

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

24 mars 2015

CONCLUSIONS

MITRACLIP, clip de réparation mitrale bord à bord

Demandeur : ABBOTT France SAS (France)

Fabricant : Evalve Inc (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	Patients avec insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité. Tous ces critères et en particulier la contre-indication chirurgicale doivent être validés par une équipe multidisciplinaire <i>ad hoc</i>. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique (non indication).
Service Attendu (SA) :	<u>Dans les indications retenues :</u> Suffisant, en raison de : ● l'intérêt thérapeutique du clip de réparation mitrale bord à bord pour le traitement de l'insuffisance mitrale sévère, symptomatique, d'origine dégénérative, ● l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie. Pour le traitement de l'insuffisance mitrale <u>dégénérative</u> modérée (3+) à sévère (4+) <u>chez les patients à haut risque chirurgical</u> : ● Insuffisant Pour le traitement de l'insuffisance mitrale <u>mixte</u> modérée (3+) à sévère (4+) <u>chez les patients à haut risque chirurgical ou non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire</u> : ● Insuffisant Pour le traitement de l'insuffisance mitrale <u>fonctionnelle</u> modérée (3+) à sévère (4+) chez les patients à haut risque chirurgical ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents : ● Insuffisant

Comparateur retenu :	Absence d'alternative
Amélioration du SA :	ASA de niveau II
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	• Dix études observationnelles, prospectives, non comparatives documentant la faisabilité d'implantation du dispositif MITRACLIP et les résultats d'efficacité et de sécurité à court et moyen terme chez des patients à haut risque chirurgical ou non éligibles à un geste chirurgical correcteur ayant une insuffisance mitrale de stade 3+/4+ d'origine dégénérative ou fonctionnelle. • Quatre recommandations de pratique clinique (deux recommandations sur la prise en charge des valvulopathies et deux recommandations sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque). • Cinq évaluations des technologies de santé supportant la commercialisation ou le remboursement de MITRACLIP dans des pays étrangers.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Compte tenu de la difficulté de la technique d'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord, de la courbe d'apprentissage qui en résulte et de la stricte sélection des patients, la Commission recommande que l'implantation de MITRACLIP soit encadrée, avec la mise en œuvre de l'article L 1151-1 du Code de la santé publique. <u>Sélection des patients</u> La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée lors de la réunion multidisciplinaire <i>ad hoc</i> impliquant un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien, un échocardiographe et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Des spécialistes cliniques du laboratoire Abbott Vascular peuvent être consultés pour vérifier la compatibilité de l'anatomie valvulaire à la pose du dispositif. <u>Composition des équipes et formation requise</u> Doivent être présents en salle d'intervention, un anesthésiste-réanimateur, un infirmier anesthésiste, un échocardiographe et un cardiologue interventionnel ou rythmologue interventionnel ayant l'expérience de la ponction transseptale (au moins 30 procédures par an). Pour la gestion des risques de tamponnade, doit être disponible un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un cardiologue ayant la compétence du drainage péricardique percutané. En termes de formation, tout opérateur d'un centre amené à être habilité doit : • avoir l'expérience de la ponction transseptale avec au moins 30 procédures par an ; • avoir acquis dans le cadre d'une formation initiale spécifique au dispositif implanté la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;

	avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique : les 20 premières procédures sont accompagnées par un proctor médical et les 50 premières par un spécialiste clinique du laboratoire Abbott Vascular. L'échocardiographiste doit également bénéficier de la même formation initiale au dispositif implanté et la même formation pratique par compagnonnage. La Commission recommande également un seuil minimal d'activité fixé à 2 implantations de dispositif MITRACLIP par mois et par opérateur. <u>Environnement technique</u> Le plateau technique doit être un centre médico-chirurgical regroupant sur le même site les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque, ou un centre regroupant sur le même site les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de rythmologie agréé par l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour les procédures d'ablation de fibrillation atriale. La procédure doit être réalisée en salle de cathétérisme avec définition optimale d'images radiologiques et ambiance conforme à celle d'un bloc opératoire en termes d'asepsie.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'un registre réalisé avec la participation des professionnels de santé concernés visant à documenter <i>a minima</i> chez tous les patients implantés en France : les décès, les réinterventions pour cause de dysfonction valvulaire mitrale, les fuites mitrales de stade 3+/4+ et l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Le suivi des patients devrait être réalisé à 1 mois de suivi, 1 an puis une fois par an pendant 3 ans. Les caractéristiques des patients à l'inclusion devront être renseignées (type et gravité d'insuffisance mitrale, classification NYHA, comorbidités...).
Population cible :	Environ 1 350 patients par an.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Référence MSK01ST avec :

- système de pose du clip : CDS02ST
- cathéter guide orientable : SGC01ST

01.2. CONDITIONNEMENT

Le système MITRACLIP est fourni de façon unitaire et stérile dans des sachets scellés..

Plusieurs accessoires sont également fournis avec le système MITRACLIP :

- un stabilisateur, fourni non stérile et devant être stérilisé par vapeur d'eau avant utilisation ;
- des tapis en caoutchouc de silicone, stériles et à usage unique ;
- des dispositifs de fixation stériles permettant d'assembler le stabilisateur stérilisé et le système MITRACLIP par vissage ;
- des supports en plexiglas et un support élévateur, fournis non stériles destinés à être recouverts d'un champ stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

- Traitement de l'insuffisance mitrale dégénérative ou mixte (fonctionnelle et dégénérative) chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+).
- Traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) et une fraction d'éjection > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Absence d'alternative.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du clip de réparation mitrale MITRACLIP.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

MITRACLIP est un dispositif médical implantable (DMI) de classe III ayant été évalué par l'organisme notifié DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le système MITRACLIP est composé d'un cathéter guide orientable avec un dilateur et d'un système de mise en place associant le clip, un manchon orientable et un cathéter de largage. Le clip est disponible en une taille et les dimensions du système sont reprises dans le tableau suivant :

Diamètre de la tige proximale du cathéter guide orientable	24 F
Diamètre de l'extrémité distale du cathéter guide orientable	23 F
Diamètre de franchissement septal du cathéter guide orientable	22 F
Longueur de travail utile du cathéter guide orientable	800 mm
Longueur de travail du dilateur	1 200 mm
Longueur de travail du manchon orientable	1 095 mm

Le clip MITRACLIP est composé d'un alliage de chrome-cobalt et possède deux branches. L'ensemble du clip est recouvert de tissu polyester. Les branches du clip peuvent être ajustées dans toutes les positions et le clip ouvert et fermé puis verrouillé et déverrouillé de façon répétée.

Le dispositif MITRACLIP est compatible avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les conditions suivantes :

- champ magnétique statique maximal de 3 Teslas ;
- gradient spatial maximal en champ statique de 2 500 gauss/cm ;
- débit d'absorption spécifique (DAS) de 3,0 W/kg en moyenne sur le corps entier, pendant 15 minutes de balayage.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le dispositif MITRACLIP assure la préhension et la coaptation des valvules de la valve mitrale afin d'obtenir un rapprochement fixe des valvules tout au long du cycle cardiaque. L'objectif est de diminuer les fuites mitrales.

Cette technique est une reproduction percutanée de la technique d'Alfieri qui visait à suturer bord à bord les feuillets valvulaires de la valve mitrale pour former un double orifice afin de réduire l'importance de la régurgitation.

03.4. ACTE

Il n'existe pas d'acte sur la CCAM pour la prise en charge de MITRACLIP. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE, EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Les éléments de preuve fournis par le fabricant étaient le programme d'étude clinique EVEREST (dont EVEREST I, EVEREST II et EVEREST II HRR), deux revues systématiques de la littérature et de nombreuses études observationnelles. Par ailleurs, ont été recherchées les recommandations de pratique clinique et les rapports d'évaluation des technologies de santé les plus récents.

Au total, ont été retenues l'étude EVEREST II HRR (*High Risk Registry*) et neuf études de cohortes non comparatives réalisées chez des patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie dont les résultats sont repris ci-dessous. La liste des études non retenues figure en annexe I.

L'étude EVEREST II, publiée par Feldman *et al.*, 2011¹, est une étude prospective, multicentrique et randomisée visant à comparer le dispositif MITRACLIP (n=184) à la chirurgie de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale (n=95) chez les patients ayant une insuffisance mitrale d'origine primaire ou secondaire de stade 3+/4+ éligibles à la chirurgie. Il s'agit d'une étude ayant pour but de montrer la non infériorité de MITRACLIP à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire mitral. L'évaluation était menée sur un critère composite d'efficacité à 1 an de suivi réunissant la survie sans décès, sans chirurgie mitrale et sans fuite mitrale de grade > 2+. Il s'agissait également de montrer la supériorité de MITRACLIP en termes de tolérance à 30 jours.

L'étude met en évidence la non infériorité du dispositif MITRACLIP par rapport à la chirurgie sur le critère principal d'efficacité (55% vs 73%, p=0,007) et la supériorité sur le critère de tolérance (événements indésirables majeurs : 15% vs 48%, p<0,001). Cette démonstration est obtenue au prix d'une perte d'efficacité consentie importante pour montrer la non infériorité des deux techniques (hypothèse : 25% sur la population en intention de traiter et 31% sur la population per protocole). De plus, la pertinence de la définition du critère de jugement principal d'efficacité (gravité différente des sous-critères), les conclusions sur la tolérance qui sont supportées par la diminution des saignements et des transfusions dans le groupe MITRACLIP (procédure mini-invasive, événements indésirables majeurs sans la complication « transfusion » : 5% vs 10%, NS) et l'hétérogénéité des étiologies d'insuffisance mitrale limitent la portée des conclusions de l'étude. Néanmoins, cette étude souligne la faisabilité d'implantation du dispositif MITRACLIP, l'amélioration de la symptomatologie des patients et un taux de complications acceptable. Ceci est réalisé au détriment de la réduction de l'insuffisance mitrale au cours du temps par rapport à la chirurgie et de la récurrence des gestes chirurgicaux pour cause de dysfonction valvulaire mitrale. Cette étude confirme que la technique ne doit pas s'adresser à des patients tout venant mais uniquement pour des patients sélectionnés ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire mitral. D'ailleurs, la demande du fabricant ne concernant que ces patients sélectionnés, les résultats de l'étude EVEREST II n'ont pas été rapportés en détail car ils ne pouvaient pas contribuer à valider l'indication revendiquée.

Etude EVEREST II HRR

Cette étude est fournie sous la forme d'un rapport d'étude et d'une publication Whitlow *et al.*, 2012². L'analyse détaillée de l'étude EVEREST II HRR est reprise dans le résumé tabulé de l'annexe II. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique à simple bras visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif MITRACLIP pour la prise en charge de l'insuffisance mitrale de stade 3+/4+ chez des patients symptomatiques à haut risque chirurgical. Le haut risque chirurgical était objectivé par un score prédictif de mortalité $\geq 12\%$ après évaluation du score STS ou après évaluation d'un chirurgien cardiovasculaire avec prise en compte des comorbidités pouvant ne pas être prises en compte dans le calcul du score STS. Les patients inclus dans l'étude ont un suivi prévisionnel jusqu'à 5 ans. Sont disponibles les résultats d'efficacité et de sécurité à 30 jours et 1 an de suivi.

Le critère de jugement principal était le taux de décès jusqu'à 30 jours de suivi, qui était comparé au taux prédictif de mortalité opératoire calculé à l'inclusion des patients.

¹ 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.

² Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, *et al.* Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) high risk study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(2):130-9.

L'échantillon à recruter a fait l'objet d'un calcul de nombre de sujets nécessaires au vu de cette hypothèse. Les critères de jugement secondaires d'efficacité étaient la survie sans décès, la survie sans insuffisance mitrale de grade supérieur à 2+, la symptomatologie du patient (statut NYHA), la qualité de vie selon le questionnaire SF-36, la fonction ventriculaire et le taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Une analyse *post hoc* a également été réalisée : la comparaison du taux de survie à 30 jours et 1 an des patients implantés avec MITRACLIP (n=78) avec un groupe de patients à haut risque chirurgical sous traitement médical bien mené (n=36). Les patients de ce groupe contrôle étaient des patients ayant été analysés pour l'éligibilité de la technique MITRACLIP dans le cadre de l'étude EVEREST II HRR mais qui n'ont finalement pas été inclus pour des raisons d'inadéquation de l'implantation du dispositif avec leur anatomie. Ce groupe contrôle a été mis en place rétrospectivement après avoir pris connaissance des résultats des patients inclus dans le groupe MITRACLIP. Le critère de jugement secondaire de sécurité était toutes les complications observées jusqu'à 1 an de suivi.

A l'inclusion, les patients du groupe MITRACLIP étaient âgés de 76,7 ans $\pm$ 9,8 en moyenne avec un score de risque prédictif de mortalité opératoire de 18,2% $\pm$ 8. Il s'agissait de patients à haut risque chirurgical avec pour 88,5% (n non renseigné) des patients plus de 5 comorbidités associées (notamment une maladie coronarienne, des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et de fibrillation auriculaire). Les patients étaient symptomatiques (70/78 en classe NYHA III/IV) avec une insuffisance mitrale de stade 3+/4+ (77/78). L'insuffisance mitrale était d'origine dégénérative pour 32/78 patients et d'origine fonctionnelle pour 46/78 patients.

L'objectif de l'étude était atteint avec un taux de décès jusqu'à 1 mois de suivi significativement inférieur au taux prédictif de mortalité opératoire calculé à l'inclusion des patients (taux de décès 7,7% avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95,472% de 14,8% ; taux prédictif de mortalité opératoire de 18,2% IC_{95%} [16,4%-20%]).

A 1 an de suivi, la survie dans le groupe MITRACLIP était de 75,6% (IC_{95%} [64,6%-84,7%]). Dans le groupe contrôle ce taux était de 55,6% (IC_{95%} non disponible) avec un p=0,0482 pour la comparaison entre les deux groupes.

Concernant le bénéfice clinique de la technique, il était noté une amélioration de la symptomatologie des patients, une amélioration de la composante de santé physique du questionnaire de qualité de vie SF-36 et de la fonction ventriculaire gauche. Le taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an de suivi était diminué par rapport aux caractéristiques des patients à l'inclusion. Il était toutefois rapporté un taux d'insuffisance mitrale de grade 3+/4+ de plus de 20% à 1 an de suivi.

Un taux global de complications de 26,9% et 42,3% était constaté à 1 mois et 1 an de suivi respectivement. Outre les décès qui ont été rapportés précédemment, les principales complications étaient des saignements majeurs nécessitant une transfusion sanguine de plus de 2 culots globulaires (n=19, 24,4% à 1 an) et des insuffisances rénales (n=5, 6,4% à 1 an). Deux AVC (2,6%) ont été recensés à 30 jours de suivi.

Au total, il s'agit d'une étude observationnelle portant sur un nombre limité de patients avec des étiologies d'insuffisance mitrale hétérogènes. Le groupe contrôle sélectionné et mis en place *a posteriori* limite l'interprétation des résultats de la comparaison du taux de survie de ces patients avec le groupe MITRACLIP. Néanmoins, cette étude met en évidence la faisabilité de la technique accompagnée d'une amélioration de la symptomatologie des patients et de la fonction ventriculaire. L'absence de remplacement des données manquantes est source d'un biais potentiel de surestimation du bénéfice clinique réel de la technique. Enfin, la Commission constate que le risque de conclure à tort sur le critère de

jugement principal ($\alpha=4,258\%$ en unilatéral) est deux fois plus important que la convention ($\alpha=2,5\%$ en unilatéral).

Synthèse des études observationnelles

Les résultats détaillés de ces études sont fournis en annexe III.

Ces études observationnelles portent sur près de 1 800 patients ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de remplacement ou de réparation valvulaire. L'Euroscore logistique moyen était compris entre 12 et 41% et le score STS moyen entre 10 et 24%. Dans la majorité des études, un tiers des patients avaient une insuffisance mitrale primaire et deux tiers des patients avaient une insuffisance mitrale secondaire. L'âge moyen était supérieur à 70 ans et les patients étaient symptomatiques dans plus de 80% des cas. Les données échocardiographiques à l'inclusion étaient évocatrices d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.

Deux des études observationnelles font référence à l'existence d'une courbe d'apprentissage de la technique d'implantation du dispositif MITRACLIP avec une répercussion sur la durée de réalisation de la procédure. L'influence sur les complications n'est pas décrite.

Les taux de mortalité pendant le séjour hospitalier et à 1 an de suivi étaient respectivement compris entre 0 et 4,3% et 10 et 24,2%. Les taux de mortalité à 1 an de suivi étaient également le reflet de l'impact des comorbidités associées.

En termes de données d'efficacité, suite à l'intervention plus de 70% des patients avaient une amélioration de leur insuffisance mitrale avec un grade $\leq 2+$. Il était également rapporté une amélioration de la distance de marche, de la symptomatologie et de la qualité de vie des patients par rapport à l'état basal. Les données échocardiographiques mettaient également en évidence l'incidence de la procédure MITRACLIP sur l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche.

Néanmoins, toutes ces études sont observationnelles, monocentriques pour la moitié d'entre elles, sans bras comparateur et mélangeant des insuffisances mitrales d'étiologies multiples. De nombreuses études portent également sur des effectifs restreints et/ou des suivis limités. La notion de haut risque chirurgical est variable en fonction des études ou sans définition *a priori* même si pour la plupart des cas la consultation d'une équipe pluridisciplinaire est citée³. L'existence d'une courbe d'apprentissage de la technique est manifeste mais en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de distinguer le seuil au-delà duquel la technique est considérée comme étant acquise avec des complications moindres. Enfin, les données échocardiographiques n'ont pas été relues par des experts indépendants.

Recommandations de pratique clinique sur :

- la prise en charge des valvulopathies publiées par l'European Society of Cardiology (ESC) en 2012⁴ ;
- le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique par l'European Society of Cardiology (ESC) en 2012⁵.

Ces recommandations sont fondées sur une analyse des données scientifiques issues de la littérature et sur des accords professionnels enrichis des avis d'un groupe de lecture.

³ L'équipe multidisciplinaire réunissait des cardiologues, des chirurgiens cardiaques, des échocardiographistes et des anesthésistes-réanimateurs.

⁴ European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33(19):2451-96.

⁵ European Society of Cardiology, Heart Failure Association, McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;33(14):1787-847.

Dans la recommandation liée à la prise en charge des valvulopathies, la procédure de suture bord à bord avec le dispositif MITRACLIP est abordée dans les deux chapitres liés à la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire et dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire.

Dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire, ont été pris en compte les résultats de l'étude EVEREST II et les résultats de registres européens et américains. Il est noté que le taux de succès de la procédure (qualifié par une insuffisance mitrale post procédurale $\leq 2+$) avoisine 75%, qu'il s'agit d'une procédure relativement sécurisée et bien tolérée même par des patients ayant un mauvais état clinique. Le critère associant la survie sans décès, sans chirurgie mitrale et sans insuffisance mitrale de stade 3+/4+ est de 55% à 1 an de suivi. Cette procédure est notée comme étant moins efficace que la chirurgie sur la réduction de l'insuffisance mitrale. Le suivi dans les études reste limité à 2 ans maximum et la récurrence de l'insuffisance mitrale est fréquente au cours du suivi avec 20% des patients de l'étude EVEREST II qui ont nécessité une réintervention dans la première année de suivi. Les critères échocardiographiques doivent être soigneusement analysés pour s'assurer de l'éligibilité des patients à la procédure MITRACLIP.

Dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire, il est noté que l'expérience est limitée à un faible nombre de patients issus de l'étude EVEREST II et d'études observationnelles. Ces données suggèrent que la réparation bord à bord avec l'utilisation de MITRACLIP est faisable chez des patients ayant une insuffisance mitrale secondaire, en l'absence de forces de traction importantes, et peut améliorer à court terme la fonction ventriculaire gauche. Il est souligné que ces données préliminaires doivent être confirmées dans des études comparatives, randomisées portant sur un plus grand nombre de patients et avec un suivi plus long.

Au total, l'ESC considère que la procédure de réparation mitrale bord à bord avec le dispositif MITRACLIP peut être considérée chez des patients jugés inopérables ou à haut risque chirurgical par une équipe pluridisciplinaire (« heart-team ») avec une espérance de vie supérieure à un an :

- ayant une insuffisance mitrale primaire, sévère, symptomatique répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité (recommandation de classe IIb, niveau de preuve C) ;
- ayant une insuffisance mitrale secondaire, sévère, symptomatique malgré la mise en place d'un traitement médical optimal (incluant la resynchronisation, si indiquée) répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité (recommandation de classe IIb, niveau de preuve C).

Dans la recommandation de l'ESC liée à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, l'implantation du dispositif MITRACLIP est évoquée pour améliorer la symptomatologie de patients ayant une insuffisance mitrale secondaire avec un haut risque chirurgical ou jugés inopérables et pour lesquels il existe une indication de réparation valvulaire (pas de gradation de la recommandation). Cette conclusion a été formulée suite à l'analyse de l'étude de cohorte à simple bras EVEREST ayant inclus des patients asymptomatiques éligibles à la chirurgie (79% des patients avaient une insuffisance mitrale mixte et 21% des patients une insuffisance mitrale fonctionnelle pure).

Recommandations de pratique clinique sur :

- la prise en charge des valvulopathies publiées par l'American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) Task Force en 2014⁶
- la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par l'American College of Cardiology Foundation (ACCF) / American Heart Association (AHA) en 2013⁷.

⁶ American College of Cardiology, American Heart Association, Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2014;63(22):e57-185.

Ces recommandations sont fondées sur des données scientifiques issues de la littérature. Avant adoption, ces recommandations ont fait l'objet d'une lecture critique par une quarantaine de relecteurs (représentants de sociétés savantes et autres parties prenantes).

Dans les recommandations de prise en charge des valvulopathies, la procédure de suture bord à bord avec le dispositif MITRACLIP est abordée dans les deux chapitres liés à la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire et dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire. Néanmoins dans ce dernier cas, aucune recommandation n'a été émise dans la mesure où ce dispositif n'est pas approuvé pour une utilisation clinique aux Etats-Unis. Pour autant, dans les recommandations liées à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, ce thème est abordé.

Dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire, les recommandations s'appuient sur l'essai contrôlé randomisé EVEREST II. La procédure et le dispositif n'ont pas mis en évidence de problèmes de sécurité majeurs mais l'efficacité a été moindre que dans le groupe de réparation valvulaire en constatant plus de fuites résiduelles dans le groupe MITRACLIP. Néanmoins, l'ACC/AHA a considéré que le dispositif réduisait la sévérité de l'insuffisance mitrale, améliorait les symptômes et empêchait le remodelage du ventricule gauche.

Au total, pour l'ACC/AHA (2014) la procédure de réparation mitrale bord à bord avec le dispositif MITRACLIP peut être envisageable chez les patients inopérables, ayant une insuffisance mitrale primaire chronique, une symptomatologie sévère (classe NYHA III ou IV) malgré une prise en charge médicale optimale de l'insuffisance cardiaque, une anatomie valvulaire compatible avec la pose du dispositif et une espérance de vie raisonnable (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B).

Enfin, selon les recommandations liées à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (ACCF/AHA – 2013), la réparation de la valve mitrale, par voie transcatheter avec le dispositif MITRACLIP ou par voie chirurgicale, suite à une insuffisance mitrale fonctionnelle est de bénéfice incertain et devrait être considérée après une sélection rigoureuse des patients en échec d'une prise en charge médicale optimale de l'insuffisance cardiaque (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B). Pour le dispositif MITRACLIP, cette recommandation se base sur une série de cas de 50 patients ayant une insuffisance cardiaque systolique terminale et une insuffisance mitrale symptomatique de sévérité $\geq 3+$.

Evaluation technologique du National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE, 2009 (Royaume-Uni)⁸

En août 2009, le NICE a émis des recommandations sur la prise en charge des patients concernés par l'implantation du dispositif MITRACLIP. Les recommandations s'appuient sur 5 publications qui décrivent toutes l'étude de faisabilité EVEREST. Les effectifs des études étaient faibles et la durée de suivi limitée. Les conclusions soulignent que le niveau des preuves disponibles pour la prise en charge du dispositif MITRACLIP est faible tant en termes de quantité que de qualité. Néanmoins, le NICE a recommandé l'utilisation de cette technologie sous certaines conditions :

- pour les patients inopérables : seulement dans un contexte de recherche clinique. Les critères de jugement recueillis devraient être : l'évaluation de la symptomatologie, du statut fonctionnel du patient, de la fonction cardiaque, des événements indésirables et de la survie ;

⁷ American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation* 2013;128(16):e240-327.

⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence. Percutaneous mitral valve leaflet repair for mitral regurgitation. NICE interventional procedure guidance 309. Manchester: NICE; 2009.
<http://www.nice.org.uk/guidance/ipg309/resources/guidance-percutaneous-mitral-valve-leaflet-repair-for-mitral-regurgitation-pdf>
[consulté le 10 février 2015]

- pour les patients éligibles à la chirurgie : informer les autorités, informer le patient des incertitudes liées à l'efficacité et la sécurité de la technique et recueillir son consentement éclairé et enfin renseigner de façon systématique la base de données nationale UK Central Cardiac Audit Database.

Dans ses conclusions le NICE souligne l'importance de l'implication d'une équipe multidisciplinaire entraînée associant un chirurgien cardiaque et un cardiologue interventionnel (ayant une expertise en échocardiographie ou avec le soutien d'un échocardiographe) tant pour la sélection des patients que pour l'intervention.

Depuis 2009, aucune mise à jour de cette évaluation n'a été publiée.

Evaluation technologique du Ludwig Boltzmann Institut - LBI, 2012 (Autriche)⁹

Le LBI a émis des recommandations sur la prise en charge des patients concernés par l'implantation du dispositif MITRACLIP. Les conclusions s'appuient sur une revue systématique de la littérature avec l'analyse :

- de l'essai contrôlé randomisé EVEREST II et d'une étude de cohorte prospective pour les patients éligibles à la chirurgie de remplacement valvulaire ;
- 9 études de cohortes prospectives pour les patients inopérables ou considérés à haut risque chirurgical.

Selon le LBI, la durée de suivi de ces études est limitée à 1 an. Le niveau des preuves disponibles pour les patients éligibles à la chirurgie est considéré comme étant faible à modéré compte tenu des limites méthodologiques de l'essai contrôlé randomisé et de l'absence de groupe contrôle dans l'étude observationnelle. Pour les patients inopérables ou à haut risque chirurgical, le niveau de preuve est considéré comme étant très faible au regard des dessins des études retenues avec l'absence de groupe contrôle. Ainsi, le niveau de preuve global est considéré insuffisant pour comparer cette nouvelle technologie aux alternatives thérapeutiques de prise en charge de l'insuffisance mitrale. Au final, la prise en charge par la collectivité n'est pas recommandée aussi bien pour les patients éligibles à la chirurgie que pour les patients inopérables.

Evaluation technologique du National Health Committee - NHC, 2013 (Nouvelle-Zélande)¹⁰

En 2013, le NHC a réalisé une revue de la littérature sur les données cliniques et économiques disponibles pour le dispositif MITRACLIP sur la période janvier 2005 – février 2013. Les critères et modalités de sélection des études n'ont pas été clairement détaillés. Ont été pris en compte, le programme de recherche clinique EVEREST (EVEREST I, EVEREST II et EVEREST High Risk Study), des données issues de registres et d'études observationnelles et enfin deux évaluations des technologies de santé.

Au total, le NHC conclut que la procédure est sûre mais qu'elle n'est pas aussi efficace que la chirurgie. L'implantation de MITRACLIP n'est pas coût-efficace et peut potentiellement augmenter les coûts de prise en charge. Il est ainsi recommandé que cette procédure ne fasse pas l'objet d'un financement public par la Nouvelle-Zélande.

Evaluation technologique de la Food and Drug Administration - FDA, 2013 (Etats-Unis)¹¹

⁹ Ludwig Boltzmann Institut. Perkutane mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralklappeninsuffizienz. Update 2012, systematischer review. . Wien: LBI-HTA; 2012.

¹⁰ National Health Committee. Percutaneous interventions for Mitral Regurgitation. Technology note. Wellington: NHC; 2013. <http://nhc.health.govt.nz/system/files/documents/publications/percutaneous-interventions-for-mrt.pdf> [consulté le 10 février 2015]

En 2010, la FDA avait refusé la mise sur le marché de MITRACLIP pour la prise en charge des patients opérables ou à haut risque chirurgical ayant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative ou fonctionnelle après analyse de l'étude contrôlée randomisée EVEREST II.

Suite à des discussions entre le fabricant et la FDA pour mieux cibler les patients pouvant tirer le meilleur bénéfice clinique de la technique, une seconde demande a été déposée dans la prise en charge des patients ayant une insuffisance mitrale dégénérative symptomatique moyenne à sévère et ayant une contre-indication à la chirurgie de réparation ou de remplacement de la valve mitrale. Ont été fournis les résultats poolés des registres EVEREST II HRR et REALISM HR¹². Les experts ont noté que cette étude montrait que la technique était suffisamment sûre pour des patients ayant un haut risque chirurgical et que le rapport bénéfice/risque était favorable dans cette population. Néanmoins, il était souligné de nombreuses limites méthodologiques qui empêchaient les experts de se prononcer sur l'efficacité de MITRACLIP. La principale limite était l'association de patients ayant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative ou fonctionnelle alors que ce sont deux pathologies requièrent une prise en charge différente. Ainsi, le bénéfice clinique de MITRACLIP dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale fonctionnelle ne peut être discerné de l'impact du traitement médical bien mené dans des études à simple bras. Après discussion avec la FDA, une étude ancillaire au programme de développement clinique EVEREST a été fournie. Il s'agissait d'extraire *a posteriori* des registres EVEREST II HRR et REALISM HR une cohorte de 127 patients inopérables ou à haut risque chirurgical ayant une insuffisance mitrale dégénérative¹³. Malgré le dessin rétrospectif de l'étude et la sélection *a posteriori* des patients limitant l'interprétation statistique des résultats, le dispositif MITRACLIP a obtenu l'agrément PMA (*PreMarket Approval*) en octobre 2013 considérant que cette étude permet de s'assurer de la sécurité, de l'efficacité et du profil bénéfice/risque favorable du dispositif MITRACLIP dans la prise en charge de patients à risque chirurgical prohibitif ayant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative. Dans cette population de patients, il est également souligné l'existence d'un besoin non couvert.

L'obtention de l'agrément est assortie de deux demandes de mise en place d'étude :

- Un registre prospectif devant inclure 2 000 patients avec 5 ans de suivi pour déterminer la sécurité et l'efficacité à long terme du dispositif ainsi que l'interprétation en vie réelle de la notion de risque chirurgical prohibitif pour s'assurer de l'usage approprié du dispositif dans les indications retenues.
- La mise en place d'un sous-groupe de patients de la première étude pour analyser l'efficacité et la sécurité du dispositif ainsi que les caractéristiques à l'inclusion dans l'objectif de déterminer une catégorie de patients pour lesquels l'effet du traitement pourrait être maximisé.

Suite à l'obtention de l'agrément PMA, Medicare a octroyé le remboursement du dispositif MITRACLIP en août 2014 aux patients ayant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative contre-indiqués à la chirurgie.

Evaluation technologique du Medical Services Advisory Committee – MSAC, 2014 (Australie)¹⁴

¹¹ Food and Drug Administration. MitraClip® Clip Delivery System. FDA summary of safety and effectiveness data (SSED). Silver Spring: FDA; 2013.

http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009b.pdf [consulté le 10 février 2015]

¹² Les résultats du registre américain REALISM HR (*High Risk*) n'ont pas été fournis dans le cadre de la demande d'inscription de MITRACLIP sur la LPPR.

¹³ Cette étude a été publiée depuis : Lim *et al.*, 2013. Dans la mesure où il s'agit d'une étude rétrospective, *post hoc*, elle n'a pas été retenue dans le cadre de l'analyse.

¹⁴ Medical Services Advisory Committee. Public summary document. Application No. 1192.1 – The reduction of severe mitral regurgitation through tissue approximation using transvenous/transseptal techniques. Canberra: Australian Government; 2014.

En 2014, Abbott Vascular a déposé auprès du MSAC une demande d'évaluation en vue de la prise en charge du dispositif MITRACLIP. Cette demande fait suite à un premier refus du MSAC en 2012 pour la prise en charge de patients ayant une insuffisance mitrale avec un haut risque chirurgical.

Les données analysées dans cette seconde demande étaient l'étude EVEREST II, 6 registres internationaux, une étude sur le pronostic à long terme des patients avec une insuffisance mitrale fonctionnelle et une dysfonction ventriculaire gauche traités médicalement ainsi qu'une analyse coût-utilité.

Les conclusions de l'évaluation soulignent qu'il est difficile de définir la population qui pourrait tirer un bénéfice clinique de la pose de MITRACLIP au vu des données cliniques fournies. Aucun résultat n'est disponible sur la comparaison de l'implantation de MITRACLIP avec la prise en charge médicale. Le MSAC souhaite un suivi à plus long terme de cette technique et il note l'existence d'essais comparatifs en cours de réalisation sur des patients ayant une insuffisance mitrale fonctionnelle. Concernant le modèle économique déposé, le MSAC s'interroge sur sa validité et considère qu'il existe une sous-estimation des coûts.

Au total, considérant le faible niveau de preuve des données d'efficacité, de sécurité et de coût-efficacité, le MSAC ne recommande pas le financement public du dispositif MITRACLIP dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Le tableau suivant résume le nombre total de réclamations par rapport au nombre d'unités commercialisées depuis 2008 :

	International (hors US)	Europe	France
Période	Entre septembre 2008 et mars 2014		Du 1 ^{er} décembre ¹⁵ 2010 à mars 2014
Unités commercialisées			
Système de pose MITRACLIP	19 432	17 519	236
Cathéter guide	13 492	12 221	179
Nombre de réclamations			
Système de pose MITRACLIP	1 736	1 520	21
Cathéter guide	428	336	6
Nombre de signalements de matériovigilance			
Système de pose MITRACLIP	328	259	12
Cathéter guide	73	39	1

Les réclamations les plus fréquentes décrites pour le système MITRACLIP sont les suivantes :

Type de signalement	Nombre au niveau international (hors US)
Capture incomplète	271
Positionnement difficile	201
Difficulté au retrait	169
Ouverture ou fermeture difficile du clip	155
Maintien difficile sur la valve mitrale	126
Rupture	114
Problème mécanique	104
Courbure	53
Déploiement difficile	52
Détachement d'un composant	47

Les réclamations les plus fréquentes décrites pour le cathéter guide sont les suivantes :

[http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1387C0671D63E5CCCA257C70001948F3/\\$File/1192.1-%20MSACPSD%20-%20Mitralclip%20%28D14-1599383%29.DOCX](http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1387C0671D63E5CCCA257C70001948F3/$File/1192.1-%20MSACPSD%20-%20Mitralclip%20%28D14-1599383%29.DOCX) [consulté le 10 février 2015]

¹⁵ 1^{er} décembre 2010 : date de la première implantation en France

Type de signalement	Nombre au niveau international (hors US)
Fuite	150
Positionnement difficile	27
Problème mécanique	27
Déchirure	26
Rupture	22
Déformation	17
Détachement d'un composant	16
Dommages du dispositif par un autre accessoire	15
Résistance	12
Difficulté au retrait	11

Les conséquences cliniques de ces incidents rapportées au fabricant sont les suivantes :

Type de signalement	Nombre en Europe
Pour le dispositif MITRACLIP	
Traitement non chirurgical additionnel nécessaire (pose de 2° clip possible)	84
Insuffisance mitrale	78
Hospitalisation requise ou prolongée	73
Dommages tissulaires	57
Décès	52
Pas de conséquence pour le patient	51
Intervention chirurgicale	46
Traitement médicamenteux	46
Insuffisance cardiaque	25
Report d'un traitement / d'une intervention	20
Pour le cathéter guide	
Hémorragie	19
Traitement médicamenteux	16
Hématome	15
Pas de conséquence pour le patient	13
Traitement non chirurgical additionnel nécessaire (pose de 2° clip possible)	10
Procédure chirurgicale	8
Hospitalisation requise ou prolongée	6
Thrombose	5
Report d'un traitement / d'une intervention	5
Hypotension	5

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

Des données d'efficacité et de sécurité en vie réelle à court, moyen et long terme par étiologie d'insuffisance mitrale restent manquantes.

Au total, les données cliniques mettent en avant la faisabilité d'implantation du dispositif MITRACLIP accompagnée d'une amélioration de la symptomatologie, de la qualité de vie et de la fonction ventriculaire gauche sans complication majeure. Ceci est réalisé au détriment d'une persistance de régurgitation mitrale de stade 3+/4+ (jusqu'à 30% des patients suite à l'intervention) pouvant aboutir à une réhospitalisation voire à une réintervention.

Les conclusions des recommandations de pratique clinique européennes et américaines sont consensuelles sur l'intérêt du dispositif MITRACLIP pour la prise en charge de patients avec une insuffisance mitrale primaire symptomatique à haut risque chirurgical et une espérance de vie raisonnable. Les recommandations de pratique clinique insistent sur la nécessité de bien sélectionner les patients en analysant précisément l'anatomie de la valve mitrale qui doit être compatible avec la pose du dispositif MITRACLIP. Quant à la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire, les recommandations de pratique clinique européennes et américaines ne sont pas homogènes, le bénéfice du dispositif restant incertain au regard d'études cliniques qui portent sur de petites cohortes. Les

recommandations européennes encouragent la réalisation d'essais comparatifs, randomisés de plus grande ampleur.

Par ailleurs, d'une évaluation technologique à l'autre, les mêmes études cliniques ont été retrouvées. Pourtant, les conclusions des agences divergent. Parmi les 5 évaluations authentifiées :

- 3 ne recommandent pas la prise en charge du dispositif MITRACLIP au motif de l'incertitude du bénéfice clinique et de la sécurité de la technique ainsi que de son coût ;
- 2 agences recommandent la prise en charge du dispositif MITRACLIP mais avec des indications différentes. Le NICE propose la prise en charge de la technique pour des patients ayant une insuffisance mitrale (quelle que soit son étiologie) éligibles à la chirurgie de remplacement ou de réparation de la valve mitrale. La FDA, quant à elle, recommande de limiter la prise en charge aux seuls patients avec une insuffisance mitrale d'origine dégénérative et ayant un risque chirurgical prohibitif.

Enfin, 3 essais contrôlés randomisés sont en cours de réalisation. Ils visent à comparer le dispositif MITRACLIP associé au traitement médical optimal versus traitement médical optimal seul dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire : l'étude COAPT aux Etats-Unis (identifiant ClinicalTrials : NCT01626079), l'étude RESHAPE-HF en Europe (identifiant ClinicalTrials : NCT01772108) et l'étude MITRA-FR en France (identifiant ClinicalTrials : NCT01920698). Il s'agit d'études réalisées chez des patients ayant une insuffisance mitrale secondaire sévère symptomatique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche basse malgré une prise en charge médicale optimale. Selon les études, les résultats liés à l'évaluation du critère de jugement principal sont attendus pour 2016 (RESHAPE-HF et MITRA-FR) ou 2018 (COAPT).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon le type d'insuffisance mitrale, la stratégie thérapeutique est variable.

Insuffisance mitrale primaire

Aucun traitement médicamenteux ne permet de traiter l'insuffisance mitrale primaire. Les traitements médicamenteux ont pour but de contrôler la charge volumétrique du ventricule gauche et de soulager les symptômes liés à l'insuffisance mitrale.

La chirurgie en urgence est indiquée chez les patients ayant une insuffisance mitrale primaire aiguë sévère.

Pour les patients ayant une insuffisance mitrale primaire sévère chronique, la décision d'une chirurgie de remplacement valvulaire ou de réparation valvulaire dépend de l'anatomie de la valve mitrale, de l'expertise chirurgicale disponible et de l'état clinique du patient. La chirurgie est indiquée pour des patients symptomatiques, dès lors qu'aucune contre-indication n'existe. La prise en charge chirurgicale de patients asymptomatiques dépend notamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du volume téléstolique du ventricule gauche et de la présence d'une fibrillation auriculaire. Autant que possible, il est recommandé de privilégier la réparation valvulaire mitrale au remplacement compte tenu de l'obtention de meilleurs résultats postopératoires en termes d'amélioration de la survie, de la fonction ventriculaire gauche et de la diminution des événements secondaires. Pour les patients non-éligibles à une chirurgie conventionnelle à cause d'un risque opératoire trop élevé ou de l'existence de multiples comorbidités, il n'existe pas d'alternative^{4,5}.

Insuffisance mitrale secondaire

L'insuffisance mitrale secondaire est liée à une dysfonction ventriculaire gauche dont le traitement de première intention est le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque persistante malgré un traitement médical optimal bien conduit, la resynchronisation cardiaque peut être associée.

Le bénéfice de la chirurgie valvulaire mitrale (remplacement ou plastie) est moins évident dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire que dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire avec une surmortalité opératoire et un pronostic à long terme moins favorable compte tenu de l'existence de comorbidités sévères, de l'âge avancé des patients ou du facteur pronostic de la dysfonction ventriculaire gauche. A ce titre, les recommandations européennes envisagent la chirurgie de la valve mitrale dans le cadre d'une insuffisance mitrale secondaire d'origine ischémique en tant que procédure combinée à la revascularisation myocardique par pontage coronarien. Selon ces mêmes recommandations, la chirurgie isolée de la valve mitrale ne peut être envisagée que pour des patients ayant une insuffisance mitrale sévère, symptomatique réfractaire au traitement médical bien mené, ayant peu de comorbidités associées et pour lesquels la revascularisation ne constitue pas une indication⁴.

Au vu des données, la Commission estime que le clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'insuffisance mitrale sévère, symptomatique d'origine dégénérative pour des patients en impasse thérapeutique non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire mitral. Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place de MITRACLIP dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'insuffisance mitrale :

- dégénérative chez des patients à haut risque chirurgical ; MITRACLIP n'ayant pas fait l'objet d'une comparaison par rapport à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire mitral.*
- Fonctionnelle chez des patients à haut risque chirurgical ou non éligibles à un geste chirurgical correcteur ; MITRACLIP n'ayant pas fait l'objet d'une démonstration de sa supériorité par rapport au traitement médical optimal de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP pour les seuls patients avec une insuffisance mitrale sévère, symptomatique d'origine dégénérative malgré une prise en charge médicale optimale non éligibles à la chirurgie qui sont en impasse thérapeutique.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Dans le cas des patients ayant une insuffisance mitrale chronique primaire asymptomatique, il est estimé à 5 ans de suivi un taux de décès toutes causes confondues de $22\% \pm 3$, un taux de décès d'origine cardiaque de $14\% \pm 3$ et un taux d'événements cardiaque (associant les décès d'origine cardiaque, l'insuffisance cardiaque ou l'apparition d'une fibrillation auriculaire) de $33\% \pm 3$. En plus de l'apparition des symptômes, l'âge, la fibrillation

auriculaire, la sévérité de la régurgitation mitrale, l'hypertension pulmonaire, la dilatation de l'oreillette gauche, la fonction systolique ventriculaire gauche et la fonction d'éjection ventriculaire gauche altérée sont des facteurs de mauvais pronostic⁴.

La sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et la présence d'une coronaropathie sévère sont des déterminants majeurs du pronostic vital. L'association d'une insuffisance mitrale secondaire aggrave le pronostic vital de la cardiopathie⁴. Chez des patients ayant une insuffisance mitrale ischémique, les taux de décès toutes causes confondues et de mortalité cardiaque étaient respectivement de 62% ± 5 et 50 % ± 6 à 5 ans de suivi.

L'insuffisance mitrale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et est une affection grave engageant le pronostic vital des patients.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Après ajustement sur la population adulte américaine, les données épidémiologiques mettent en évidence une fréquence d'insuffisance mitrale de 1,7% (IC_{95%} [1,5% - 1,9%]) avec une fréquence plus élevée chez les patients de plus de 65 ans¹⁶ :

	18 – 44 ans	45 – 54 ans	55 – 64 ans	65 – 74 ans	≥ 75 ans
Insuffisance mitrale % - IC _{95%}	0,5% [0,3% - 0,8%]	0,1% [0 – 0,8%]	1% [0,5 – 1,8%]	6,4% [5,7% - 7,3%]	9,3% [8,1% - 10,9%]

L'enquête épidémiologique européenne Euro Heart Survey, rapporte que parmi les patients atteints de valvulopathies, 24,8% ont une insuffisance mitrale. Cette enquête confirme que le profil étiologique de l'insuffisance mitrale s'est modifié au cours des dernières décennies. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. La cause la plus fréquente d'insuffisance mitrale était dégénérative (61,3%), rhumatismale (14,2%), ischémique (7,3%), congénitale (4,8%), secondaire à une endocardite (3,5%), inflammatoire (0,8%), les autres causes représentant 8,1% des cas¹⁷.

04.2.3. IMPACT

Le dispositif MITRACLIP répond à un besoin thérapeutique non couvert pour des patients en impasse thérapeutique atteints d'une insuffisance mitrale sévère, symptomatique d'origine dégénérative malgré une prise en charge médicale optimale et qui ne sont pas éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'alternative disponible pour les patients ayant une insuffisance mitrale sévère, symptomatique d'origine dégénérative non éligibles à un geste chirurgical correcteur et compte tenu de la gravité de la pathologie et de la dégradation de la qualité de vie engendrée, le clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP a un intérêt de santé publique.

En revanche, l'intérêt de santé publique de MITRACLIP n'est pas établi pour la prise en charge de l'insuffisance mitrale sévère, symptomatique d'origine fonctionnelle.

¹⁶ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368(9540):1005-11.

¹⁷ Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24(13):1231-43.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Patients avec insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité. Tous ces critères et en particulier la contre-indication chirurgicale doivent être validés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc*. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

Néanmoins, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour les indications suivantes :

- traitement de l'insuffisance mitrale dégénérative modérée (3+) à sévère (4+) chez les patients à haut risque chirurgical ;
- traitement de l'insuffisance mitrale mixte modérée (3+) à sévère (4+) chez les patients à haut risque chirurgical ou non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire ;
- traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle modérée (3+) à sévère (4+) chez les patients à haut risque chirurgical ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Compte tenu de la difficulté de la technique d'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord, de la courbe d'apprentissage qui en résulte et de la stricte sélection des patients, la Commission recommande que l'implantation de MITRACLIP soit encadrée, conformément à l'article L 1151-1 du Code de la santé publique. La Commission propose *a minima* les modalités répertoriées en suivant.

Sélection des patients

La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée lors de la réunion multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien, un échocardiographiste et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Des spécialistes cliniques du laboratoire Abbott Vascular peuvent être consultés pour vérifier la compatibilité de l'anatomie valvulaire à la pose du dispositif.

Composition des équipes et formation requise

Doivent être présents en salle d'intervention, un anesthésiste-réanimateur, un infirmier anesthésiste, un échocardiographiste et un cardiologue interventionnel ou rythmologue

interventionnel ayant l'expérience de la ponction transseptale (au moins 30 procédures par an). Pour la gestion des risques de tamponnade, doit être disponible un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un cardiologue ayant la compétence du drainage péricardique percutané.

En termes de formation, tout opérateur d'un centre amené à être habilité doit :

- avoir l'expérience de la ponction transseptale avec au moins 30 procédures par an¹⁸ ;
- avoir acquis dans le cadre d'une formation initiale spécifique au dispositif implanté la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique : les 20 premières procédures sont accompagnées par un proctor médical et les 50 premières par un spécialiste clinique du laboratoire Abbott Vascular.

L'échocardiographiste doit également bénéficier de la même formation initiale au dispositif implanté et la même formation pratique par compagnonnage.

La Commission recommande également un seuil minimal d'activité fixé à 2 implantations de dispositif MITRACLIP par mois et par opérateur.

Environnement technique

Le plateau technique doit être un centre médico-chirurgical regroupant sur le même site les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque, ou un centre regroupant sur le même site les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de rythmologie agréé par l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour les procédures d'ablation de fibrillation atriale.

La procédure doit être réalisée en salle de cathétérisme avec définition optimale d'images radiologiques et ambiance conforme à celle d'un bloc opératoire en termes d'asepsie.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Compte tenu de l'indication retenue, le comparateur est l'absence d'alternative.

06.2. NIVEAU D'ASA

La pathologie concernée est grave avec un besoin non couvert. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration importante du service attendu (ASA II) par rapport à l'absence d'alternative.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'un registre réalisé avec la participation des professionnels de santé concernés visant à documenter *a minima* chez tous les patients implantés en France : les décès, les

¹⁸ Société Française de Cardiologie, Plot O, Anselme F, Bovéda S, Chauvin M, Daubert JC, Defaye P, Deharo JC et al. Guidelines issued by the French Society of Cardiology concerning the competence, performance and environment required in the practice of diagnostic and interventional cardiac electrophysiology. Arch Cardiovasc Dis. 2011 Nov;104(11):586-90.

réinterventions pour cause de dysfonction valvulaire mitrale, les fuites mitrales de stade 3+/4+ et l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Le suivi des patients devrait être réalisé à 1 mois de suivi, 1 an puis une fois par an pendant 3 ans. Les caractéristiques des patients à l'inclusion devront être renseignées (type et gravité d'insuffisance mitrale, classification NYHA, comorbidités...).

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population rejointe peut être estimée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Il s'agit de recenser les actes chirurgicaux de réparation de la valve mitrale avec ou sans pose d'anneau¹⁹. Au total, il y aurait en moyenne 4 707 actes de réparations valvulaires mitrales :

Code	Libellé	Nombre d'actes		
		2011	2012	2013
DBMA002	Valvoplastie atrioventriculaire gauche, par thoracotomie avec CEC	2 504	2 622	2 724
DBMA003	Annuloplastie atrioventriculaire gauche, par thoracotomie avec CEC	1 947	2 143	2 182
Total		4 451	4 765	4 906

A partir des données du PMSI et de l'étude de lung *et al.* (31,8% des patients symptomatiques ayant une valvulopathie sévère sont contre-indiqués à la chirurgie et 61,3% des insuffisances mitrales sont d'origine dégénérative) la population rejointe peut être estimée à 1 350 patients par an, en France¹⁷.

Néanmoins, tous les patients ne sont pas éligibles à la technique MITRACLIP compte tenu de contre-indications anatomiques et l'estimation ne peut être calculée avec plus de précision.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la population rejointe est d'environ 1 350 patients par an.

¹⁹ En excluant les actes de commissurotomie et de dilatation intraluminale destinés à la prise en charge de la sténose mitrale. Sont également exclus les actes de remplacements qui sont effectués généralement chez des patients pour lesquels une réparation de la valve mitrale est jugée impossible.

ANNEXE I ETUDES NON RETENUES

Les deux revues systématiques de la littérature n'ont pas été exploitées pour les raisons suivantes :

- La publication de Vakil *et al.*, 2014 portant sur l'analyse de 16 études : la méthodologie d'élaboration est trop peu décrite et les études sont trop hétérogènes pour pooler leurs résultats et tirer des conclusions.
- La publication de Munkholm-Larsen *et al.*, 2014 portant sur l'analyse de 12 études ayant inclus des patients à haut risque chirurgical : les études sont trop hétérogènes en termes d'étiologie de l'insuffisance mitrale et sur la définition du haut risque chirurgical pour pooler leurs résultats et tirer des conclusions.

La plupart des études incluses dans ces revues systématiques ont néanmoins été décrites individuellement par ailleurs.

Enfin, parmi les études observationnelles, n'ont pas été retenues :

- les études de Herrmann *et al.*, 2006 et 2008, Biner *et al.*, 2012, et Gaemperli *et al.*, 2012 ne rapportant que des résultats hémodynamiques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible.
- L'étude EVEREST I publiée par Feldman *et al.*, 2009, étude multicentrique visant à montrer la faisabilité, l'efficacité et la sécurité de la technique chez des patients éligibles à la chirurgie de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale.
- L'étude de Tamburino *et al.*, 2010, étude bicentrique dont potentiellement 21/31 patients sont inclus dans l'étude de Grasso *et al.*, 2013 retenue par ailleurs (nombre de patients plus important et suivi plus long).
- L'étude de Franzen *et al.*, 2010, étude monocentrique avec période d'inclusion superposable à l'étude de Treede *et al.*, 2012 retenue par ailleurs et réalisée dans le même centre (nombre de patients plus important et suivi plus long).
- Les études de Franzen *et al.*, 2011 et Neuss *et al.*, 2013, études rétrospectives.
- L'étude de Divchev *et al.*, 2012, étude prospective avec un suivi à trop court terme (données procédurales et pendant l'hospitalisation).
- L'étude de Van den Branden *et al.*, 2010 n'a pas été retenue car il s'agit d'un doublon de l'étude Van den Branden *et al.*, 2012 retenue par ailleurs (étude monocentrique avec période d'inclusion se chevauchant).
- L'étude d'Ussia *et al.*, 2012 étude monocentrique dont la période d'inclusion est superposable à l'étude de Grasso *et al.*, 2013 retenue par ailleurs.
- Les études de Baldus *et al.*, 2012 et Schillinger *et al.*, 2013, (analyse post hoc d'un sous-groupe de patients âgés de plus de 76 ans), rapportant les résultats du registre allemand TRAMI. Ce registre vise à décrire les données d'efficacité et de sécurité de patients tout venant et pas seulement chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. Par contre, la publication de Wiebe *et al.*, 2014 avec l'analyse post hoc du sous-groupe de patients du registre TRAMI à haut risque chirurgical (Euroscore logistique > 20%) a été retenue (seuls ces résultats sont rapportés).
- L'étude de Biner *et al.*, 2012, étude ancillaire à EVEREST I et EVEREST II, avec une analyse post hoc d'un sous-groupe de patients sur des données hémodynamiques post-procédurales.
- L'étude de Rudolph *et al.*, 2013 dont l'objectif n'était pas de décrire l'efficacité et la sécurité du dispositif MITRACLIP mais de rechercher les facteurs prédictifs de complications en fonction de l'étiologie de l'insuffisance mitrale.
- L'étude de Lim *et al.*, 2013, étude rétrospective ancillaire au programme de développement clinique EVEREST (EVEREST II, EVEREST II HR, registre REALISM).
- L'étude de Maisano *et al.*, 2013 rapportant les résultats du registre européen post-marketing ACCESS-EU. Ce registre vise à décrire les données d'efficacité et de sécurité de patients tout venant et pas seulement chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. Par contre, la publication de Reichenspurner *et al.*, 2013 avec

l'analyse post hoc du sous-groupe de patients du registre ACCESS-EU ayant une insuffisance mitrale dégénérative et un haut risque chirurgical a été retenue (seuls ces résultats sont rapportés).

Référence	Etude EVEREST II HRR Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim S, Kipperman R, Smalling R, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair. J Am Coll Cardiol. 2012;59(2):130-9. Rapport d'étude fourni.
Type de l'étude	Etude prospective multicentrique à simple bras.
Date et durée de l'étude	Suivi jusqu'à 5 ans.
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif MITRACLIP pour la prise en charge de l'insuffisance mitrale de stade 3+/4+ chez des patients symptomatiques à haut risque chirurgical.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : ● patient majeur ayant une insuffisance mitrale chronique de stade 3+/4+. ● Patient à haut risque chirurgical défini par un score de mortalité opératoire $\geq 12\%$ avec les considérations suivantes : ▶ STS $> 12\%$. ▶ Si STS $< 12\%$, au moins l'une des comorbidités suivantes : aorte porcelaine, plaque d'athérome sur l'aorte, thorax irradié, antécédent de médiastinite, IM fonctionnelle avec FEVG $< 40\%$, âge > 75 ans avec FEVG $< 40\%$, antécédents de pontages aortocoronaires avec pontages perméables, au moins deux antécédents de chirurgie thoracique, cirrhose hépatique, ou au moins trois des critères suivants définis par le STS : créatinine $> 2,5$ mg/dL, antécédent de chirurgie thoracique, âge > 75 ans, FEVG $< 35\%$. ● Patients dont l'anatomie de la valve mitrale est favorable à l'implantation de MITRACLIP. Critères de non inclusion : ● Infarctus du myocarde dans les deux semaines précédant la procédure. ● FEVG $< 20\%$ et/ou LVESD > 60 mm. ● Surface de la valve mitrale $< 4\text{cm}^2$. ● Antécédent de chirurgie sur les feuillets de la valve mitrale. ● Masse, thrombus, végétation intracardiaques. ● Endocardite infectieuse à la phase active.
Cadre et lieu de l'étude	25 centres aux Etats-Unis.
Produits étudiés	MITRACLIP. Comparaison sur la survie à 30 jours et à 1 an avec un groupe contrôle : traitement médical bien mené. Les patients inclus dans le groupe contrôle étaient des patients ayant été analysés pour l'éligibilité de la technique MITRACLIP mais qui n'ont finalement pas été inclus dans cette étude pour des raisons anatomiques principalement (anatomie inadéquate pour l'implantation du dispositif).
Critère de jugement principal	Mortalité, de la fin de l'hospitalisation jusqu'à 30 jours de suivi.
Critères de jugement secondaires	Critères d'efficacité – à 12 mois : ● Survie ● Survie sans décès et sans IM $> 2+$ ● Statut NYHA ● Qualité de vie selon le questionnaire SF-36 ● Fonction ventriculaire ● Taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque Critères de sécurité : Evaluation des complications à 1 mois et 12 mois.

Taille de l'échantillon	Hypothèse du calcul du nombre de sujets nécessaire : mortalité procédurale de 4%, taux prédictif de mortalité de 15%, puissance de 90%, risque de première espèce en unilatéral α de 5% $\rightarrow$ 70 patients à inclure. Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été menée $\rightarrow$ prise en compte de l'inflation du risque α en le ramenant à 4,528% (pas d'influence sur le nombre de patients à inclure dans l'étude).			
Méthode de randomisation	Absence de méthode de randomisation.			
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter. Pour l'estimation du taux prédictif de mortalité opératoire était utilisée l'estimation réalisée par le score STS ou l'estimation du chirurgien si le score STS était < 12%. Pour les critères de jugement secondaires d'efficacité, appariement des patients survivants. Utilisation des tests : ● exact de Clopper-Pearson pour le critère de jugement principal ; ● t de Student (apparié ou non) pour les données continues ; ● exact de Fisher pour les données catégorielles ; ● de Bowker pour les données ordinales.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	MITRACLIP : n=78. Traitement médical : n=36 (86% traitement médical, 14% chirurgie de la valve mitrale).			
Durée du suivi	Pour le groupe MITRACLIP : 30 jours, 6 mois, 12 mois. Pour le groupe traitement médical : 12 mois			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		MITRACLIP n=78	Ttt médical n=36	P
	Age	76,7 ans $\pm$ 9,8	77,2 ans $\pm$ 13	NS
	> 75 ans	48/78 (61,5%)	23/36 (63,9%)	
	σ	49/78 (62,8%)	18/36 (50%)	
	Comorbidités			
	≥ 5 comorbidités	88,5%	77,8%	0,0007
	Maladie coronarienne	64/76 (84,2%)	25/35 (71,4%)	
	Antécédent d'insuffisance cardiaque	78/78 (100%)	30/36 (83,3%)	
	Pathologie pulmonaire chronique	27/78 (34,6%)	11/36 (33,3%)	
	Insuffisance rénale modérée à sévère	18/78 (23,1%)	11/35 (31,4%)	NS
	Diabète	32/78 (41%)	15/36 (41,7%)	
	Antécédent de pathologie cérébrovasculaire	14/78 (17,9%)	8/36 (22,2%)	
	Antécédent de pathologie vasculaire périphérique	14/77 (18,2%)	8/35 (22,9%)	
	Infarctus du myocarde	43/77 (55,8%)	12/33 (36,4%)	0,02
	Fibrillation auriculaire	45/73 (61,6%)	19/36 (52,8%)	
	Antécédent de chirurgie cardiovasculaire	52/78 (66,6%)	25/35 (69,5%)	
	Stimulateur ou défibrillateur cardiaque	27/77 (35,1%)	6/36 (16,7%)	
	Intervention coronaire percutanée	30/78 (38,5%)	11/36 (30,6%)	NS
	NYHA III/IV	70/78 (89,7%)	26/31 (83,9%)	
	FEVG	54,4% $\pm$ 13,7	55,2% $\pm$ 18,1%	
IM dégénérative	32/78 (41%)	23/36 (36,1%)		
IM fonctionnelle	46/78 (59%)	13/36 (63,9%)		
IM 3+/4+	77/78 (98,7%)	36/36 (100%)		
Taux prédictif de mortalité opératoire (score STS ou estimation du chirurgien si STS < 12%)	18,2% $\pm$ 8	17,4% $\pm$ 7,4		
Taux prédictif de mortalité opératoire (score STS ou si le chirurgien l'estime à 12% avec un STS < 12%)	16% $\pm$ 6,6	16,4% $\pm$ 7,2		

Données procédurales	Anesthésie générale. Guidage fluoroscopique et ETO. Salle de cathétérisme. Durée moyenne de la procédure : 190 min ± 80. Durée moyenne pour la pose : 145 min ± 75. Durée moyenne de la fluoroscopie : 53 min ± 29. Durée de séjour aux soins intensifs : 52,3 h ± 80,6 Durée de l'hospitalisation : 3,9 j ± 6,4 0 clip : 3/78 (3,8%). 1 clip : 46/78 (59%). 2 clips : 29/78 (37,2%). → soit 3 échecs de pose (1 impossibilité de réduire de façon satisfaisante l'IM, 1 complication transseptale aboutissant à une tamponnade, 1 thrombus intracardiaque). Succès procédural : 94,9% (4 échecs : voir les 3 causes de non implantation décrites précédemment auquel il faut ajouter 1 détachement partiel du clip). Suite à la réalisation de la procédure : 325 mg/j d'aspirine pendant 6 mois et 75 mg/j de clopidogrel pendant 30 jours.																																																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critère de jugement principal de sécurité : Taux de décès de la fin de l'hospitalisation jusqu'à 1 mois : ● MITRACLIP → 7,7%, borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95,472% : 14,8% ● Taux prédictif → ▶ Moyenne : 18,2% IC_{95%} [16,4%-20%] ▶ Médiane : 15% IC_{95%} [15%-16,6%]																																																						
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critères d'efficacité : ● Survie à 12 mois : 75,6% IC_{95%} [64,6%-84,7%] <table><tr><td></td><td>MITRACLIP</td><td>Ttt médical</td><td>p</td></tr><tr><td>Taux de décès procédural / à 1 mois</td><td>7,7%</td><td>8,3%</td><td>NS</td></tr><tr><td>Survie à 1 an</td><td>75,6%</td><td>55,6%</td><td>0,0482</td></tr></table> ● Survie sans décès et sans IM > 2+ à 12 mois : 53,8% IC_{95%} [42,2%-65,2%] <table><tr><td></td><td>J0</td><td>12M</td></tr><tr><td>IM 1+</td><td>0/78 (0%)</td><td>17/54 (31,5%)</td></tr><tr><td>IM 1+/2+</td><td>0/78 (0%)</td><td>13/54 (24,1%)</td></tr><tr><td>IM 2+</td><td>1/78 (1,3%)</td><td>12/54 (22,2%)</td></tr><tr><td>IM 3+</td><td>60/78 (76,9%)</td><td>9/54 (16,7%)</td></tr><tr><td>IM 4+</td><td>17/78 (21,8%)</td><td>3/54 (5,6%)</td></tr></table> ● Mesure du bénéfice clinique à 12 mois : ▶ Statut NYHA III/IV : 48/54 (88,9%) à J0 vs 14/54 (25,9%) à 12 mois (patients appariés) ▶ QoL (SF-36), 47 patients appariés <table><tr><td></td><td>J0</td><td>12M</td><td>Difference 12M-J0</td></tr><tr><td>Composante de santé physique</td><td>32,1 ± 9,6</td><td>36,1 ± 10,8</td><td>4 ± 10,6 IC_{95%} [0,8-7,1]</td></tr><tr><td>Composante de santé mentale</td><td>45,5 ± 12,6</td><td>48,7 ± 11,9</td><td>3,2 ± 11,7 IC_{95%} [-0,2-6,7]</td></tr></table> ▶ Fonction ventriculaire, n=54 <table><tr><td></td><td>J0</td><td>12M</td><td>Difference 12M-J0</td></tr><tr><td>LVEDV</td><td>171,8 mL ± 50,5</td><td>139,7 mL ± 42,6</td><td>-32,1 mL ± 28,1</td></tr><tr><td>LVESV</td><td>82,2 mL ± 42,1</td><td>72,2 mL ± 35,8</td><td>-10 mL ± 21,5</td></tr></table>		MITRACLIP	Ttt médical	p	Taux de décès procédural / à 1 mois	7,7%	8,3%	NS	Survie à 1 an	75,6%	55,6%	0,0482		J0	12M	IM 1+	0/78 (0%)	17/54 (31,5%)	IM 1+/2+	0/78 (0%)	13/54 (24,1%)	IM 2+	1/78 (1,3%)	12/54 (22,2%)	IM 3+	60/78 (76,9%)	9/54 (16,7%)	IM 4+	17/78 (21,8%)	3/54 (5,6%)		J0	12M	Difference 12M-J0	Composante de santé physique	32,1 ± 9,6	36,1 ± 10,8	4 ± 10,6 IC _{95%} [0,8-7,1]	Composante de santé mentale	45,5 ± 12,6	48,7 ± 11,9	3,2 ± 11,7 IC _{95%} [-0,2-6,7]		J0	12M	Difference 12M-J0	LVEDV	171,8 mL ± 50,5	139,7 mL ± 42,6	-32,1 mL ± 28,1	LVESV	82,2 mL ± 42,1	72,2 mL ± 35,8	-10 mL ± 21,5
	MITRACLIP	Ttt médical	p																																																				
Taux de décès procédural / à 1 mois	7,7%	8,3%	NS																																																				
Survie à 1 an	75,6%	55,6%	0,0482																																																				
	J0	12M																																																					
IM 1+	0/78 (0%)	17/54 (31,5%)																																																					
IM 1+/2+	0/78 (0%)	13/54 (24,1%)																																																					
IM 2+	1/78 (1,3%)	12/54 (22,2%)																																																					
IM 3+	60/78 (76,9%)	9/54 (16,7%)																																																					
IM 4+	17/78 (21,8%)	3/54 (5,6%)																																																					
	J0	12M	Difference 12M-J0																																																				
Composante de santé physique	32,1 ± 9,6	36,1 ± 10,8	4 ± 10,6 IC _{95%} [0,8-7,1]																																																				
Composante de santé mentale	45,5 ± 12,6	48,7 ± 11,9	3,2 ± 11,7 IC _{95%} [-0,2-6,7]																																																				
	J0	12M	Difference 12M-J0																																																				
LVEDV	171,8 mL ± 50,5	139,7 mL ± 42,6	-32,1 mL ± 28,1																																																				
LVESV	82,2 mL ± 42,1	72,2 mL ± 35,8	-10 mL ± 21,5																																																				

- Taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque (n=78) : 0,65 IC95% [0,50-0,86] à J0 vs 0,36 IC95% [0,24-0,54] à 12 mois

Complications (n=78)

	J30		12M	
	% pts	Nb évènements	% pts	Nb évènements
Décès	6 (7,7%)	6	18 (23,1%)	18
Infarctus du myocarde	2 (2,6%)	2	4 (5,1%)	5
Réintervention pour chirurgie de réparation ou remplacement de la valve mitrale	0	0	0	0
Conversion chirurgicale en urgence	0	0	0	0
AVC	2 (2,6%)	2	2 (2,6%)	2
Insuffisance rénale	3 (3,8%)	3	5 (6,4%)	5
Infection	0	0	0	0
Ventilation > 48 h	2 (2,6%)	2	2 (2,6%)	2
Complication gastro-intestinale nécessitant une chirurgie	1 (1,3%)	1	3 (3,8%)	3
Fibrillation auriculaire	0	0	0	0
Septicémie	0	0	3 (3,8%)	3
Transfusion ≥ 2 culots globulaires	14 (17,9%)	22	19 (24,4%)	31
Total	21 (26,9%)	38	33 (42,3%)	69

Commentaires

- Mise en place du groupe contrôle après avoir pris connaissance des résultats des patients inclus dans le groupe MITRACLIP : biais de sélection et d'évaluation majeurs.
- Inclusion des patients ayant une insuffisance mitrale d'étiologie multiple.
- Adjudication des décès (origine cardiaque ou non) et événements indésirables par un comité central pour le groupe MITRACLIP mais par les sites pour le groupe contrôle.
- Critère de jugement principal de sécurité : risque de première espèce en unilatéral ($\alpha=4,258\%$) deux fois plus important que la convention ($\alpha=2,5\%$ en unilatéral).
- Aucun ajustement du risque α n'a été effectué sur les critères secondaires et les analyses *post hoc* pour prendre en compte la multiplicité des critères.
- Données échocardiographiques révisées par un Core-Lab indépendant.
- Absence de méthode de remplacement des données manquantes pour les données fonctionnelles et les données échocardiographiques pouvant ainsi surestimer le bénéfice clinique réel de MITRACLIP.
- Etude financée par le laboratoire Evalve.

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires																		
Pleger et al., 2011 ²⁰	Etude observationnelle, prospective, non comparative, de faisabilité, monocentrique	51 évalués 36 sélectionnés	IM moyenne à sévère. Patients à très haut risque chirurgical (score STS > 15%)	n=33 76 ans ± 13 ♂ 20 (61%) IM fonctionnelle : 21 (63%) IM dégénérative : 12 (36%) NYHA III/IV : 51 (100%) FEVG : 39% ± 8 FEVG IM fonctionnelle : 35% ± 9 FEVG IM dégénérative : 42% ± 12 Euroscore logistique : 41% ± 7 STS : 24% ± 4	33/36	<table><tr><td></td><td>J0</td><td>J30</td></tr><tr><td>IM</td><td>2,9 ± 0,2</td><td>1,7 ± 0,7</td></tr><tr><td>NYHA</td><td>3,38 ± 0,6</td><td>2,2 ± 0,4</td></tr><tr><td>FEVG</td><td>39% ± 8</td><td>37% ± 13</td></tr><tr><td>LVEDV</td><td>248 mL ± 100</td><td>213 mL ± 81</td></tr><tr><td>6 min test</td><td>194 m ± 44</td><td>300 m ± 70</td></tr></table>		J0	J30	IM	2,9 ± 0,2	1,7 ± 0,7	NYHA	3,38 ± 0,6	2,2 ± 0,4	FEVG	39% ± 8	37% ± 13	LVEDV	248 mL ± 100	213 mL ± 81	6 min test	194 m ± 44	300 m ± 70	Pendant la procédure : Pas de complications chez les patients pour lesquels la pose du clip n'a pas été possible A30 jours : - 0 décès - 1 (3%) saignement majeur au site d'accès - 1 (3%) assistance respiratoire pour une durée comprise entre 12 et 24 heures - 2 (6%) thrombi dans l'oreillette gauche - 1 délire postopératoire (3%) 1 décès à J31	Anesthésie générale Guidage ETO - 1 clip : 24 - 2 clips : 9	- Etude non comparative et monocentrique - Données échocardiographiques relues par 2 experts indépendants - Suivi et effectifs limités - Absence de définition de la notion de succès procédural - Effectifs sur lesquels portent les données d'efficacité non rapportés - Source de financement non décrite
	J0	J30																									
IM	2,9 ± 0,2	1,7 ± 0,7																									
NYHA	3,38 ± 0,6	2,2 ± 0,4																									
FEVG	39% ± 8	37% ± 13																									
LVEDV	248 mL ± 100	213 mL ± 81																									
6 min test	194 m ± 44	300 m ± 70																									
Wiebe et al., 2014 ²¹ Registre TRAMI	Etude observationnelle, non comparative, multicentrique Collecte des données rétrospective jusqu'en juillet 2010 puis prospective	1002 dont 557 avec un Euroscore log ≥ 20 500pts analysés rétrosp. 502 pts analysés prosp.	Patients non sélectionnés Analyse du sous-groupe de pts à haut risque opératoire ayant un Euroscore logistique ≥ 20 (seuls les résultats de ce sous-groupe sont présentés)	77 ans [72-82] ♂ 64,8% (361) IM faible : 0,4% (2/486) IM moyenne : 4,9% (24/486) IM sévère : 94,7% (460/486) NYHA III/IV : 88,4% (488/552) FEVG <30% : 37,4% (185/494) 30% < FEVG < 50% : 38,1% (188/494) FEVG > 50% : 24,5% (121/494)	95,4% (522/547)	Pendant la procédure et le séjour hospitalier : - Aucune IM : 6,2% (34/547) - IM faible : 66,7% (365/547) - IM moyenne : 23,8% (130/547) - IM sévère : 3,3% (18/547) Pendant le suivi : Suivi moyen : 75 j [42-172] Suivi complété par 58,1% des pts (307/528) NYHA I/II : 61,8% (133*/215) NYHA III/IV : 38,2% (81*/215) * Manque 1 pt	Pendant la procédure : - Complications procédurales : 8,9% (49/550) - Réintervention percutanée : 1,8% (10/548) - Conversion chirurgicale : 2,2% (12/548) Pendant le séjour hospitalier : - MACCE : 4,9% (27/546) - Décès : 4,3% (24/554) - AVC : 0,7% (4/548) - Infarctus du myocarde : 0 Autre complications majeures : 19,4% (108/557)	Durée moyenne de la procédure : 105,3 min ± 55,3 Nombre de clips par pt : 1,5 ± 0,6 Durée moyenne de séjour aux soins intensifs : 1 j [1-2] Durée moyenne de l'hospitalisation : 10 j [6-17]	- Existence d'inclusions rétrospectives (la moitié des pts) - Etiologie de l'IM non décrite - Absence de définition de la notion de succès procédural - Analyse en sous-groupe <i>post hoc</i> - Source de financement partiellement décrite																		

²⁰ Pleger ST, Mereles D, Schulz-Schönhausen M, Krumsdorf U, Chorianopoulos E, Rottbauer W, et al. Acute safety and 30-day outcome after percutaneous edge-to-edge repair of mitral regurgitation in very high-risk patients. Am J Cardiol 2011;108(10):1478-82.

²¹ Wiebe J, Franke J, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Ouarrak T, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry. Catheter Cardiovasc Interv 2014;84(4):591-8.

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires															
				Euroscore logistique : 33% [25-47] STS : 14% [8-22] QoL (EQ-5D ²²) : 0,8 [0,6-0,9] Sélection des patients : - cardiologue : 51,6% (287/556) - chirurgien : 1,3% (7/556) - équipe multidisciplinaire : 47,1% (262/556)		EQ-5D : 0,9 [0,7-1]	<i>Dont :</i> <i>Saignement majeur / transfusion : 13,7% (75/546)</i> <i>Insuffisance respiratoire : 3,5% (19/547)</i> <i>Complication vasculaire majeure : 12/546 (2,2%)</i> <i>Dialyse : 1,8% (10/544)</i> <i>Réanimation : 1,8% (10/548)</i> Pendant le suivi : Suivi moyen : 75 j [42-172] Suivi complété par 58,1% des pts (307/528) - Décès : 13,4% (41/307) - Réhospitalisation : 38,6% (103/267) - MACCE : 13,4% (41/307) - Réintervention sur la valve mitrale : 1,4% (2/142)																	
Armoiry et al., 2013 ²³	Etude observationnelle, prospective, non comparative, de faisabilité, multicentrique	62	IM sévère Patients à haut risque chirurgical ou inopérables évalués par une équipe pluridisciplinaire (cardiologue interventionnel, chirurgien cardiaque, anesthésiste, échocardiographe) Compagnonnage par Abbott Vascular dans la sélection des patients	72,7 ans ± 11,4 ♂ 71,7% IM ≥ 3+ : 93,3% IM primaire : 23% IM secondaire : 73,8% IM mixte : 3,2 NYHA III/IV : 81% Euroscore logistique : 18,7% ± 13,1 Nb hospitalisations pour insuffisance cardiaque	Clip implanté : 95,2% 3 échecs de pose chez 2 patients due à l'anatomie compliquée	A la fin du séjour hospitalier : <table><tr><td></td><td>J0</td><td>Fin séjour</td></tr><tr><td>IM n=53</td><td>3,5 ± 0,5</td><td>1,6 ± 0,8</td></tr><tr><td>FEVG n=49</td><td>39,9 % ± 14,8</td><td>36,2 % ± 14,3</td></tr><tr><td>LVEDD n=45</td><td>63,8 mm ± 10,6</td><td>61,4 mm ± 12,3</td></tr><tr><td>LVESD n=40</td><td>47,8 mm ± 13,7</td><td>48,2 mm ± 14,2</td></tr></table>		J0	Fin séjour	IM n=53	3,5 ± 0,5	1,6 ± 0,8	FEVG n=49	39,9 % ± 14,8	36,2 % ± 14,3	LVEDD n=45	63,8 mm ± 10,6	61,4 mm ± 12,3	LVESD n=40	47,8 mm ± 13,7	48,2 mm ± 14,2	Pendant le séjour hospitalier : 2 décès (3,2%) dont 1 pt ayant nécessité une conversion chirurgicale 2 réparations valvulaires chirurgicales 5 transfusions sanguines (en moyenne 3 culots globulaires ± 2,2) Autres évènements indésirables : 11,3% dont : - 1 clip implanté dans la	Présence de 2 techniciens du laboratoire Abbott Vascular en salle Anesthésie générale Salle hybride ou de cathétérisme Guidage fluoroscopique et ETO 3D Equipe en salle : 1 anesthésiste, 1 échocardiographe, 2 cardiologues	- Etude non comparative - Description de toutes les implantations réalisées en France sur la période décembre 2010 – septembre 2012- - Absence de définition de la notion de haut risque chirurgical - Effectif et suivi limités - Interprétation des données échocardiographiques non centralisée
	J0	Fin séjour																						
IM n=53	3,5 ± 0,5	1,6 ± 0,8																						
FEVG n=49	39,9 % ± 14,8	36,2 % ± 14,3																						
LVEDD n=45	63,8 mm ± 10,6	61,4 mm ± 12,3																						
LVESD n=40	47,8 mm ± 13,7	48,2 mm ± 14,2																						

²² EQ-5D : score = 1 → meilleur état de santé possible ; score = 0 → pire état de santé possible

²³ Armoiry X, Brochet E, Lefevre T, Guerin P, Dumonteil N, Himbert D, et al. Initial French experience of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip: a multicentre national registry. Arch Cardiovasc Dis 2013;106(5):287-94.

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires															
				congestive dans les 12 mois précédent : 2,5 ± 2,6		A 6 mois :<table><tr><td></td><td>J0</td><td>6M</td></tr><tr><td>FEVG n=16</td><td>39,7 % ± 15,4</td><td>39,7 % ± 16,6</td></tr><tr><td>LVEDD n=12</td><td>62,4 mm ± 8,7</td><td>61,6 mm ± 11,9</td></tr><tr><td>LVESD n=12</td><td>48 mm ± 13,2</td><td>47,2 mm ± 15,7</td></tr></table>		J0	6M	FEVG n=16	39,7 % ± 15,4	39,7 % ± 16,6	LVEDD n=12	62,4 mm ± 8,7	61,6 mm ± 11,9	LVESD n=12	48 mm ± 13,2	47,2 mm ± 15,7	mauvaise position - 1 thrombose veineuse profonde - 1 saignement au site de ponction - 1 arythmie - 1 syndrome de détresse respiratoire - 1 faux anévrisme au site de ponction - 1 tamponnade A 6 mois : Survie estimée par la méthode de Kaplan-Meier : 83,1% avec 90% des pts en NYHA I/II	interventionnels ou un cardiologue interventionnel et un chirurgien cardiaque Durée moyenne de la procédure : 192 min ± 87 Durée moyenne de l'hospitalisation : 10,9 j ± 8,8 ([4-43], médiane : 8j) Clopidogrel 3 à 6 mois + aspirine à faible dose indéfiniment Si traitement AVK, ajout d'aspirine - 1 clip : 83,1% - 2 clips : 16,9% (2 clips principalement pour des IM fonctionnelles, 90%)	- Sources de financement partiellement décrites - 7 centres en France : Lyon, Montpellier, Nantes, Paris-Bichat, Massy, Rennes, Toulouse			
	J0	6M																						
FEVG n=16	39,7 % ± 15,4	39,7 % ± 16,6																						
LVEDD n=12	62,4 mm ± 8,7	61,6 mm ± 11,9																						
LVESD n=12	48 mm ± 13,2	47,2 mm ± 15,7																						
Van den Branden et al., 2012 ²⁴	Etude observationnelle, non comparative, de faisabilité, monocentrique	52	IM de stade 3+/4+ symptomatique ou si asymptomatique avec une FEVG < 60% ou un diamètre du ventricule gauche en fin de systole > 45 mm Patients à haut risque chirurgical (Euroscore logistique > 20% ou présence de facteurs de risque spécifiques associés à une augmentation de la morbi-mortalité)	73 ans ± 10 ♂ 36 (69,2%) IM 3+ : 24 (46,2%) IM 4+ : 28 (53,8%) IM fonctionnelle ischémique : 31 (59,6%) IM fonctionnelle non ischémique : 16 (30,8%) IM dégénérative : 5 (9,6%) NYHA III/IV : 51 (98,1%) FEVG : 36,6% ± 14,1 Euroscore logistique : 27,1% ± 17 STS 10,1% ± 7,6	55 procédures chez 52 pts Succès : 53/55 (96,4%)	A 6 mois : n=44 IM 1+/2+ : 79% IM 3+ : 21% NYHA I/II : 84% NYHA III/IV : 16% <table><tr><td></td><td>J0</td><td>6M</td></tr><tr><td>6 min test n=31</td><td>300 m ± 108</td><td>339 m ± 120</td></tr><tr><td>QoL n=44</td><td>57 ± 22</td><td>39 ± 21</td></tr><tr><td>FEVG n=42</td><td>36,6 % ± 14,1</td><td>39,3 % ± 14,2</td></tr><tr><td>LVEDD n=42</td><td>63,9 mm ± 10,3</td><td>61,9 mm ± 10,2</td></tr></table>		J0	6M	6 min test n=31	300 m ± 108	339 m ± 120	QoL n=44	57 ± 22	39 ± 21	FEVG n=42	36,6 % ± 14,1	39,3 % ± 14,2	LVEDD n=42	63,9 mm ± 10,3	61,9 mm ± 10,2	Pendant la procédure et le séjour hospitalier : - 2 (3,6%) décès - 2 détachements partiels de clip ayant nécessité la pose d'un 2nd clip - 1 (1,8%) tamponnade - 1 (1,8%) complication transseptale - 2 (3,6%) saignements inguinaux dont 1 ayant nécessité une chirurgie A 6 mois : n=48 - 6 décès (11,5%) - 0 AVC - 1(2,1%) détachement partiel de clip	Guidage fluoroscopique et ETO 2D ou 3D Durée moyenne de la procédure : 147 min ± 70 Durée moyenne de la fluoroscopie : 42 min ± 22 - 1 clip : 46 (83,6%) - 2 clips : 6 (10,9%) - 3 clips : 1 (1,8%) Durée moyenne de séjour aux soins intensifs : 1 j [1-6] Durée moyenne de	- Etude non comparative et monocentrique - Caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude non rapporté - Absence de définition de la notion de succès procédural - Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant - Suivi et effectifs limités - Nombreuses données manquantes sur les résultats d'efficacité - Source de financement non
	J0	6M																						
6 min test n=31	300 m ± 108	339 m ± 120																						
QoL n=44	57 ± 22	39 ± 21																						
FEVG n=42	36,6 % ± 14,1	39,3 % ± 14,2																						
LVEDD n=42	63,9 mm ± 10,3	61,9 mm ± 10,2																						

²⁴ Van den Branden BJ, Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Eefting FD, Jaarsma W, et al. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in high-surgical-risk patients: do we hit the target? JACC Cardiovasc Interv 2012;5(1):105-11.

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires																		
				Insuffisance cardiaque congestive : 42 (80,8%) QoL (Minnesota Q ²⁵) : 57 ± 22 Test de marche de 6 minutes : 277 m ± 129		<table><tr><td>LVEDS n=42</td><td>54 mm ± 12,8</td><td>52,9 mm± 13</td></tr><tr><td>LVEDV n=42</td><td>184 mL ± 72,4</td><td>172,9 mL ± 83,9</td></tr><tr><td>LVESV n=42</td><td>123,2 mL ± 65,3</td><td>114,4 mL ± 74,7</td></tr></table>	LVEDS n=42	54 mm ± 12,8	52,9 mm± 13	LVEDV n=42	184 mL ± 72,4	172,9 mL ± 83,9	LVESV n=42	123,2 mL ± 65,3	114,4 mL ± 74,7	- 6 ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque	l'hospitalisation : 5 j [3-15] 100 mg/j d'aspirine pdt 6 mois + 75 mg/j de clopidogrel pdt 1 mois Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse recommandée pour 6 mois	décrite									
LVEDS n=42	54 mm ± 12,8	52,9 mm± 13																									
LVEDV n=42	184 mL ± 72,4	172,9 mL ± 83,9																									
LVESV n=42	123,2 mL ± 65,3	114,4 mL ± 74,7																									
Sürder et al., 2013 ²⁶ Registre MitraSwiss	Etude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique	100	IM de stade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical après évaluation par une équipe multidisciplinaire (cardiologue interventionnel, chirurgien cardiaque, échocardiographiste, anesthésiste) Haut risque chirurgical : Euroscore logistique >5% ou comorbidités non prise en compte dans ce score (fragilité, aorte porcelaine, thorax irradié, immunosuppresseurs)	77 ans (médiane) ♂ 67% (67) IM 3+/4+ : 100% (100) IM fonctionnelle / ischémique : 62% (62) IM dégénérative : 38% (38) NYHA III/IV : 82% (82) FEVG : 48% ±19 Euroscore logistique médian : 16,9%	Implantation d'au moins 1 clip avec une IM résiduelle ≤ 2+ : 85% 10 premiers pts : 85% 10 derniers pts : 93%	<table><tr><td></td><td>J0</td><td>6-12M</td></tr><tr><td>FEVG n=77</td><td>48% ± 19</td><td>48% ± 16</td></tr><tr><td>LVEDD n=41</td><td>58,6 mm ± 12,1</td><td>55,8 mm ± 11,1</td></tr><tr><td>LVEDS n=36</td><td>43,2 mm ± 15,8</td><td>41,4 mm ± 14</td></tr><tr><td>LVEDV n=52</td><td>158 mL ± 92</td><td>137 mL ± 63</td></tr><tr><td>LVESV n=52</td><td>93 mL ± 84</td><td>85 mL ± 67</td></tr></table> Facteur prédictif d'efficacité à 6 mois : IM résiduelle à la sortie de l'établissement (1+ vs >2+)		J0	6-12M	FEVG n=77	48% ± 19	48% ± 16	LVEDD n=41	58,6 mm ± 12,1	55,8 mm ± 11,1	LVEDS n=36	43,2 mm ± 15,8	41,4 mm ± 14	LVEDV n=52	158 mL ± 92	137 mL ± 63	LVESV n=52	93 mL ± 84	85 mL ± 67	Pendant le suivi (compris entre 6 et 12M) : IM 1+/2+ : 78% (61) IM 3+/4+ : 22% (17) NYHA I/II : 80% (62) NYHA III/IV : 20% (17) Pendant la procédure ou le séjour hospitalier : Taux de décès : 4% Complications : - 1 assistance circulatoire - 6 saignements dont 2 majeurs - 3 complications liées à la ponction transseptale - 1 infection - 8 insuffisances cardiaques congestives - 2 arythmies - 2 ruptures de cordage - 1 rupture du muscle papillaire - 1 rupture de cathéter - 1 AVC - 1 ventilation artificielle > 48h A 6 mois : Taux de survie : 89,9% IC _{95%} [81,8-94,6] A 1 an : Taux de survie : 84,6% IC _{95%} [74,7-91] Pendant le suivi : - 1 remplacement de valve mitrale.	Anesthésie générale Guidage fluoroscopique et ETO Extubation dans les 2h suivant la procédure : 98% Durée médiane pour la pose : 90 min Pour les 10 premiers pts : 124 min Pour les 10 derniers pts : 72,5 min Durée médiane de séjour aux soins intensifs : 1,6 j Durée médiane de l'hospitalisation : 6,5 j - 1 clip : 54% (54) - 2 clips : 40% (40) - 3 clips ou plus : 4% (4) - pose non réalisée/pas possible : 2% (2)	- Etude non comparative et monocentrique - Nombreuses données manquantes sur les résultats d'efficacité - Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant - Source de financement décrite
	J0	6-12M																									
FEVG n=77	48% ± 19	48% ± 16																									
LVEDD n=41	58,6 mm ± 12,1	55,8 mm ± 11,1																									
LVEDS n=36	43,2 mm ± 15,8	41,4 mm ± 14																									
LVEDV n=52	158 mL ± 92	137 mL ± 63																									
LVESV n=52	93 mL ± 84	85 mL ± 67																									

²⁵ Auto-questionnaire de qualité de vie du Minnesota (spécifique de l'insuffisance cardiaque) : score compris entre 0 et 105 (105 correspondant à un fort retentissement de l'insuffisance cardiaque sur la qualité de vie du patient)

²⁶ Sürder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, Biaggi P, Felix C, Rufibach K, et al. Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. Heart 2013;99(14):1034-40.

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires									
Reichen-spurner <i>et al.</i> , 2013 ²⁷ Registre ACCESS-EU	Etude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique	567 pts, 117 IM dégéné-rative dont 33 à haut risque	Patients non sélectionnés Analyse du sous-groupe de pts à IM dégénérative à haut risque opératoire ayant un Euroscore logistique ≥ 20 (seuls les résultats de ce sous-groupe sont présentés)	81,2 ans ± 5,2 ♂ 15/33 (45,5%) IM 3+/4+ : 31/33 (94%) IM dégénérative : 33/33 (100%) NYHA III/IV : 32/33 (96,9%) FEVG 30-40% : 4/33 (12,1%) FEVG >40% : 29/33 (87,9%) Euroscore logistique : 33,1% ± 11,5	Non décrit pour les pts à haut risque	A la fin du séjour hospitalier : IM ≤ 1+ : 14/29 (48,3%) A 1 an : IM ≤ 2+ : 16/20 (80%) Amélioration d'1 classe NYHA : 12/21 (57%) Amélioration de 2 classes NYHA ou + : 5/21 (24%) NYHA I/II : 12/21 (57,1%) <table><tr><td></td><td>J0</td><td>1 an</td></tr><tr><td>6 min test n=15</td><td>168m</td><td>247m</td></tr><tr><td>QoL* n=16</td><td>39</td><td>25</td></tr></table> * Selon Minnesota Q.		J0	1 an	6 min test n=15	168m	247m	QoL* n=16	39	25	- Taux de réintervention à moyen terme : 5% A 30 jours : Décès : 3/33 (9,1%) Saignements : 2/33 (6,1%) Infarctus du myocarde : 1/33 (3%) Insuffisance rénale : 1/33 (3%) Réanimation : 1/33 (3%) Tamponnade : 1/33 (3%) A 1 an : Décès : 8/33 (24,2%) AVC : 0 Insuffisance rénale : 4/33 (12,1%) Saignements : 2/33 (6,1%) Infarctus du myocarde : 1/33 (3%) Réanimation : 1/33 (3%) Tamponnade : 1/33 (3%) Réintervention avec pose de clip : 1/33 (3%) Chirurgie de la valve mitrale : 1/33 (3%)	Anesthésie générale Guidage fluoroscopique et échocardiographique Durée moyenne de la procédure : 98,1 min ± 55,3 Durée moyenne de la fluoroscopie : 23,2 min ±12,8 Durée moyenne de séjour aux soins intensifs : 2,4 j ±3,1 Durée moyenne de l'hospitalisation : 7,2 j ± 4,3	- Etude non comparative et monocentrique - Effectif de patients à haut risque limité - Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant - Nombreuses données manquantes sur l'efficacité - Analyse en sous-groupe <i>post hoc</i> - Source de financement non décrite (
	J0	1 an																
6 min test n=15	168m	247m																
QoL* n=16	39	25																
Grasso <i>et al.</i> , 2013 ²⁸ Registre GRASP	Etude observationnelle, prospective, non comparative, monocentrique	117	IM de stade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical après évaluation par une équipe multidisciplinaire (cardiologue interventionnel et chirurgien)	72 ans ± 10 ♂ 67% (78) IM 3+/4+ : 115/117 IM fonctionnelle : 76% (89) IM dégénérative : 24% (28) NYHA III/IV : 80% (93) FEVG : 38% ± 13 Euroscore logistique : 12 ±	Implantation du clip avec une IM résiduelle ≤ 2+ : 100% (117)	A la fin de la procédure : n=117 IM 1+ : 63% (74) IM 2+ : 37% (43) A 30 jours : Amélioration NYHA pour 77% des pts (appariés) par rapport à l'inclusion IM 3+/4+ : 4% (suivi actuariel) pour IM dégénérative IM 3+/4+ : 8% (suivi actuariel) pour IM	Pendant la procédure : - 0 décès A 30 jours : 4 complications majeures chez les pts IM fonctionnelle : - 1 décès (0,9%) - 1 AVC majeur (0,9%) - 1 fibrillation atriale (0,9%) - 1 transfusion sanguine (≥ 2 culots globulaires) Survie sans décès, sans IM 3+/4+ et sans	Anesthésie générale (sauf pour 1 pt ayant une CI → sédation consciente profonde) Guidage fluoroscopique et ETO Durée médiane pour la pose : 64 min [21-170] Pour le 1 ^{er} tiers des pts : 71 min [50-110] Pour le 2 nd tiers des pts : 65 min [49-90] Pour le 3 ^{ème} tiers des	- Etude non comparative et monocentrique - Absence de définition <i>a priori</i> de la notion de haut risque chirurgical - Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant - Source de financement non décrite									

²⁷ Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S, Hausleiter J, Butter C, Schaefer U, et al. Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip® device in the ACCESS-EU phase I investigators. Eur J Cardiothorac Surg 2013;44(4):e280-8.

²⁸ Grasso C, Capodanno D, Scandura S, Cannata S, Immè S, Mangiafico S, et al. One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP Registry). Am J Cardiol 2013;111(10):1482-7.

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires
				14 Pour les patients avec IM fonctionnelle : plus de diabète, d'hypertension artérielle, d'antécédent d'infarctus du myocarde, de revascularisation et une FEVG plus basse		fonctionnelle A 1 an : Amélioration NYHA pour 74% des pts (appariés) par rapport à l'inclusion IM 3+/4+ : 25% (suivi actuariel) pour IM dégénérative IM 3+/4+ : 7% (suivi actuariel) pour IM fonctionnelle	chirurgie de la valve mitrale : 96,4% A 1 an : Taux de décès : 14% (11 dont 5 d'origine cardiaque) - 0 chirurgie sur la valve mitrale - 0 embolisation ou détachement de clip Survie sans décès, sans IM 3+/4+ et sans chirurgie de la valve mitrale : 75,8% Pendant le suivi : - Suivi moyen de 410 j ± 414 (médiane : 217 j) - 19 pts décédés (16,2%) à un tps médian de 353 j	pts : 58 min [41-71] - 1 clip : 59% (69) - 2 clips : 40,2% (47) - 3 clips ou plus : 0,8% (1) 2 clips plus souvent utilisés dans l'IM dégénérative (64% vs 34%) Pas de conversion chirurgicale	
Treede et al., 2012 ²⁹	Etude observationnelle, prospective, non comparative, de faisabilité, monocentrique	202	IM de stade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical après évaluation par une équipe multidisciplinaire (évaluation de l'Euroscore logistique, de la fonction ventriculaire gauche et des comorbidités par des cardiologues interventionnels et chirurgiens)	75 ans ± 9 ♂ 63% (127) IM 3+/4+ : 98.5% (199) IM fonctionnelle : 65% (131) IM dégénérative : 27% (55) IM mixte : 8% (16) NYHA III/IV : 98% (191/195) FEVG : 44% ± 16 Euroscore logistique : 36% [21-54] Insuffisance cardiaque chronique : 84% (169)	Implantation d'au moins 1 clip avec une IM résiduelle ≤ 2+ : 92%	A la fin de la procédure : n=202 IM 1+/2+ : 186 IM 3+/4+ : 16 n=145 NYHA I/II : 86 NYHA III/IV : 59 A 1 an : n=88 pas IM : 2 IM 1+/2+ : 75 IM 3+/4+ : 11 n=97 NYHA I/II : 63 NYHA III/IV : 34 Pas de modification diamètre du ventricule gauche en fin de systole et en fin de diastole par rapport à l'inclusion	A 30 jours Taux de décès : 3,5% A 1 an : Survie estimée avec la méthode de Kaplan-Meier : 89,6% Pendant le suivi : 11 réinterventions (5 réparations, 6 remplacements valvulaires)	Salle hybride Guidage fluoroscopique + ETO 2D ou 3D Durée moyenne de l'intervention : 180 min [60-560] Durée moyenne pour la pose : 66 min [15-395] Durée moyenne de la fluoroscopie : 28 min [7-152] - 1 clip : 62% (165) - 2 clips : 32% (64) - 3 clips ou plus : 4% (7) Durée médiane	- Etude non comparative et monocentrique - Caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude non rapporté. Néanmoins, l'étude de Franzen et al. 2010 qui est un doublon de cette étude précise qu'il s'agit d'une collecte prospective des données. - Absence de définition de la notion de haut risque chirurgical - Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant - Source de financement non décrite

²⁹ Treede H, Schirmer J, Rudolph V, Franzen O, Knap M, Schluter M, et al. A heart team's perspective on interventional mitral valve repair: percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143(1):78-84.

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires
				Cardiomyopathie ischémique / dilatée / valvulaire : 41% (82) / 27% (54) / 5% (9)				d'hospitalisation : 9 j [1-73]	
Auricchio et al., 2011 ³⁰ Etude PERMIT- CARE	Etude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique	51	IM fonctionnelle moyenne à sévère Patients symptomatiques (NYHA III/IV) en dépit d'un traitement médical bien mené et réfractaires à la resynchronisation cardiaque (durée minimale de 6 mois) Patients à haut risque chirurgical : Euroscore logistique > 20%, STS > 12%, comorbidités non prise en compte dans ces scores	70,3 ans ± 9,2 ♂ 44 (86%) IM 3+/4+ : 51 (100%) Cardiomyopathie ischémique : 37 (73%) Cardiomyopathie non ischémique : 14 (27%) NYHA III/IV : 51 (100%) FEVG : 27,1% ± 8,7 Euroscore logistique : 29,7% ± 19,4 STS : 13,9% ± 14,6	Implantation d'au moins un clip avec une réduction de l'IM d'un grade : 49/51	Données chiffrées non disponibles : - Amélioration du statut NYHA au cours du temps - Diminution de l'IM au cours du temps - Remodelage du ventricule gauche observé dès 6 mois de suivi (LVEDV, LVESV et FEVG améliorés)	Pendant la procédure : - 7 insuffisances cardiaques aiguës - 5 saignements ayant nécessité une transfusion - 1 décès - 1 tamponnade - 1 conversion chirurgicale en urgence Pendant le suivi médian de 14 mois : 9 autres décès (en plus des 2 décès pendant la procédure) 5 hospitalisations : 2 pour décompensation cardiaque, 3 pour raisons non-cardiaques	Durée moyenne de la procédure : 172,1 min ± 82,9 Durée moyenne pour la pose : 102,8 min ± 62,9 Durée moyenne de fluoroscopie : 31,6 min ± 18,1 - 1 clip : 49% - 2 clips : 46% (autres : pts décédés pdt l'intervention)	- Etude non comparative - Effectif limité et non rapportés pour l'analyse des critères de jugement - Données échocardiographiques analysées par un expert indépendant - Données échocardiographiques chiffrées non disponibles - Taux de succès procédural non rapporté - Source de financement non décrite

³⁰ Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. J Am Coll Cardiol 2011;58(21):2183-9.