supérieure à la longévité connue de la prothèse. **AVERTISSEMENT :** La loi fédérale (États-Unis) prévoit que ce dispositif ne peut être délivré que sur ordonnance médicale ou ne peut être vendu que par un médecin. Veuillez consulter le mode d'emploi pour connaître l'ensemble des renseignements sur la prescription, y compris les indications, les contre-indications, les mises en garde, les précautions d'utilisation et les événements indésirables.

Edwards, Edwards Lifesciences, le logo E stylisé, Carpentier-Edwards et PERIMOUNT sont des marques de commerce d'Edwards Lifesciences Corporation. Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

© 2020 Edwards Lifesciences Corporation. Tous droits réservés. PP--CA-0958 v2.0FR

Edwards Lifesciences • One Edwards Way, Irvine CA 92614 États-Unis • edwards.com

Annexe 2 : Méthodes statistiques

Les statistiques descriptives ont été synthétisées sous forme de moyenne et d'écart-type pour les variables continues, avec des limites de confiance calculées à l'aide de la statistique t, et sous forme de fréquences et de pourcentages pour les variables catégorielles, avec des limites de confiance exactes.

L'analyse paramétrique des événements indésirables a été réalisée à l'aide d'un modèle de risque constant, en tenant compte uniquement des événements survenant 31 jours ou plus après l'implantation; les limites de confiance ont été calculées à l'aide de la statistique approximative du chi-carré de Cox, comme indiqué dans l'article de G.L. Grunkemeier and W.N. Anderson, « Clinical evaluation and analysis of heart valve substitutes », J Heart Valve Dis 7;1998:163-9.

Les estimations non paramétriques des événements indésirables ont été obtenues selon la méthode de Kaplan et Meier, les erreurs types ont été calculées à l'aide de l'algorithme de Greenwood et les groupes ont été comparés à l'aide du test de Mantel-Haenszel. L'analyse des risques concurrents des événements indésirables (c'est-à-dire l'absence réelle de détérioration structurale de la valve) est fondée sur la forme matricielle des algorithmes de Kaplan-Meier et de Greenwood, comme présentée dans Andersen et coll., « Statistical Models based on Counting Processes », Springer-Verlag 1993.

Annexe 3 : Détérioration structurale de la valve

Lorsque la bioprothèse PERIMOUNT a d'abord fait l'objet d'études cliniques en 1981, les lignes directrices de la STS (publiées pour la première fois en 1988) en matière de morbidité et de mortalité à la suite de chirurgies valvulaires cardiaques n'existaient pas encore. À l'époque, la directive du FDA consistait à signaler le rendement des valves bioprothétiques en termes de « dysfonctionnement valvulaire », défini comme étant « soit l'explantation d'une valve à l'étude en raison d'une régurgitation ou d'une sténose, soit un souffle associé à la valve à l'étude entraînant des conséquences cliniques pour le patient ».

Il s'agit des lignes directrices utilisées à l'origine pour définir le dysfonctionnement valvulaire dans la cohorte clinique à long terme d'Edwards. En outre, les directives du FDA ne font pas de distinction entre les souffles dus à des anomalies extrinsèques à la valve, y compris les fuites paravalvulaires ou la prolifération du pannus. Ainsi, la définition utilisée à l'origine par Edwards concernant la bioprothèse PERIMOUNT aurait pu entraîner un sursignalement de cas de dysfonctionnement valvulaire.

Selon les lignes directrices de la STS de 1996, la détérioration structurale de la valve est définie comme « any change in function (a decrease of one NYHA functional class or more) of an operated valve resulting from an intrinsic abnormality of the valve that causes stenosis or regurgitation » (« toute modification de la fonction [diminution d'une classe fonctionnelle NYHA ou plus] d'une valve opérée résultant d'une anomalie intrinsèque de la valve qui provoque une sténose ou une régurgitation »)1. Tous les patients de la cohorte à long terme d'Edwards ont été évalués pour déceler la présence d'un dysfonctionnement valvulaire/d'une détérioration structurale de la valve selon les critères originaux définis en 1981 et les critères les plus récents de la STS.

En raison de la subjectivité relative de l'évaluation de la détérioration structurale de la valve fondée uniquement sur des outils cliniques (échocardiographie, auscultation des souffles, évaluation de la classe NYHA), les taux varient considérablement d'un centre à l'autre. Par conséquent, de nombreux centres se basent sur le diagnostic plus définitif de la détérioration structurale de la valve au moment de l'explantation de la valve, ce qui élimine toute évaluation subjective du dysfonctionnement valvulaire.

En fait, une analyse de la littérature montre que la plupart des articles publiés sur la durabilité clinique des bioprothèses se basent sur la définition plus définitive et moins subjective, c'est-à-dire « Freedom from Explant due to SVD » (l'absence d'explantation due à la détérioration structurale de la valve). De nombreux articles publiés font état d'une détérioration structurale de la valve selon la définition « Freedom from Explant » (l'absence d'explantation), mais utilisent les termes « Freedom from Primary Tissue Failure » (l'absence d'une défaillance du tissu primaire) ou « Freedom from Structural Valve Deterioration » (l'absence d'une détérioration structurale de la valve). Par exemple, dans la dernière étude à long terme, le signalement « Freedom from Structural Valve Deterioration » (l'absence d'une détérioration structurale de la valve) concernant la bioprothèse Medtronic Hancock II est fondé sur une méthodologie similaire à celle utilisée pour la bioprothèse PERIMOUNT¹.



Edwards