

On-X[®]

CE
0459

Prothèse valvulaire cardiaque

Mode d'emploi

Français

Incluant la mise à jour de l'INR 1.5–2.0 pour la valve aortique

Prothèse valvulaire aortique On-X[®] avec anneau de suture standard - REF ONXA

Prothèse valvulaire mitrale On-X[®] avec anneau de suture standard - REF ONXM

Prothèse valvulaire aortique On-X[®] avec anneau de suture Conform-X[®] - REF ONXAC

Prothèse valvulaire mitrale On-X[®] avec anneau de suture Conform-X[®] - REF ONXMC

Prothèse valvulaire aortique On-X[®] avec anneau de suture Anatomic - REF ONXAN

Prothèse valvulaire aortique On-X[®] et porte-valve long - REF ONXAE

Prothèse valvulaire aortique On-X[®] avec anneau de suture Conform-X[®] et porte-valve long - REF ONXACE

Prothèse valvulaire aortique On-X[®] avec anneau de suture Anatomic et porte-valve long - REF ONXANE

PROTHÈSE VALVULAIRE CARDIAQUE ON-X®

TABLE DES MATIÈRES

MODE D'EMPLOI

Prothèse valvulaire aortique On-X® avec anneau de suture standard

Prothèse valvulaire mitrale On-X® avec anneau de suture standard

Prothèse valvulaire aortique On-X® avec anneau de suture Conform-X®

Prothèse valvulaire mitrale On-X® avec anneau de suture Conform-X®

Prothèse valvulaire aortique On-X® avec anneau de suture Anatomic

Prothèse valvulaire aortique On-X® et porte-valve long

Prothèse valvulaire aortique On-X® avec anneau de suture Conform-X® et porte-valve long

Prothèse valvulaire aortique On-X® avec anneau de suture Anatomic et porte-valve long

La dernière révision de tous les modes d'emploi de On-X LTI peut être consultée à l'adresse :

<http://www.onxlti.com/ifu>

PROTHÈSE VALVULAIRE CARDIAQUE ON-X®	2
INDICATIONS.....	4
1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF	4
2. MODE D'EMPLOI	4
3. CONTRE-INDICATIONS.....	4
4. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
4.1 MISES EN GARDE.....	5
4.2 PRÉCAUTIONS	5
5. ÉVENTUELS EFFETS INDÉSIRABLES	5
6. PERSONNALISATION DU TRAITEMENT	5
6.1 POPULATION SPÉCIFIQUE DE PATIENTS.....	5
7. CONSEILS AUX PATIENTS	6
8. CONDITIONNEMENT	6
8.1 MODÈLES ET TAILLES DISPONIBLES	6
8.2 CONDITIONNEMENT	6
8.3 STOCKAGE.....	7
8.4 ACCESSOIRES	7
8.5 ACCESSOIRES DE NETTOYAGE ET STÉRILISATION	8
9. MODE D'EMPLOI.....	8
9.1 FORMATION DU MÉDECIN	8
9.2 STÉRILISATION ET RESTÉRILISATION	8
9.3 MANIPULATION ET PRÉPARATION	8
9.4 IMPLANTATION DU DISPOSITIF	10
9.5 TECHNIQUES DE SUTURE	11
9.6 ÉVALUATION DU MOUVEMENT DES AILETTES ET DE LA ROTATION DE LA VALVE.....	11
9.7 ORIENTATION DE LA VALVE.....	12
10. INFORMATIONS POST-OPÉRATOIRES	12
10.1 COMPATIBILITÉ AVEC L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)	12
10.2 PRODUITS RETOURNÉS.....	13
11. INFORMATION SUR LES PATIENTS.....	13
11.1 INSCRIPTION DU PATIENT.....	13
11.2 FICHE MÉDICALE DU PATIENT	13
11.3 BROCHURE D'INFORMATIONS POUR LES PATIENTS	13
12. CLAUSE D'EXONÉRATION DE GARANTIE.....	13
ANNEXE A	14
1. EFFETS INDÉSIRABLES	14
1.1 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS.....	14
2. ÉTUDES CLINIQUES	14
2.1 ESSAIS PRÉ-AMM	14
2.2 ESSAI POST-AMM D'ANTICOAGULATION CIBLE À PLUS FAIBLE DOSE	14

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Profils des valves aortiques et mitrales	4
Figure 2 : Portes-valve aortique standards ou longs	6
Figure 3a : Calibreur et calibreur de réplique	7
Figure 3b : Calibreur	7
Figure 5 : Rotateur.....	8
Figure 4 : Manche de l'instrument	8
Figure 6 : Sonde d'ailette	8
Figure 7a. Tourner le couvercle extérieur d'un quart de tour	9
Figure 8a. Retirer la pellicule extérieure détachable.....	9
Figure 7b. Extraire le récipient interne en tirant la languette... ..	9
Figure 8b. Extraire le récipient interne en tirant la languette.....	9
Figure 7c. ...ou retourner le récipient sur le champ stérile.....	9
Figure 8c. ...ou retourner le récipient sur le champ stérile.....	9
Figure 9. Ouverture du récipient intérieur.....	10
Figure 10. Insertion du manche de l'instrument.....	10
Figure 11. Vérification de la valve aortique à l'aide des calibreurs de réplique aortique.....	10
Figure 12. Positionnement de la valve supra-annulaire	11
Figure 13. Coupes transversales des anneaux de suture	11
Figure 14. Retrait du porte-valve.....	11
Figure 15. Insertion du rotateur de valve	12
Figure 16. Positionnement anti-anatomique de l'axe de pivot de la valve mitrale... ..	12
Figure 17. Distributions de l'INR	16

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Suivi des patients au cours du temps.....	18
---	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Spécifications des valves On-X (millimètres).....	6
Tableau 2 : Choix des calibreurs - Quel que soit le type de porte-calibreur aortique... ..	7
Tableau 3 : Taux d'événements indésirables observés dans le cadre d'un remplacement valvulaire aortique	18
Tableau 4 : Taux d'événements indésirables observés dans le cadre d'un remplacement valvulaire mitral	19
Tableau 5 : Données démographiques des patients en pré-opératoire	19
Tableau 6 : Données démographiques des patients en peropératoire.....	20
Tableau 7 : Nombre de patients implantés et de patients-années par taille de valve	21
Tableau 8 : Résultats de l'efficacité des valves	21
Tableau 9 : Résultats d'efficacité, résultats hémodynamiques	22
Tableau 10 : Caractéristiques pré-opératoires des groupes Test et Témoin pour le groupe RVA à risque élevé	23
Tableau 11 : Taux d'événements indésirables tardifs linéarisés post-randomisation pour le groupe RVA à risque élevé.....	23
Tableau 12 : Analyses de non-infériorité	24
Tableau 13 : Analyses des critères objectifs de performance pour le groupe de traitement.....	24

MODE D'EMPLOI

ATTENTION : selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être vendu que par un médecin ou sur ordonnance médicale.

1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF

La prothèse valvulaire cardiaque On-X® (Figure 1) est une valve mécanique à double ailette. Elle consiste en un anneau d'insertion et deux ailettes. La surface d'entrée est dotée d'une extrémité évasée conçue pour réduire les turbulences du flux sanguin. Le bord d'écoulement est constitué d'un système de protection destiné à protéger les ailettes lorsqu'elles sont en position fermée. Les ailettes effectuent un mouvement de rotation autour de languettes situées à l'intérieur de l'anneau. En position fermée, chaque ailette forme un angle nominal de 40° par rapport au plan de l'anneau. En position ouverte, le plan de chaque ailette forme un angle nominal de 90° par rapport au plan de l'anneau. Les ailettes font un arc de rotation de 50° en se fermant.

L'anneau est constitué d'un substrat de graphite recouvert de carbone On-X®, une forme pure de carbone pyrolite sans alliage. Les ailettes sont en carbone On-X® déposé sur un substrat de graphite, imprégné de tungstène à hauteur de 10 % du poids, ce qui lui confère sa radio-opacité.

L'anneau de suture est construit en tissu de polytétrafluoroéthylène (PTFE). Il est monté sur l'anneau par des bagues de retenue en titane et du matériel de suture de calibre 5-0. Ce type d'attachement de l'anneau de suture à l'anneau permet la rotation de l'anneau de suture in situ lors de l'implantation. Des marqueurs d'orientation de référence sur l'anneau de suture aident à l'orientation de la valve.

La prothèse valvulaire cardiaque On-X® est disponible en 3 configurations d'anneaux de suture pour valve aortique et 2 configurations d'anneaux de suture pour valve mitrale. Toutes les configurations aortiques existent en calibre 19, 21, 23, 25 et 27/29 mm. L'anneau de suture standard pour la valve mitrale existe en calibre 23, 25, 27/29 et 31/33, tandis que l'anneau de suture mitral Conform-X® n'existe qu'en calibre 25/33.

Les valves aortiques de 19 mm à 25 mm sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position intra/supra-annulaire, tandis que celles de 27/29 mm sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position intra-annulaire. Toutes les valves mitrales sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position supra-annulaire.

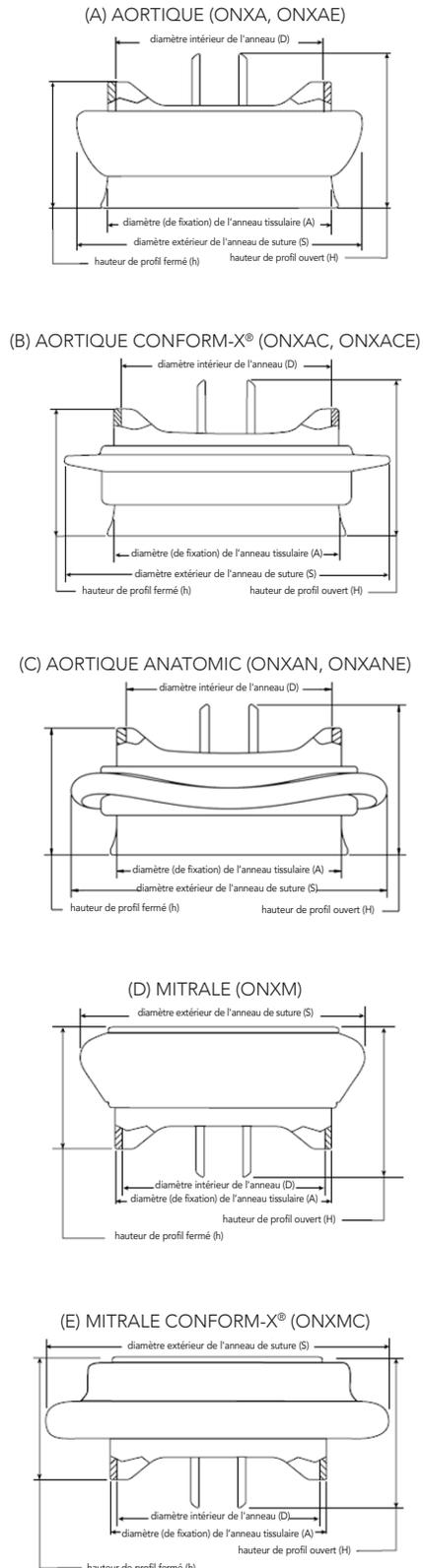
2. INDICATIONS

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est indiquée pour le remplacement de valves cardiaques natives ou prothétiques, en positions aortique et mitrale, en cas de maladie, endommagement ou dysfonctionnement.

3. CONTRE-INDICATIONS

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est contre-indiquée chez les patients présentant une intolérance au traitement anticoagulant.

Figure 1 : Profils des valves aortiques et mitrales
(voir le tableau 1 pour obtenir les dimensions correspondantes)



4. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

4.1 Mises en garde DISPOSITIF À USAGE UNIQUE.

NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si :

- la prothèse est tombée par terre, est endommagée ou n'a pas été correctement manipulée,
- la date de péremption est dépassée,
- la bague d'inviolabilité est cassée,
- le numéro de série figurant sur l'étiquette ne correspond pas à celui figurant sur l'étiquette de l'emballage.

NE PAS insérer un cathéter, un instrument chirurgical ou une sonde de stimulation transveineuse dans la prothèse au risque d'entraîner une insuffisance valvulaire, d'endommager l'ailette, de la détacher, et/ou de coincer le cathéter/l'instrument/la sonde.

NE PAS restériliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X.

4.2 Précautions

La prothèse doit être utilisée uniquement avec les instruments pour prothèse valvulaire cardiaque On-X de On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) Lors du choix de la taille de la valve, utiliser uniquement les calibreurs pour prothèse valvulaire cardiaque On-X de On-XLTI : l'utilisation d'autres calibreurs pourrait conduire à un mauvais choix.

Éviter de toucher la surface en carbone de la valve avec des mains gantées ou avec tout instrument métallique ou abrasif, sous peine de l'endommager : indécélables à l'œil nu, les éraflures qui en résulteraient risqueraient d'accélérer une dysfonction structurelle de la valve, de provoquer l'éjection de l'ailette, ou encore de servir de nid de formation d'un thrombus.

Éviter de trop forcer sur l'orifice de la valve ou les ailettes, sous peine d'endommager la prothèse.

5. ÉVENTUELS EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables potentiels associés au port des prothèses valvulaires cardiaques comprennent, sans toutefois s'y limiter (par ordre alphabétique) :

- accident vasculaire cérébral
- anémie hémolytique
- angine de poitrine
- arythmie cardiaque
- dysfonction non structurelle de prothèse
- dysfonction structurelle de prothèse
- endocardite
- fuites périvalvulaires de prothèse
- hémolyse
- hémorragie
- immobilité de l'ailette de prothèse (accrochage)
- infarctus du myocarde
- insuffisance cardiaque
- pannus de prothèse
- régurgitation de prothèse
- thromboembolie
- thrombose de prothèse

Ces complications peuvent aboutir à ce qui suit :

- nouvelle opération
- explantation
- infirmité permanente
- décès

Si les bruits audibles produits par une prothèse valvulaire cardiaque mécanique en fonctionnement sont parfaitement normaux, ils peuvent néanmoins gêner certains patients.

Déclaration concernant les risques associés à la réutilisation d'un dispositif

Conformément à l'annexe I, section 13.6h de la directive européenne 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, le fabricant du dispositif doit fournir des informations sur les risques associés à la réutilisation d'un dispositif à usage unique. Par conséquent, la mention suivante est incluse :

La prothèse valvulaire On-X implantée est exclusivement destinée à un usage unique. Ne pas réutiliser le dispositif. En plus des risques indiqués à la Section 5, toute réutilisation peut entraîner des complications pendant l'intervention, notamment des dommages au dispositif, l'altération de la biocompatibilité du dispositif et sa contamination. Toute réutilisation peut entraîner une infection, des lésions graves ou le décès du patient.

6. PERSONNALISATION DU TRAITEMENT

Anticoagulation – Il est impératif d'administrer un anticoagulant ou une thérapie anticoagulante/antiplaquettaire adéquate. Le choix du mode d'administration d'un anticoagulant ou d'un anticoagulant/antiplaquettaire s'effectue en fonction des besoins particuliers et de l'état clinique du patient.

Les patients porteurs d'une valve On-X en position aortique doivent être maintenus sous traitement anticoagulant à long terme par la warfarine, qui doit permettre d'obtenir un rapport international normalisé (INR) de 2,0 – 3,0 pendant les 3 premiers mois qui suivent l'intervention chirurgicale de remplacement de valve. Après ce laps de temps, l'INR doit être réduit à 1,5 – 2,0. Les patients porteurs d'une valve On-X en position mitrale ou de plusieurs valves doivent être maintenus à un INR de 2,5 – 3,5 en continu après l'intervention chirurgicale de remplacement de valve. L'addition d'une dose quotidienne d'aspirine comprise entre 75 et 100 mg est également recommandée chez les patients porteurs d'une valve On-X à n'importe quelle position (sauf si l'utilisation d'aspirine est contre-indiquée).

Des études démontrent qu'un contrôle stable de l'INR permet d'obtenir de meilleurs résultats cliniques et que les patients doivent être régulièrement surveillés. Une surveillance à domicile est recommandée pour obtenir un contrôle stable de l'INR.

6.1 Population spécifique de patients

L'absence d'études réalisées auprès des populations spécifiques suivantes ne permet pas d'établir la sûreté et l'efficacité de la prothèse valvulaire On-X chez ces populations :

- femmes enceintes,
- mères allaitantes,
- patients atteints d'endocardite chronique,
- patients nécessitant un remplacement valvulaire pulmonaire ou tricuspide.

7. CONSEILS AUX PATIENTS

- Un traitement antibiotique prophylactique doit impérativement être administré à tous les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques recevant des soins dentaires ou devant subir toute autre procédure à risque potentiel infectieux.
- Il est impératif de prescrire aux patients une thérapie anticoagulante ou anticoagulante/antiplaquettaire.
- Il convient d’encourager les patients à remplir la fiche d’identification du patient qui est fournie avec la valve et à porter constamment cette fiche sur eux.

8. CONDITIONNEMENT

8.1 Modèles et tailles disponibles

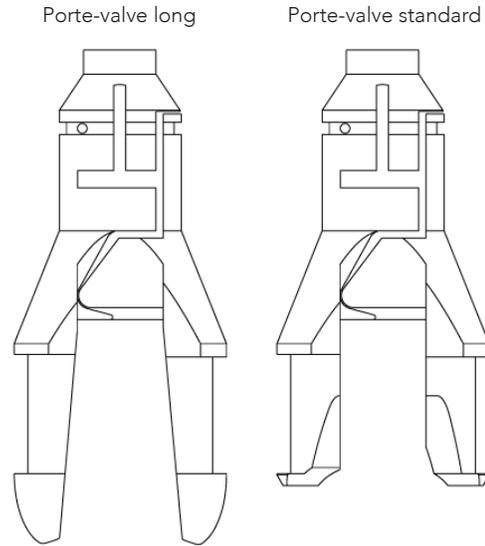
La prothèse valvulaire cardiaque On-X est disponible en 3 configurations d'anneaux de suture pour valve aortique et 2 configurations d'anneaux de suture pour valve mitrale. Toutes les configurations aortiques existent en calibre 19, 21, 23, 25 et 27/29 mm. L'anneau de suture standard pour la valve mitrale existe en calibre 23, 25, 27/29 et 31/33 mm, tandis que l'anneau de suture Conform-X pour la valve mitrale n'existe que dans la taille 25/33.

Les valves aortiques de 19 mm à 25 mm sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position intra/supra-annulaire, tandis que celles de 27/29 mm sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position intra-annulaire. Toutes les valves mitrales sont conçues pour recevoir l'anneau de suture en position supra-annulaire.

Les valves aortiques existent avec des porte-valves standards et long (Figure 2).

Les dimensions et les caractéristiques des modèles pour toutes les tailles disponibles de la prothèse valvulaire cardiaque On-X figurent dans le tableau 1 et la Figure 1. Le symbole SZ mm figurant sur la boîte, l’étiquette de l’emballage et sur la fiche d’inscription à l’implant se réfère au diamètre, en millimètres, de l’anneau tissulaire de la valve.

Figure 2 : Portes-valve aortique standards ou longs



8.2 Conditionnement

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est fournie stérile, montée sur un porte-valve, dans un récipient en plastique à double scellement. Le conditionnement se compose des éléments suivants :

- Conditionnement extérieur
- Fiche médicale du patient
- Emballage en plastique de la valve
- Fiche d’implantation
- Porte-valve en plastique
- Étiquette du numéro de série de la valve
- Mode d’emploi

Les instruments pour l’implantation de la prothèse valvulaire cardiaque On-X sont fournis séparément, **NON-STÉRILES**, et doivent être nettoyés et stérilisés avant chaque utilisation, conformément aux procédures indiquées dans la section 8.5.

Tableau 1 : Spécifications des valves On-X (millimètres)

Indicateur de modèle			Diamètre (de fixation) de l'anneau tissulaire (A)	Diamètre intérieur de l'anneau (D)	Diamètre externe de l'anneau de suture (S)	Hauteur de profil (fermé) (h)	Hauteur de profil (ouvert) (H)	Surface intérieure de l'anneau (mm²)
Porte-valve long	Porte-valve standard	Taille/type						
ONXAE-19*	ONXA-19	Aortique 19	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	ONXA-21	Aortique 21	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	ONXA-23	Aortique 23	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	ONXA-25	Aortique 25	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	ONXA-27/29	Aortique 27/29	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	ONXAC-19*	Aortique Conform-X 19	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	ONXAC-21*	Aortique Conform-X 21	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	ONXAC-23*	Aortique Conform-X 23	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	ONXAC-25*	Aortique Conform-X 25	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	ONXAC-27/29*	Aortique Conform-X 27/29	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	ONXAN-19*	Aortique Anatomic 19	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	ONXAN-21*	Aortique Anatomic 21	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	ONXAN-23*	Aortique Anatomic 23	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	ONXAN-25*	Aortique Anatomic 25	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	ONXAN-27/29*	Aortique Anatomic 27/29	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXM-23**	Mitrale 23	23	21,4	31	13,1	16,1	344
	ONXM-25	Mitrale 25	25	23,4	33	14,2	17,8	411
	ONXM-27/29	Mitrale 27/29	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
	ONXM-31/33	Mitrale 31/33	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXMC-25/33	Mitrale Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Non disponible sur tous les marchés ** Non disponible aux États-Unis

Les emplacements des dimensions mesurées sont indiqués sur la Figure 1. Les valeurs indiquées sont nominales dans la limite des tolérances admises.

8.3 Stockage

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est homologuée pour un stockage maximum de 5 ans à compter de la date de fabrication. La date de péremption de stérilité de la prothèse valvulaire cardiaque On-X figure sur l'étiquette de l'emballage extérieur. Un contrôle de l'inventaire approprié doit être maintenu afin d'implanter en priorité les prothèses dont la date de péremption est proche et d'éviter ainsi qu'elles n'arrivent à expiration. La valve doit être stockée dans son emballage extérieur jusqu'à son utilisation. L'environnement de stockage doit être propre, frais et sec.

8.4 Accessoires

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est conçue pour être utilisée avec les instruments On-X de On-XLTI uniquement. Ces instruments sont fournis séparément sous forme de kit et comprennent : des calibreurs, des rotateurs, un manche et une sonde d'ailette. Ces instruments sont réutilisables.

ATTENTION : les calibreurs et les manches des instruments comportent des parties métalliques flexibles. Des flexions répétées de ces parties métalliques peuvent aboutir à une fatigue et à une cassure du matériel. Pour éviter une cassure de l'instrument au cours de son utilisation, la tige devra être inspectée pour vérifier l'absence de toute fissure superficielle avant et après chaque flexion. En présence de fissures superficielles dues à la fatigue, le calibreur et/ou manche de l'instrument devra être mis au rebut et remplacé. Contacter le service clientèle de On-XLTI pour obtenir des instruments de rechange.

ATTENTION : si les sondes d'ailette et les rotateurs sont flexibles, ils n'ont cependant pas été conçus pour être déformés de façon permanente par des flexions répétées.

Calibreur

Le calibreur est utilisé pour calibrer le diamètre de l'anneau tissulaire après avoir préparé l'anneau pour l'implantation. Le calibreur est doté d'une tige flexible à chaque extrémité. Les calibreurs sont cylindriques pour les valves de 19 mm à 25 mm et coniques pour les valves de 27/29 mm et 31/33 mm (Figures 3a et 3b). Se reporter au tableau 2 pour sélectionner le calibreur de taille appropriée.

Calibreurs de réplique aortique

Les calibreurs de réplique aortique sont fournis pour toutes les tailles de valves aortiques (Figure 3a). Ils s'adaptent au profil réel de la valve aortique standard On-X. Ils sont utilisés après le calibrage des anneaux de suture standard, Conform-X et Anatomic afin de s'assurer du bon ajustement de la valve aortique sans obstruction des artères coronaires. La forme des calibreurs de réplique aortique de taille 19 à 25 est conçue pour s'adapter au positionnement intra/supra-annulaire. Les tailles 27/29 sont conçues pour s'adapter au positionnement intra-annulaire.

Figure 3a : Calibreur et calibreur de réplique

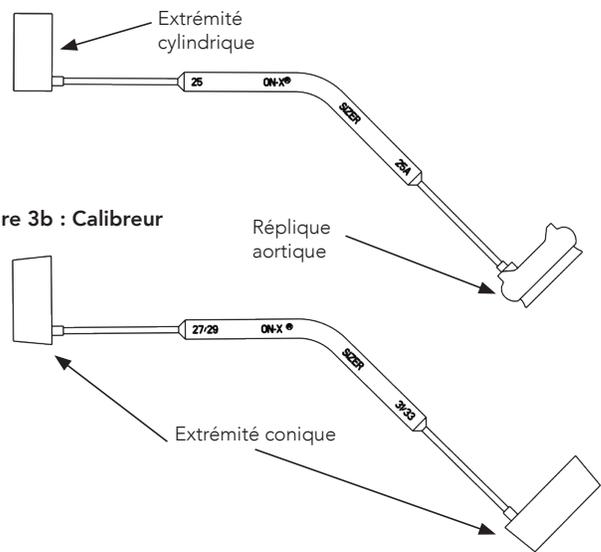


Figure 3b : Calibreur

Tableau 2 : Choix des calibreurs - Quel que soit le type de porte-calibreur aortique

Taille	Type de valve	Sélection du calibreur		Position de l'anneau de suture
		Type de calibreur	Utilisation d'un calibreur de réplique	
19	Aortique	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
21	Aortique	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
23	Aortique	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
25	Aortique	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
27/29	Aortique	Conique	OUI	Intra-annulaire
19*	Aortique Conform-X	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
21*	Aortique Conform-X	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
23*	Aortique Conform-X	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
25*	Aortique Conform-X	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
27/29*	Aortique Conform-X	Conique	OUI	Intra-annulaire
19*	Aortique Anatomic	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
21*	Aortique Anatomic	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
23*	Aortique Anatomic	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
25*	Aortique Anatomic	Cylindrique	OUI	Intra/supra-annulaire
27/29*	Aortique Anatomic	Conique	OUI	Intra-annulaire
23*	Mitrale	Cylindrique	NON	Supra-annulaire
25	Mitrale	Cylindrique	NON	Supra-annulaire
27/29	Mitrale	Conique	NON	Supra-annulaire
31/33	Mitrale	Conique	NON	Supra-annulaire
25/33	Mitrale Conform-X	Cylindrique ou conique	NON	Supra-annulaire

* Non disponible sur tous les marchés.

Manche de l'instrument

Le manche de l'instrument (Figure 4) facilite la manipulation de la valve ou du rotateur pendant l'intervention chirurgicale. Le manche de l'instrument consiste en une poignée, une tige flexible et un embout.

Rotateur

Le rotateur de valve (Figure 5) est utilisé pour réorienter la valve in situ et pour vérifier la mobilité des ailettes. Le rotateur est constitué d'une tête en plastique munie d'une sonde d'ailette centrale destinée à contrôler la mobilité des ailettes et d'un manche attaché.

Le rotateur peut s'utiliser avec ou sans manche. Pour attacher le rotateur au manche de l'instrument, insérer directement le bout du manche dans la fente située à l'extrémité du manche du rotateur. Appuyer légèrement sur le rotateur pour l'enclencher.

Sonde d'ailette

La sonde d'ailette (Figure 6) est une tige flexible aux extrémités coniques. La sonde s'utilise pour faire bouger délicatement les ailettes afin de vérifier qu'elles s'ouvrent et se ferment librement.

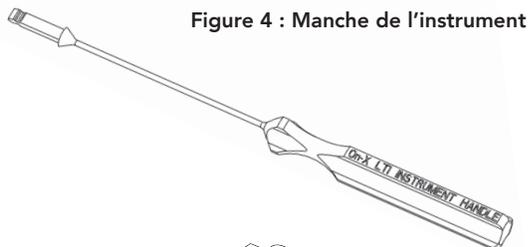


Figure 4 : Manche de l'instrument

Figure 5 : Rotateur

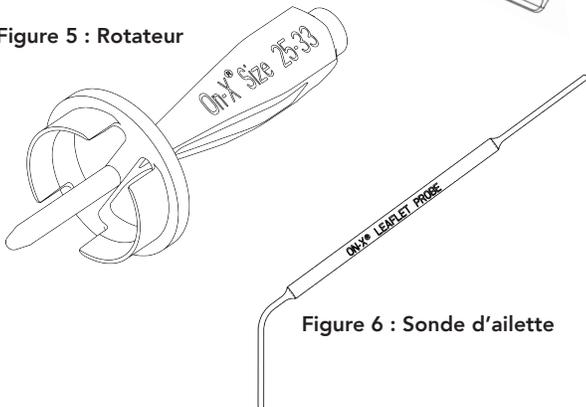


Figure 6 : Sonde d'ailette

8.5 Accessoires de nettoyage et stérilisation

Les instruments pour l'implantation de la prothèse valvulaire cardiaque On-X sont fournis séparément, NON-STÉRILES, et doivent être nettoyés et stérilisés avant chaque utilisation. Le protocole standard de nettoyage d'instruments pratiqué en milieu hospitalier doit être appliqué. Remarque : les instruments métalliques sont en titane et les instruments plastiques sont en polyphénylsulfone. Les matériaux utilisés dans la fabrication de ces instruments sont compatibles avec une stérilisation standard et accélérée à la vapeur.

MISE EN GARDE : ces instruments ne sont PAS fournis stériles. Il faut donc en assurer le nettoyage et la stérilisation avant chaque utilisation.

MISE EN GARDE : NE PAS stériliser les instruments par une méthode autre que la stérilisation à la vapeur. Une autre méthode risquerait de les endommager.

MISE EN GARDE : le rotateur doit être retiré du manche après utilisation et avant le nettoyage. Le retrait du rotateur du manche requiert l'utilisation d'une force supérieure à la celle nécessaire à son insertion.

9. MODE D'EMPLOI

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si :

- la prothèse est tombée par terre, est endommagée ou n'a pas été correctement manipulée,
- la date de péremption est dépassée,
- la bague d'inviolabilité est cassée,
- le numéro de série figurant sur l'étiquette ne correspond pas à celui figurant sur l'étiquette de l'emballage.

9.1 Formation du médecin

Il n'est pas indispensable d'avoir reçu une formation particulière pour implanter la prothèse valvulaire cardiaque On-X, dans la mesure où les techniques utilisées sont similaires à celles utilisées pour l'implantation de toute prothèse valvulaire cardiaque mécanique.

9.2 Stérilisation et restérilisation

La prothèse valvulaire cardiaque On-X est fournie stérile. Ne pas utiliser la valve si la date de péremption de stérilité est dépassée ou si, à l'ouverture de l'emballage extérieur, le récipient contenant la valve est endommagé ou si la barrière stérile est cassée. Contacter le service après-vente de On-XLTI pour renvoyer la valve et en obtenir une nouvelle.

MISE EN GARDE : si la valve n'est pas utilisée après avoir été retirée de son récipient au cours de l'intervention chirurgicale, elle ne doit pas être replacée dans son emballage ni restérilisée. Dans ce cas, la valve doit être renvoyée à On-XLTI. Contacter le service clientèle pour obtenir des informations avant de procéder à tout renvoi.

MISE EN GARDE : ne pas restériliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X.

9.3 Manipulation et préparation

ATTENTION : manipuler la prothèse valvulaire uniquement avec les instruments pour prothèse valvulaire cardiaque On-X de On-XLTI. Lors du choix de la taille de la valve, utiliser uniquement les calibreurs pour prothèse valvulaire cardiaque On-X de On-XLTI : l'utilisation d'autres calibreurs pourrait conduire à un mauvais choix.

ATTENTION : éviter de toucher la surface en carbone de la valve avec des mains gantées ou avec tout instrument métallique ou abrasif, sous peine de l'endommager : indétectables à l'œil nu, les éraflures qui en résulteraient risqueraient d'accélérer une dysfonction structurelle de la valve, de provoquer l'éjection de l'ailette, ou encore de servir de nid de formation d'un thrombus.

ATTENTION : éviter de trop forcer sur l'orifice de la valve ou les ailettes, sous peine d'endommager la prothèse.

Personnel infirmier de la salle d'opération

1. Vérifier la date de péremption sur l'emballage extérieur.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si la date de péremption est dépassée. Si la valve n'a pas été utilisée, si son récipient en plastique n'est pas endommagé et si la date limite de stérilité est dépassée, la valve doit être renvoyée à On-XLTI.

2. Retirer le récipient contenant la valve et les notices de l'emballage extérieur. Inspecter le récipient pour vérifier s'il n'est pas endommagé.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si elle est tombée par terre, est endommagée ou n'a pas été correctement manipulée. Si elle est endommagée, utiliser une autre valve et contacter le service après-vente de On-XLTI pour convenir des modalités de renvoi.

3. Remplir la fiche d'implantation en fonction des réglementations locales en vigueur et la faire parvenir à On-XLTI dès que possible. Le patient sera alors enregistré dans les bases de données, ce qui peut être important en cas de notifications ultérieures concernant la valve. Remettre la fiche médicale au patient ou la classer dans son dossier.

4. Ouvrir le récipient extérieur.

Conception avec couvercle extérieur quart de tour :

tourner le couvercle dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée, puis soulever ce dernier pour le retirer du récipient (Figure 7a).

Conditionnement avec pellicule détachable en Tyvek® :

saisir la languette située au coin de la pellicule détachable du couvercle puis tirer vers le centre du récipient (Figure 8a). Continuer à tirer jusqu'au retrait total de la pellicule.

5. L'instrumentiste peut retirer le récipient intérieur stérile du récipient extérieur en soulevant délicatement la languette fixée au sommet du récipient intérieur (Figure 7b ou Figure 8b). Poser alors le récipient intérieur sur le plateau à instruments. Il est également possible de déposer le récipient intérieur sur le champ stérile en plaçant le récipient extérieur légèrement au-dessus du champ stérile, puis en le retournant délicatement (Figure 7c ou Figure 8c) pour faire glisser le récipient intérieur sur le champ stérile.

Instrumentiste/Chirurgien :

1. Vérifier la bague d'invulnérabilité sur le récipient intérieur.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si la bague d'invulnérabilité est cassée. Si tel est le cas, utiliser une autre valve et contacter le service après-vente de On-XLTI pour convenir des modalités de renvoi.

Avec couvercle quart de tour

Figure 7a. Tourner le couvercle extérieur d'un quart de tour



Figure 7b. Extraire le récipient interne en tirant la languette...

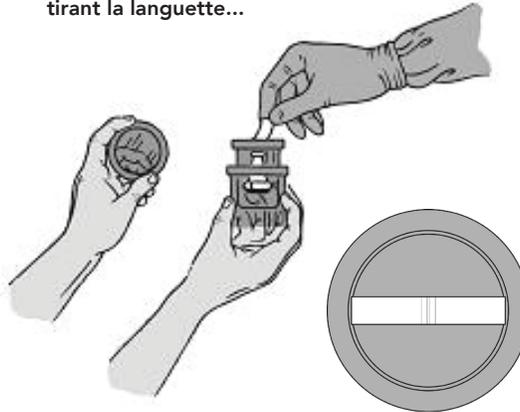


Figure 7c. ...ou retourner le récipient sur le champ stérile



Avec pellicule détachable

Figure 8a. Retirer la pellicule extérieure détachable



Figure 8b. Extraire le récipient interne en tirant la languette...

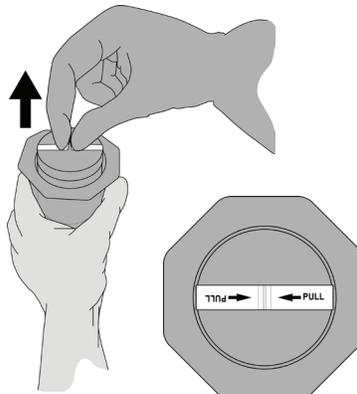
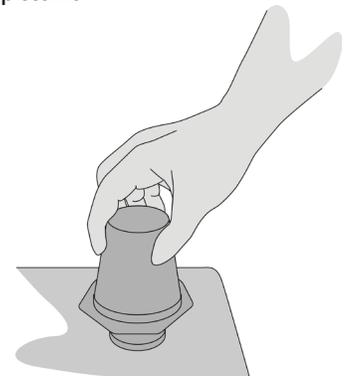


Figure 8c. ...ou retourner le récipient sur le champ stérile



2. Pour ouvrir le récipient intérieur, tourner délicatement le couvercle pour casser la bague d'inviolabilité (Figure 9) puis soulever le couvercle pour le retirer.
3. Introduire la pointe du manche de l'instrument dans la fente située sur le porte-valve et appuyer jusqu'à enclencher le manche fermement en position (Figure 10). Retirer délicatement la valve de son récipient et retirer le plateau du porte-valve en le faisant glisser.

D'une main préalablement gantée, saisir délicatement l'anneau de suture et tourner le manche de l'instrument dans n'importe quelle direction. La valve doit tourner librement à l'intérieur de l'anneau de suture. Arrêter le test de rotation lorsqu'un indicateur d'orientation est aligné avec l'axe du pivot.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si la valve ne tourne pas facilement. Si tel est le cas, utiliser une autre valve et contacter le service après-vente de On-XLTI pour convenir des modalités de renvoi.

4. Vérifier que le numéro de série qui figure sur l'étiquette correspond bien à celui du récipient extérieur.

MISE EN GARDE : NE PAS utiliser la prothèse valvulaire cardiaque On-X si le numéro de série qui figure sur l'étiquette ne correspond pas à celui du récipient. Si tel est le cas, utiliser une autre valve et contacter le service après-vente de On-XLTI pour convenir des modalités de renvoi.

Figure 9. Ouverture du récipient intérieur

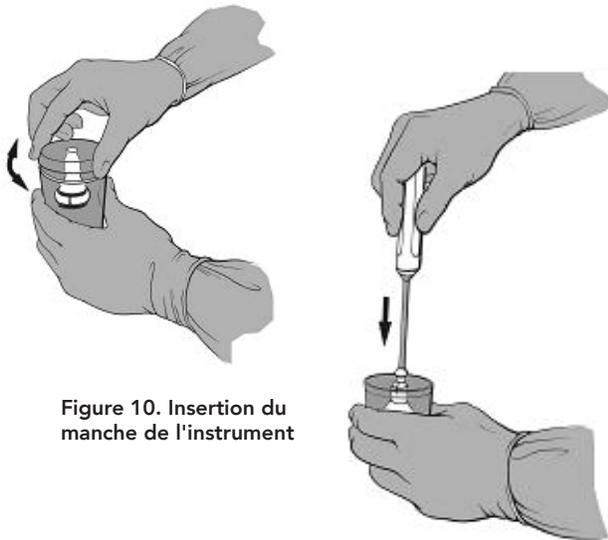


Figure 10. Insertion du manche de l'instrument

5. Enlever l'étiquette du numéro de série en coupant la suture qui la maintient à la valve. Si désiré, il est possible d'utiliser l'étiquette pour vérifier la stérilité par le biais de techniques de culture standards immédiatement après son retrait.
6. La valve est maintenant prête à être implantée. Afin de faciliter le positionnement au cours de l'intervention, il est possible de plier la tige du manche de l'instrument en saisissant les extrémités du manche et de la tige, puis en les pliant. Éviter de saisir la valve.

MISE EN GARDE : lorsque le manche de l'instrument est plié, NE PAS utiliser la valve comme un levier sous peine de l'endommager et d'entraîner sa défaillance mécanique.

9.4 Implantation du dispositif

MISE EN GARDE : tous les instruments accessoires doivent être nettoyés et stérilisés avant utilisation conformément aux instructions spécifiques à chaque instrument.

Calibrage

Utiliser uniquement les calibreurs de la prothèse valvulaire cardiaque On-X pour le calibrage de l'anneau. Les calibreurs contiennent des extrémités cylindriques, coniques et des répliques aortiques. Se reporter au tableau 2 pour choisir les calibreurs de taille appropriée.

Les calibreurs cylindriques correspondent aux valves de 19 mm à 25 mm. Les calibreurs coniques correspondent aux valves de 27/29 mm et 31/33 mm. Ces types de calibreurs peuvent être utilisés sur les valves aortiques et sur les valves mitrales.

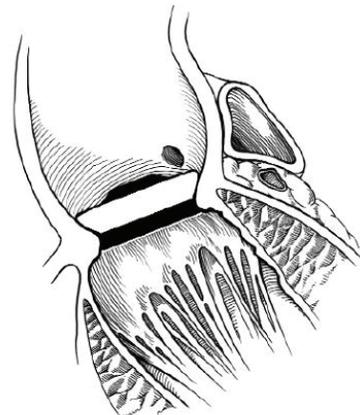
Un ajustement confortable et non serré du calibreur à l'intérieur de l'anneau permet de déterminer la taille correcte de la valve. Lorsque l'ajustement est jugé confortable, la taille de la valve correspondante est indiquée par l'identification située sur le calibreur. Les prothèses valvulaires mitrales On-X avec anneau de suture Conform-X peuvent être utilisées lorsqu'un ajustement confortable se situe entre une taille 25 et 33.

Les calibreurs de réplique aortique sont fournis pour toutes les tailles de valves aortiques. Pour les valves aortiques de 19 mm à 25 mm, les calibreurs de réplique aortique ont pour fonction de vérifier que la valve aortique peut être correctement posée dans l'anneau et que les artères coronaires demeurent non obstruées. Les valves aortiques de 19 mm à 25 mm avec une configuration d'anneau de suture standard, Conform-X et Anatomic sont conçues pour s'adapter à la zone intra-annulaire lors de l'implantation de façon à ce que l'évasement en carbone repose sur l'anneau et que l'anneau de suture soit en position supra-annulaire (Figure 11).

MISE EN GARDE : NE PAS calibrer l'anneau de suture des valves aortiques de 19 mm à 25 mm pour qu'elles s'adaptent à l'intérieur de l'anneau.

Les valves aortiques de 27/29 mm avec une configuration d'anneau de suture standard, Conform-X et Anatomic sont conçues pour être placées en position intra-annulaire, et possèdent un calibreur de réplique qui reproduit cette mise en place à l'identique.

Figure 11. Vérification de la valve aortique à l'aide des calibreurs de réplique aortique



Toutes les valves mitrales, y compris la prothèse valvulaire mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, sont conçues pour être posées en position supra-annulaire (Figure 12).

ATTENTION : éviter de surcalibrer la valve au risque d'interférer avec son fonctionnement.

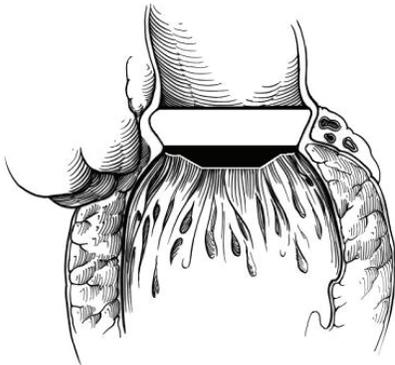
9.5 Techniques de suture

Les techniques de suture varient en fonction des préférences du chirurgien et de l'état du patient. La valve aortique est conçue pour que l'anneau tissulaire soit abouté avec le rebord évasé de l'orifice. Les chirurgiens s'accordent à reconnaître que la technique de suture à points séparés en U non éversants, renforcés ou non de tampons, est celle qui permet la meilleure conformation de l'anneau de la valve à la surface externe de l'évasement.

Même si les valves mitrales sont généralement implantées par le biais de la méthode de suture à points séparés en U éversants, avec ou sans tampons, les techniques de suture continues à points non éversants sont également utilisées avec succès.

ATTENTION : lors du positionnement de la valve, vérifier l'absence de matériel de suture ou de structures anatomiques interférant avec le mouvement de l'aillette. La faculté de la valve à pouvoir tourner peut permettre d'éviter une pathologie résiduelle susceptible d'interférer avec le mouvement de l'aillette.

Figure 12. Positionnement de la valve supra-annulaire

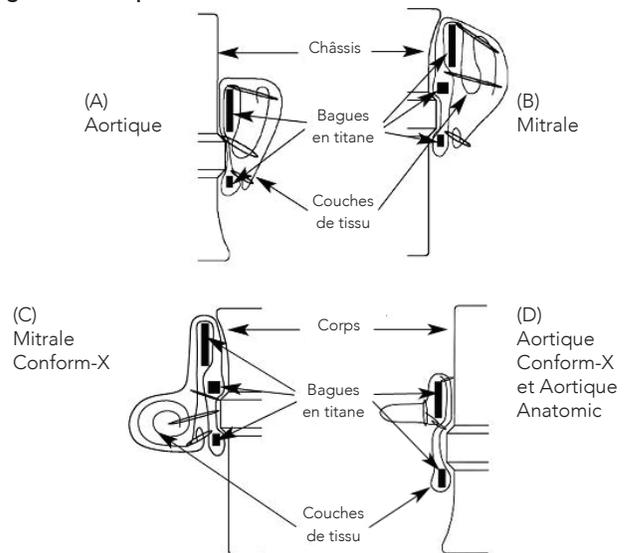


Les fils de suture doivent être passés à travers le point médian de l'anneau de suture. Ceci permet à l'anneau de suture de rester souple et conforme à l'anneau tissulaire. Cela empêche également l'aiguille de suture d'entrer en contact avec les bagues en titane situées à l'intérieur de l'anneau de suture (Figure 13). Les indicateurs d'orientation sur l'anneau de suture peuvent être utilisés pour faciliter la mise en place de la suture.

ATTENTION : pour l'anneau de suture Anatomic, les points de suture aux trois commissures de la valve doivent correspondre aux trois indicateurs d'orientation de l'anneau de suture.

Une fois que tous les fils de suture sont bien en place, la valve est avancée dans l'anneau tissulaire et les fils sont noués. Pour les valves aortiques, il est conseillé de nouer les 3 premiers nœuds à équidistance les uns des autres et à mi-chemin entre les commissures afin de stabiliser la valve dans l'anneau tissulaire. Le porte-valve est alors retiré de la valve en coupant soigneusement les fils de suture de rétention, comme illustré sur la Figure 14, puis en retirant délicatement le porte-valve de la valve à l'aide du manche.

Figure 13. Coupes transversales des anneaux de suture



MISE EN GARDE : NE PAS essayer de réinsérer le porte-valve dans la valve une fois qu'il a été retiré.

ATTENTION : les nœuds de suture doivent être coupés à ras afin d'éviter toute interférence potentielle avec le mouvement de l'aillette.

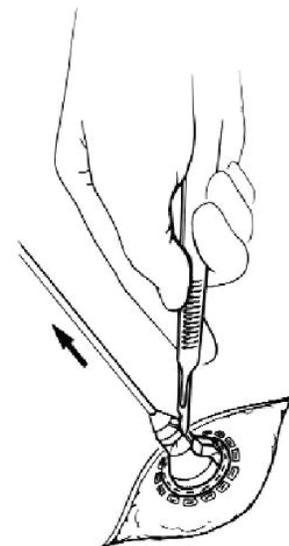
9.6 Évaluation du mouvement des ailettes et de la rotation de la valve

Tests du mouvement des ailettes

Une fois la valve mise en place, il est nécessaire d'effectuer des tests pour vérifier si les ailettes bougent librement. Pour ce faire, utiliser la sonde du rotateur ou la sonde d'aillette pour faire délicatement bouger les ailettes, afin de vérifier qu'elles s'ouvrent et se ferment librement.

MISE EN GARDE : tester la mobilité des ailettes uniquement avec la sonde d'aillette On-X de On-XLTI ou la sonde d'aillette située à l'extrémité du rotateur.

Figure 14. Retrait du porte-valve



Rotation

Si les ailettes ne bougent pas librement, tourner délicatement la valve dans toutes les directions jusqu'à ce qu'elle atteigne une position où aucune interférence ne se fait sentir.

ATTENTION : ne pas essayer de tourner la valve si une résistance significative se fait sentir. Le couple nécessaire à la rotation de la valve in situ doit être semblable à celui du test de rotation effectué avant l'implantation. Si un couple beaucoup plus important s'avère nécessaire, cesser toute tentative de rotation de la valve. Si une rotation est nécessaire mais ne peut pas être effectuée, retirer la valve.

Le rotateur peut s'utiliser avec ou sans manche. Si nécessaire, fixer le manche de l'instrument au rotateur en insérant la pointe du manche de l'instrument dans la fente située à l'extrémité du manche du rotateur jusqu'à enclencher le manche fermement en position.

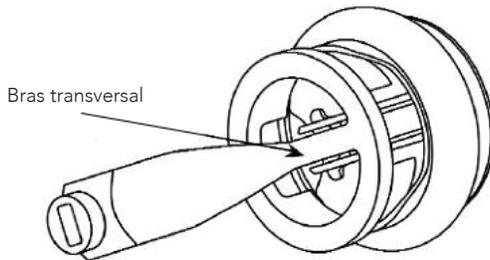
MISE EN GARDE : utiliser uniquement le rotateur On-X de On-XLTI pour faire tourner la valve in situ. Utiliser uniquement le rotateur calibré correspondant. Un rotateur de taille inappropriée risquerait d'endommager la valve.

En plaçant la sonde d'ailette du rotateur entre les ailettes et le bras transversal dans l'alignement de l'axe de pivot de la valve, insérer délicatement le rotateur de valve dans la valve jusqu'à ce qu'il repose naturellement en place (Figure 15).

ATTENTION : aucune résistance ne doit se faire sentir lors de l'insertion du rotateur. Dans le cas contraire, cesser toute insertion, retirer le rotateur et le réaligner avant de procéder à une nouvelle tentative d'insertion.

Tester à nouveau la mobilité des ailettes après la rotation. S'il est impossible de faire bouger les ailettes librement, retirer la valve.

Figure 15. Insertion du rotateur de valve



9.7 Orientation de la valve

Aortique :

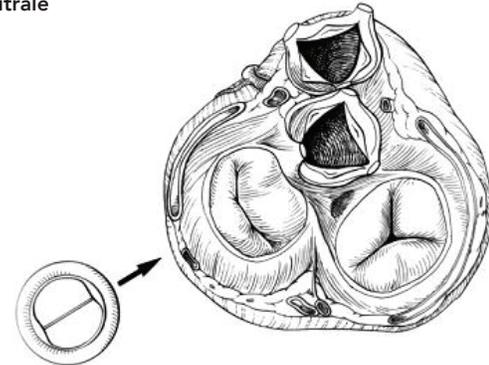
Les résultats des études cliniques ne permettent pas d'établir une orientation privilégiée de la prothèse valvulaire aortique On-X avec les configurations d'anneau de suture standard, Conform-X ou Anatomic.

ATTENTION : une fois la valve implantée, s'assurer visuellement que les ostia coronaires sont libres de toute interférence potentielle.

Mitrale :

La littérature suggère un positionnement anti-anatomique de l'axe de pivot de la valve mitrale. Se reporter à la Figure 16.

Figure 16. Positionnement anti-anatomique de l'axe de pivot de la valve mitrale



Mitrale Standard et Conform-X

10. INFORMATIONS POST-OPÉRATOIRES

10.1 Compatibilité avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Compatible avec l'IRM sous certaines conditions :



Il a été déterminé que la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33*, était compatible avec l'IRM sous certaines conditions conformément à la terminologie spécifiée dans le document « American Society for Testing and Materials (ASTM) International, Designation: F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment » (Méthode standard pour le marquage de dispositifs médicaux et autres éléments de sécurité dans un environnement de résonance magnétique). ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvanie.

Des essais non cliniques ont démontré que la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33, est compatible avec l'IRM sous certaines conditions. Immédiatement après la pose, un patient porteur de ce dispositif peut être soumis en toute sécurité à un examen IRM dans les conditions suivantes :

Champ magnétique statique :

- Champ magnétique statique égal ou inférieur à 3 Tesla
- Champ magnétique maximal à gradient spatial égal ou inférieur à 720-Gauss/cm

Échauffement dû à l'IRM :

Dans des essais non cliniques, la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33, a provoqué l'augmentation de température suivante au cours d'une procédure IRM effectuée pendant 15 minutes (p.ex. par séquence d'impulsions) dans un système de résonance magnétique de 3 Tesla (3 Tesla/128 MHz, Excite, HDx, logiciel 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) :

Changement maximal de température : +1,6 °C

Pour cette raison, les expériences sur l'échauffement lié à l'IRM pour la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33, à 3 Tesla, en utilisant une antenne RF de corps émettrice/réceptrice dans un système IRM faisant état d'un SAR moyenné corps entier de 2,9 W/kg (c.-à-d. associé à une valeur mesurée par calorimétrie de 2,7 W/kg), ont indiqué que l'échauffement le plus important survenant dans ces conditions spécifiques était égal ou inférieur à +1,6 °C.

Informations sur les artefacts :

La qualité de l'image obtenue par RM peut se dégrader si la région d'intérêt se trouve exactement au même endroit ou est relativement proche de la position de la prothèse valvulaire cardiaque mitrale On-X avec anneau de suture Conform-X, de taille 25-33. Pour cette raison, il peut s'avérer nécessaire d'optimiser les paramètres de l'imagerie RM pour compenser la présence du dispositif.

*Les résultats des IRM s'appliquent à cette prothèse valvulaire cardiaque spécifique de plus grande taille et à toutes celles de tailles inférieure fabriquées à partir de matériaux semblables.

Séquence d'impulsions	Dimensions de la zone vide de signal (mm ²)	Orientations du plan
T1-SE	1 090	Parallèle
T1-SE	686	Perpendiculaire
GRE	1 478	Parallèle
GRE	1 014	Perpendiculaire

10.2 Produits retournés

Avant de retourner un produit, il est nécessaire d'obtenir un accord préalable du service après-vente de On-XLTI. Contacter le service après-vente pour toute question relative à la valve ou pour obtenir une autorisation de retour.

Brevets U.S. n° 5,308,361 ; 5,137,532 ; 5,545,216 ; 5,772,694 ; 5,641,324 ; 5,908,452 ; 5,284,676 ; 5,305,554 ; 5,328,713 ; 5,332,337 ; 5,336,259 ; 5,514,410 ; 5,677,061 ; 6,096,075 ; n° de série 09/010,449 autorisé ; n° de série 09/224,816 autorisé ; et autres permis et brevets en instance.

11. INFORMATION SUR LES PATIENTS**11.1 Inscription du patient**

Une fiche médicale du patient et une fiche d'implantation se trouvent à l'intérieur de chaque conditionnement de valve. On-XLTI demande que la fiche d'implantation soit remplie immédiatement et qu'un exemplaire soit envoyé par la poste à son service après-vente. En cas d'implantations de plusieurs valves, remplir une fiche pour chaque valve. On-XLTI utilisera ces données à des fins de notification et pour faciliter le réapprovisionnement de l'inventaire des hôpitaux. Toutes les informations relatives au patient resteront strictement confidentielles, et la divulgation des informations nominatives du patient peut être refusée si la loi l'autorise.

11.2 Fiche médicale du patient

Une fiche médicale du patient est fournie avec la prothèse. Les patients doivent être encouragés à la remplir et à la porter sur eux en permanence.

11.3 Brochure d'informations pour les patients

On-XLTI met à disposition une brochure d'informations pour les patients. S'il le souhaite, le médecin peut la remettre au patient avant sa sortie d'hôpital. La brochure peut être obtenue sur demande auprès du service après-vente de On-XLTI.

12. CLAUSE D'EXONÉRATION DE GARANTIE

En raison des complications précédemment listées qui pourraient résulter du port d'une prothèse valvulaire cardiaque et des dommages éventuels qui pourraient survenir avant, pendant ou après l'implantation, On-XLTI garantit seulement que le produit est conforme aux spécifications standards de On-XLTI. On-XLTI ne concède aucune autre garantie relative à la fonction du produit utilisé et rejette toute responsabilité quant aux résultats découlant de l'utilisation de ce produit. Tous les risques associés à l'utilisation de ce produit incombent à l'acheteur. On-XLTI est exonérée de toutes les autres garanties concernant le produit, exprimées ou tacites, y compris mais sans limitation celles liées à la commercialisation du produit ou à sa conformité pour un usage particulier. On-XLTI ne saura être tenue responsable de toute perte, tout dommage, ou toute dépense, directs, indirects ou secondaires, associés à l'utilisation de ce produit. Personne n'est autorisé à altérer ces conditions ni à lier On-XLTI à toute responsabilité ou garantie supplémentaire associée à l'utilisation du produit.

ANNEXE A

Informations cliniques requises par la FDA (États-Unis)

1. EFFETS INDÉSIRABLES

Au total, dans l'étude européenne pré-AMM, 184 prothèses valvulaires cardiaques aortiques On-X ont été implantées chez 184 patients répartis dans 11 centres. Le suivi moyen était de 2,2 ans (intervalle de 0 à 4,0 ans) avec un total de 411,8 patients-années. 229 valves en position mitrale ont été implantées chez 229 patients répartis dans 16 centres. Le suivi mitral moyen était de 1,8 an (intervalle de 0 à 4,5 ans) avec un total de 417,9 patients-années.

Chez les patients implantés avec une valve aortique, un total de 7 décès a été observé pendant l'étude ; 2 d'entre eux ont été caractérisés comme étant liés à la valve. Un (1) de ces décès lié à la valve aortique était survenu en raison d'une thromboembolie précoce (1 patient), tandis que l'autre représentait un décès soudain inexplicable (1 patient). Chez les patients implantés avec une valve mitrale, un total de 18 décès a été observé pendant l'étude ; 3 d'entre eux ont été caractérisés comme étant liés à la valve. Un (1) de ces décès lié à la valve aortique était survenu en raison d'une hémorragie précoce non contrôlée (1 patient), tandis que les 2 autres représentaient des décès soudains inexplicables (2 patients).

1.1 Effets indésirables observés

Les effets indésirables consignés pendant l'étude clinique sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

2. ÉTUDES CLINIQUES

2.1 Essais pré-AMM

Les essais cliniques pré-AMM de la prothèse valvulaire cardiaque On-X ont été conçus pour étudier la sécurité et l'efficacité de la valve dans le cadre d'un remplacement de valve aortique et mitrale. Entre 1996 et 2000, des patients nécessitant un remplacement de valve cardiaque aortique isolé ont été recrutés dans 11 centres dans le cadre d'une étude prospective non randomisée, multicentrique et internationale, incluant des témoins rétrospectifs. Entre 1996 et 2001, des patients nécessitant un remplacement de valve cardiaque mitrale isolé ont été recrutés dans 16 centres dans le cadre d'une étude prospective non randomisée, multicentrique et internationale, incluant des témoins rétrospectifs.

La cohorte aortique comprenait 184 patients (121 hommes, 63 femmes) âgés de 20 à 80 ans (moyenne : 60,2 ans). Le suivi cumulatif était de 411,8 patients-années avec un suivi moyen de 2,2 ans (EC = 0,8 an, intervalle = 0 à 4,0 ans). La cohorte mitrale comprenait 229 patients (86 hommes, 143 femmes) âgés de 21 à 78 ans (moyenne : 59,2 ans). Le suivi cumulatif était de 417,9 patients-années avec un suivi moyen de 1,8 an (EC = 1,3 an, intervalle = 0 à 4,5 ans). Les tableaux 5 et 6 présentent les données démographiques des patients avant l'intervention et pendant l'intervention. Le graphique 1 montre le nombre de patients implantés par rapport à la durée du suivi. Le tableau 7 présente les informations sur les implants par taille de valve, incluant le nombre de patients implantés et le nombre de patients-années.

Les critères de sécurité évalués dans les études portaient sur les complications. Des analyses de sang ont été utilisées pour confirmer l'absence ou la présence de certaines complications. Les résultats de sécurité sont présentés dans les tableaux 3 et 4. Les critères d'efficacité étaient la classification de la New York Heart Association (NYHA) et des évaluations échocardiographiques. Les données de la NYHA et des analyses de sang ont été obtenues avant l'intervention, pendant l'intervention et après l'intervention, entre 3 et 6 mois, à un an, puis tous les ans. Les données hémodynamiques ont été obtenues à la sortie de l'hôpital et à un an. Les tableaux 8 et 9 présentent ces résultats d'efficacité.

2.2 Essai post-AMM d'anticoagulation cible à plus faible dose

L'étude PROACT (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial) a été conçue pour évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement de patients implantés avec la prothèse valvulaire cardiaque On-X recevant un traitement anticoagulant moins agressif que celui couramment recommandé par les directives de l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ou de l'American College of Chest Physicians (ACCP) pour les patients recevant une prothèse valvulaire mécanique à double ailette. La première cohorte ayant terminé le recrutement et les analyses a été utilisée pour comparer un traitement anticoagulant standard versus un objectif de rapport international normalisé (INR) de 1,5 à 2,0 chez les patients à risque élevé nécessitant un remplacement valvulaire aortique (RVA).

Conception de l'étude et sélection des patients

Le bras RVA à risque élevé de l'étude PROACT était un essai prospectif randomisé, non en aveugle et contrôlé, comparant les résultats suite à un RVA avec la valve On-X. Cet essai multicentrique incluait 36 centres en Amérique du Nord (35 aux États-Unis et 1 au Canada). Au total, 425 patients ont été recrutés dans cette cohorte à des fins de RVA chez des patients exposés à un risque élevé de thrombose valvulaire et de thromboembolie. Le recrutement a débuté en juin 2006 et s'est terminé en octobre 2009 pour le groupe RVA à risque élevé. Des données de suivi recueillies jusqu'au 1^{er} septembre 2014 sont disponibles pour ce rapport. Les critères primaires étaient les suivants : taux de thrombose valvulaire, thromboembolie, hémorragie, réintervention, explantation et mortalité toutes causes confondues et liée à la valve, tels que définis par les directives de la Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) relatives aux études sur les valves. La non-infériorité entre les 2 groupes devait être évaluée en utilisant le critère composite du taux de thrombose valvulaire, thromboembolie et hémorragie, avec un seuil de non-infériorité de 1,5 % (absolu). L'estimation de la taille de l'échantillon a été déterminée à l'aide d'un test de proportion unilatéral avec une erreur de type I de 0,05 et une puissance de 80 % afin de tester l'hypothèse de non-infériorité.

Critères d'inclusion des patients

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

1. Patients présentant une indication clinique nécessitant un RVA isolé
2. Patients présentant les états pathologiques suivants (définissant les patients du groupe à « risque élevé ») : fibrillation auriculaire chronique, fraction d'éjection du ventricule gauche < 30 %, dilatation de l'oreillette gauche avec un diamètre > 50 mm, contrastes échocardiographiques spontanés dans l'oreillette gauche, caractéristiques d'une pathologie vasculaire, événements neurologiques, hypercoagulabilité (définie ci-dessous), anévrisme du ventricule gauche ou droit, réponse des plaquettes à l'aspirine ou au clopidogrel inadéquate, et femmes recevant une œstrogénothérapie.
3. Une intervention chirurgicale cardiaque concomitante, comprenant un pontage aorto-coronarien, une réparation de valve mitrale ou tricuspide, un remplacement de l'aorte ascendante et une procédure Maze, était autorisée.
4. Patients adultes (âgés d'au moins 18 ans)

Critères d'exclusion des patients

Les principaux critères d'exclusion des patients étaient les suivants :

1. Remplacement valvulaire du côté droit
2. Remplacement valvulaire double (aortique et mitral)
3. Patients présentant une endocardite active au moment de l'implantation
4. Antécédent d'événement thromboembolique confirmé ou suspecté ou thrombophlébite survenue ou résolue pendant la dernière année précédant le recrutement
5. Patients en état d'urgence

L'hypercoagulabilité chez les patients RVA a été définie par les analyses sanguines suivantes qui ont été réalisées en pré-opératoire et avant l'initiation de la thérapie par la warfarine : résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V Leiden), mutation dans la prothrombine, activité de la prothrombine III, activité de la protéine C, activité de la protéine S, activité du facteur VIII, et cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité). La résistance à l'aspirine ou au clopidogrel chez les patients RVA a été définie d'après les résultats des analyses de laboratoire clinique suivantes : 11-déshydro-thromboxane B2 urinaire (ultérieurement remplacé par le thromboxane A2 dans le sang) pour l'aspirine et inhibition de P2Y12 pour le clopidogrel.

Randomisation en groupes de test et témoin

Tous les patients ont reçu de la warfarine en routine avec un INR cible de 2,0 à 3,0 plus une dose quotidienne d'aspirine à 81 mg pendant les 3 premiers mois post-opératoires. À 90 jours post-opératoires, la randomisation a été réalisée en utilisant un algorithme de randomisation standard (Mersenne Twister) par l'intermédiaire d'un module de randomisation en ligne.

Groupe de test : Pendant les 3 premiers mois post-opératoires, de la warfarine à un INR cible de 2,0 à 3,0 avec de l'aspirine à 81 mg/jour a été utilisée. Après 3 mois, la dose de warfarine a été réduite à un INR cible de 1,5 à 2,0 avec de l'aspirine à 81 mg/jour.

Groupe témoin : En post-opératoire, de la warfarine à un INR cible de 2,0 à 3,0 avec de l'aspirine à 81 mg/jour a été utilisée tout au long de la période de l'étude.

Tout patient du groupe de test qui présentait un événement de thromboembolie recevait automatiquement un traitement anticoagulant standard (INR 2,0 – 3,0 plus aspirine à 81 mg/jour), bien que de tels patients restaient dans le groupe de test conformément à l'intention de traiter.

Critères primaires

Les critères primaires étaient les suivants : événements hémorragiques majeurs, événements hémorragiques mineurs, accident ischémique transitoire (AIT), AVC ischémique, thromboembolie périphérique, thrombose valvulaire, le composite de ces événements, réintervention, explantation et mortalité toutes causes confondues et liée à la valve.

Critères secondaires

Les critères secondaires étaient les suivants : endocardite, hémolyse, anémie hémolytique, fuite paravalvulaire, dysfonction structurelle et non structurelle, classe fonctionnelle post-opératoire de la New York Heart Association et paramètres hémodynamiques par échocardiographie (gradient maximum, gradient moyen, surface valvulaire effective et régurgitation valvulaire).

Calendrier de suivi

Les patients ont été suivis par des visites en personne aux sites de l'étude à 3 mois, 6 mois et 1 an après l'intervention chirurgicale, puis tous les ans pendant 2 à 5 ans, et jusqu'à 8 ans post-opératoires, afin de totaliser les 800 patients-années de suivi nécessaires exigées par la FDA. Pendant ces visites, une électrocardiographie ou une échocardiographie a été réalisée conformément au protocole et à l'indication clinique. Tous les patients maintenus sous thérapie par la warfarine ont été suivis à l'aide de tests de l'INR hebdomadaires réalisés à domicile par l'intermédiaire d'un central téléphonique ou d'une base de données en ligne. La période de suivi allait jusqu'au 1^{er} septembre 2014 et a été menée à terme chez 98 % des patients.

Contrôle de l'INR

À la randomisation, tous les patients ont reçu un moniteur de l'INR à domicile. Le contrôle de l'INR a été maintenu par des tests hebdomadaires à domicile, les ajustements de dose de warfarine étant réalisés par les sites cliniques afin de minimiser la variabilité de l'INR et de maximiser le temps dans la plage cible de l'INR. L'observance de la surveillance à domicile a été déterminée par la fréquence des tests réalisés chaque mois.

Analyse statistique

Les données de l'analyse statistique descriptive, incluant la moyenne et l'écart-type, ont été rapportées pour les mesures numériques. Les événements indésirables précoces, c'est-à-dire ceux qui se produisaient avant la randomisation, ont été calculés en tant que pourcentages. Les taux d'événements indésirables tardifs (post-randomisation) linéarisés en %/patient-année (pt-an) ont été calculés en se basant sur la population de sécurité, incluant tous les patients qui avaient reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude. Des courbes de survie de Kaplan-Meier ont été calculées pour les données relatives au temps écoulé jusqu'à la survenue d'un événement, à partir du moment de la randomisation jusqu'au premier événement. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel statistique SAS (Statistical Analysis Systems), version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RÉSULTATS

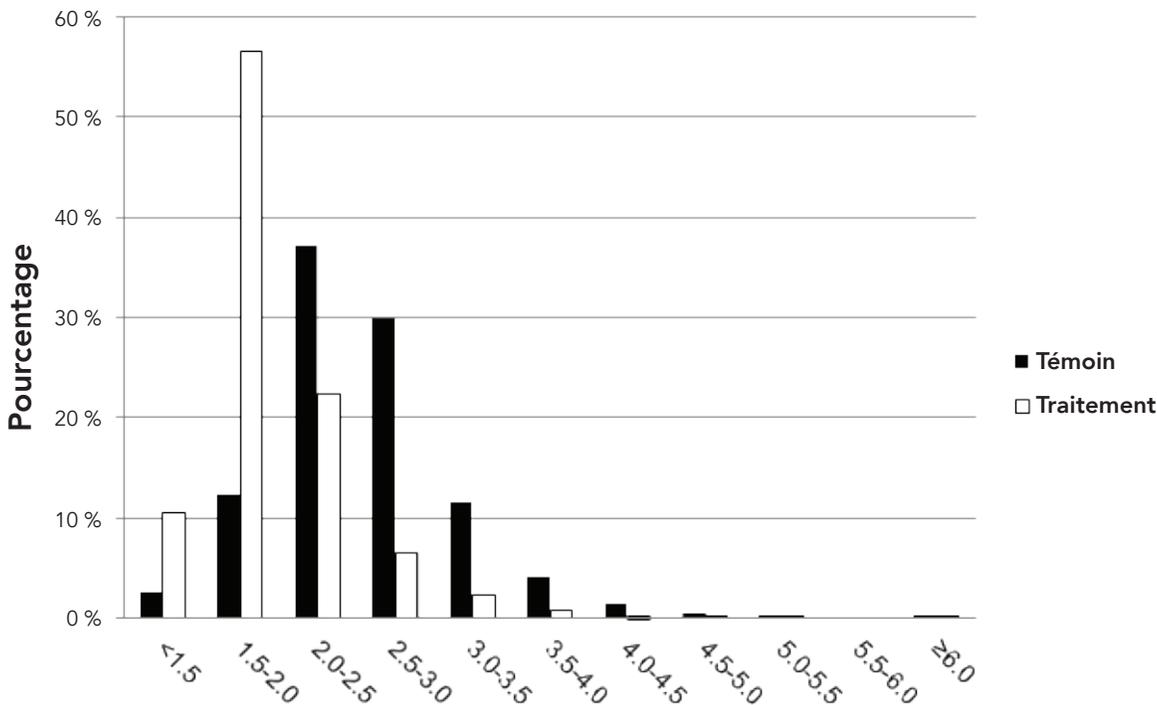
Entre juin 2006 et octobre 2009, 425 patients ont été recrutés dans le bras RVA à risque élevé de l'essai PROACT. Parmi ces 425 patients, 185 ont été aléatoirement répartis dans le groupe de test et 190 dans le groupe témoin au bout de 3 mois post-opératoires. La période de suivi était en moyenne de 3,82 ans jusqu'au 1^{er} septembre 2014 (878,6 patients-années pour le groupe témoin et 766,2 patients-années pour le groupe de test). Les 50 patients restants ont été retirés de l'essai avant la randomisation pour les raisons suivantes : décès (n = 8), exclusion définie par le protocole en raison d'un événement indésirable (n = 10), intervention différente ou aucune intervention réalisée (n = 14), retrait suite à une décision du patient ou du médecin (n = 11), critère d'exclusion défini par le protocole (n = 3), explantation (n = 1) et perte de suivi (n = 3). L'âge moyen au moment de l'intervention chirurgicale était de 55,8 ± 12,0 ans (intervalle, 22 - 85) pour le groupe témoin et

de 54,1 ± 13,0 ans (intervalle, 20 - 83) pour le groupe de test (p = 0,187). Dans les groupes témoin et de test, 81 % et 80 % des patients étaient des hommes, respectivement (p = 0,898).

Des comparaisons entre les 2 groupes en termes de caractéristiques pathologiques de la valve native, lésion valvulaire, classification fonctionnelle pré-opératoire de la New York Heart Association, facteurs de risque cliniques et résultats d'analyses de laboratoire anormaux, sont listées dans le Tableau 10. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

L'observance des patients était considérée comme « minimale » si la fréquence des tests était d'au moins 2 tests par mois, c'est-à-dire approximativement deux fois supérieure à la surveillance conventionnelle de l'INR au cabinet d'un clinicien en ambulatoire. L'observance des patients était considérée comme « totale » lorsque la fréquence des tests était de 2 à 3 tests par mois. Une surveillance à domicile idéale aurait entraîné un intervalle moyen entre les tests de 7 jours. Dans la présente étude, l'intervalle moyen entre les tests était de 9 jours dans les deux groupes. Pour les procédures de surveillance à domicile, plus de 80 % des patients maintenaient une observance minimale, > 20 % des patients maintenaient une observance idéale et 96 % de tous les patients ont tenté au moins une fois de réaliser les tests à domicile. Enfin, 4 % des patients ont refusé de se soumettre à une surveillance de l'INR à domicile et ont été surveillés par leur médecin local dans le cadre de visites à la clinique. L'INR moyen était de 1,89 ± 0,49 (médian : 1,80) pour les patients du groupe de test (cible : 1,5 - 2,0) et de 2,50 ± 0,63 (médiane : 2,40) pour les patients du groupe témoin (cible : 2,0 - 3,0).

Figure 17. Distributions de l'INR



La Figure 17 montre la distribution des mesures de l'INR par groupe et démontre que les taux d'INR les plus faibles étaient maintenus dans le groupe de test. Le pourcentage de mesures de l'INR dans l'intervalle cible était de 64,1 % pour le groupe de test et de 70,4 % pour le groupe témoin. Le pourcentage compris dans l'intervalle du groupe de test était similaire à celui du groupe témoin, et ce malgré l'intervalle cible plus restreint. L'INR moyen et médian était compris dans l'intervalle cible pour les deux groupes. Le pourcentage de mesures $> 3,0$ ou $< 1,5$ était de 17,3 % dans le groupe témoin et de 13,5 % dans le groupe de test, respectivement.

Les résultats des événements des critères primaires sont présentés dans le tableau 11. Les taux d'événements tardifs linéarisés ont montré que le groupe de test présentait des taux d'événements moins élevés en termes d'hémorragie majeure et mineure.

Les taux d'événements thrombo-emboliques entre les 2 groupes semblaient similaires. En termes d'événements hémorragiques, la différence entre les 2 groupes était nettement en faveur du groupe de test. En outre, les taux de mortalité entre les 2 groupes étaient similaires ; les taux des autres événements secondaires liés à la valve non indiqués dans le tableau 11 étaient tous $< 1\%$ /patient-année et étaient également similaires entre les 2 groupes.

Avant la randomisation, 4 patients sont décédés au cours des 30 premiers jours et 4 autres sont décédés entre 30 et 90 jours. Les 4 décès précoces étaient dus à un choc cardiogénique, une défaillance multiviscérale, une insuffisance biventriculaire et une maladie athéro-embolique entraînant une insuffisance rénale ; tous ayant eu lieu dans les 2 jours qui ont suivi l'intervention. Les 4 décès qui sont survenus entre 30 et 90 jours post-opératoire étaient dus à une mort subite de cause inconnue, une endocardite due à la prothèse, une hémorragie cérébrale et une arythmie.

Après la randomisation, l'incidence de la mort subite était similaire dans les deux groupes (3 dans chaque groupe). Trois (3) arrêts cardiaques ont été observés dans le groupe témoin (aucun dans le groupe de test). Les décès liés à la valve incluaient 2 événements d'hémorragie cérébrale et 1 événement d'hémorragie gastro-intestinale dans le groupe témoin, et 1 AVC ischémique et 1 événement d'hémorragie cérébrale dans le groupe de test. Un jugement indépendant a permis de déterminer que les décès tardifs restants n'étaient pas liés à la valve (7 dans chaque groupe).

Une évaluation qualitative a révélé que les types et les causes des réinterventions et des explantations étaient similaires entre les 2 groupes. Avant la randomisation, la procédure chirurgicale la plus courante consistait en une nouvelle exploration suite à une hémorragie peropératoire, avec 22 cas (5,2 % des 425 patients, ou environ la moitié de tous les événements hémorragiques peropératoires). La seconde procédure la plus courante, à savoir l'implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque dans les 14 jours, a été réalisée chez 19 patients (4,5 % des 425 patients). D'autres procédures précoces ont été effectuées en raison d'une hémorragie gastro-intestinale, d'une endocardite due à la prothèse, d'une reprise des fils d'acier du sternum et d'une grossesse passée inaperçue (1 cas de chaque). Après la randomisation, les réinterventions liées à la valve étaient associées à une endocardite due à la prothèse, une fuite paravalvulaire, une thrombose, une thrombectomie périphérique, une hémorragie et une transplantation cardiaque.

Globalement, le taux des réinterventions post-randomisation était de 0,46 %/patient-année pour le groupe témoin et de 0,91 %/patient-année pour le groupe de test, et le taux d'explantations était de 0,34 % dans le groupe témoin et de 0,91 % dans le groupe de test. Les types et les nombres de réinterventions et d'explantations étaient similaires entre les groupes.

Un AIT a été défini comme un déficit neurologique d'une durée ≤ 3 jours. Sept (7) AIT sont survenus dans le groupe témoin, avec une durée moyenne de 1,6 jour, et 11 dans le groupe de test, avec une durée moyenne de 1 jour. Ceux-ci, tous de courte durée, se manifestaient par une cécité, un engourdissement, une faiblesse ou des fourmillements chez les patients dont les résultats d'examen par tomodesotométrie ou IRM n'indiquaient aucune anomalie de la circulation ou un nouvel infarctus cérébral. Sept (7) AVC ischémiques ont été observés dans le groupe témoin et 6 sont survenus dans le groupe de test. Parmi ceux-ci, 3 cas dans chacun des groupes de test et témoin se sont résolus en 3 jours mais les résultats de la tomodesotométrie et de l'IRM étaient positifs. Quatre (4) patients du groupe témoin et 2 patients du groupe de test ont présenté un déficit neurologique permanent, et 1 patient du groupe de test est décédé d'un AVC au deuxième jour post-opératoire. Les incidences des événements de thromboembolie neurologique dans les 2 groupes étaient similaires, comme présenté dans le tableau 11.

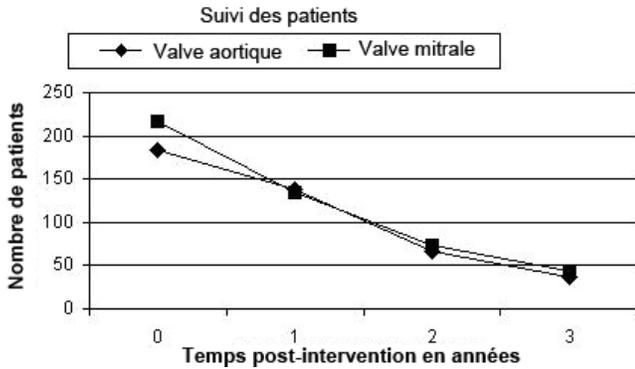
D'un point de vue qualitatif, la thrombose valvulaire était différente de la thromboembolie car l'ensemble des 4 événements de thrombose valvulaire sont survenus chez des patients qui avaient cessé de prendre de la warfarine contre l'avis médical. Ces cas ont été traités par explantation de la valve (1 dans le groupe témoin et 1 dans le groupe de test), thrombectomie (1) ; une résolution spontanée a été également observée suite à une réadministration de warfarine. Les 4 patients se sont tous rétablis.

Les événements des critères primaires dans les groupes témoin et de test combinés comptaient 46 événements hémorragiques majeurs, 44 événements hémorragiques mineurs, 13 AVC ischémiques et 18 AIT. Les événements hémorragiques majeurs ont en outre été classifiés en 5 événements d'hémorragie cérébrale, 27 événements d'hémorragie gastro-intestinale, 3 hématomes, 2 épistaxis et 9 autres événements hémorragiques. Les événements d'hémorragie cérébrale ont entraîné 3 décès et 2 déficits permanents. Les AVC ischémiques ont entraîné 1 décès et 6 déficits permanents ; 6 patients se sont complètement rétablis en < 3 jours. Le tableau 11 stratifie les événements hémorragiques et cérébraux observés dans le groupe témoin et dans le groupe de test.

Afin de tester les hypothèses de l'étude, des analyses de non-infériorité ont été réalisées et sont présentées dans le tableau 12. Ces analyses permettent d'établir que le groupe de test est non inférieur au groupe témoin, en appliquant un seuil de non-infériorité de 1,5 %. Des comparaisons avec des critères objectifs de performance (OPC) étaient également requises par le protocole et sont présentées dans le tableau 13. L'étude était considérée satisfaisante si les taux d'événements des OPC étaient inférieurs à deux fois les OPC correspondants, ce qui peut être observé dans le tableau.

Graphique 1 : Suivi des patients au cours du temps

Patients implantés avec une valve aortique N = 184
 Suivi cumulatif = 411,8 patients-années
 Patients implantés avec une valve mitrale N = 229
 Suivi cumulatif = 417,9 patients-années



Patients suivis, Nf	Sortie d'hôpital	1 an post-intervention	2 ans post-intervention	3 ans post-intervention
	Aortique	184	138	66
Mitrale	216	134	74	44

Tableau 3 : Taux d'événements indésirables observés dans le cadre d'un remplacement valvulaire aortique¹

Tous les patients implantés, N = 184, Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Complication	Événements précoces		Événements tardifs ²		Absence d'événement ³ , % [ES]	
	n	%(n/N) ⁴	n	%/patient-année	1 an post-intervention (n = 138)	3 ans post-intervention (n = 37)
Mortalité (toutes causes confondues)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Mortalité (liée à la valve)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endocardite	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Explantation	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hémolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hémorragie ⁶ (toutes causes confondues)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Hémorragie (majeure)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Fuite périvalvulaire (toutes causes confondues)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Fuite périvalvulaire (majeure)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Dysfonction non structurelle de la valve	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Réintervention (liée à la valve)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Dysfonction structurelle de la valve	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Thromboembolie	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Thrombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Remarques :

1. Les données ne comprennent pas les résultats d'un double remplacement valvulaire.
2. Événements tardifs calculés en tant que taux linéarisés basés sur le total des patients-années.
3. L'absence d'événements a été calculée en se basant sur la méthode de Kaplan-Meier. ES = erreur standard.
4. n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.
5. Des études sanguines réalisées dans un laboratoire central ont permis d'établir que la valve entraînait un faible taux d'hémolyse totalement compensée, typiquement caractérisé par une augmentation de la SLDH avec une moyenne comprise dans la plage normale, une réduction de l'haptoglobine à une valeur inférieure à la normale chez 69 % des patients soumis à un remplacement valvulaire aortique (RVA) et 65 % des patients soumis à un remplacement valvulaire mitral (RVM) à 1 an ; tous les autres analytes étaient compris dans la plage normale.
6. Les agents anticoagulants utilisés ont été indiqués. Le rapport international normalisé cible était de 2,5 à 3,5 dans le cadre d'un RVA et de 3,0 à 4,5 dans celui d'un RVM.

Tableau 4 : Taux d'événements indésirables observés dans le cadre d'un remplacement valvulaire mitral¹

Tous les patients implantés, N = 229, Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Complication	Événements précoces		Événements tardifs ²		Absence d'événement ³ , % [ES]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/patient-année	1 an post-intervention (n = 134)	3 an post-intervention (n = 44)
Mortalité (toutes causes confondues)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Mortalité (liée à la valve)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endocardite	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Explantation	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hémolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hémorragie ⁶ (toutes causes confondues)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Hémorragie (majeure)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Fuite périvalvulaire (toutes causes confondues)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Fuite périvalvulaire (majeure)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Dysfonction non structurale de la valve	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Réintervention (liée à la valve)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Dysfonction structurale de la valve	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Thromboembolie	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Thrombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Remarques :

1. Les données ne comprennent pas les résultats d'un double remplacement valvulaire.
2. Événements tardifs calculés en tant que taux linéarisés basés sur le total des patients-années.
3. L'absence d'événements a été calculée en se basant sur la méthode de Kaplan-Meier. ES = erreur standard.
4. n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.
5. Des études sanguines réalisées dans un laboratoire central ont permis d'établir que la valve entraînait un faible taux d'hémolyse totalement compensée, typiquement caractérisé par une augmentation de la SLDH avec une moyenne comprise dans la plage normale, une réduction de l'haptoglobine à une valeur inférieure à la normale chez 69 % des patients soumis à un RVA et 65 % des patients soumis à un RVM à 1 an ; tous les autres analytes étaient compris dans la plage normale.
6. Les agents anticoagulants utilisés ont été indiqués. Le rapport international normalisé cible était de 2,5 à 3,5 dans le cadre d'un RVA et de 3,0 à 4,5 dans celui d'un RVM.

Tableau 5 : Données démographiques des patients en pré-opératoire**Données démographiques pré-opératoires des patients implantés avec une valve aortique**Tous les patients implantés, N = 184
Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Caractéristique du patient	N	% (n/N) ¹
Âge à l'implantation, en années	60,2 ± 8,4	
Sexe :		
• Masculin	121	65,8 %
• Féminin	63	34,2 %
Classification NYHA :		
• I	9	4,9 %
• II	91	49,5 %
• III	79	42,9 %
• IV	5	2,7 %
• Inconnue	0	0,0 %
Lésion valvulaire :		
• Sténose	86	46,7 %
• Insuffisance	39	21,2 %
• Mixte	59	32,1 %
• Autre	0	0 %

Remarques : 1. n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.

Données démographiques pré-opératoires des patients implantés avec une valve mitraleTous les patients implantés, N = 229
Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Caractéristique du patient	N	% (n/N) ¹
Âge à l'implantation, en années	59,2 ± 10,6	
Sexe :		
• Masculin	86	37,6 %
• Féminin	143	62,4 %
Classification NYHA :		
• I	5	2,2 %
• II	68	29,7 %
• III	134	58,5 %
• IV	18	7,9 %
• Inconnue	4	1,7 %
Lésion valvulaire :		
• Sténose	29	12,7 %
• Insuffisance	111	48,5 %
• Mixte	87	38,0 %
• Autre	2	0,9 %

Remarques : 1. n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.

Tableau 6 : Données démographiques des patients en peropératoire¹

Données démographiques peropératoires des patients implantés avec une valve aortique

Tous les patients implantés, N = 184
Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Variable	Catégorie ¹	n	% (n/N) ²	
Étiologie ³	Calcification	92	50,0 %	
	Dégénérative	51	27,7 %	
	Rhumatismale	24	13,0 %	
	Congénitale	18	9,8 %	
	Endocardite	8	4,4 %	
	Dysfonction de la prothèse valvulaire	0	0,0 %	
	Autre	6	3,3 %	
	Procédures concomitantes ³	Aucune	141	76,7 %
Pontage aorto-coronarien		21	11,4 %	
Myotomie		10	5,4 %	
Réparation mitrale		5	2,7 %	
Réparation ou remplacement de l'aorte		4	2,2 %	
Réparation tricuspide		1	0,5 %	
Pontage du myocarde		1	0,5 %	
Remplacement tricuspide		0	0,0 %	
Explantation d'un anneau d'annuloplastie		0	0,0 %	
Procédure Maze		0	0,0 %	
Fermeture de l'appendice auriculaire		0	0,0 %	
Réparation d'un anévrisme ventriculaire		0	0,0 %	
Autre		0	0,0 %	
Pathologies préexistantes ³		Hypertension systémique	90	48,9 %
		Hyperlipidémie	83	45,1 %
	Angine de poitrine	42	22,8 %	
	Coronaropathie	42	22,8 %	
	Diabète	33	17,9 %	
	Arythmies auriculaires	25	13,6 %	
	Dysfonction du ventricule gauche	23	12,5 %	
	Insuffisance cardiaque congestive	22	12,0 %	
	Infarctus du myocarde	12	6,5 %	
	Accident cérébrovasculaire	10	5,4 %	
	Sténose carotidienne	7	3,8 %	
	Endocardite	4	2,2 %	
	Cardiomyopathie	3	1,6 %	
	Implantation d'un stimulateur cardiaque	2	1,1 %	
	Pontage aorto-coronarien	1	0,5 %	
	Antécédent de remplacement valvulaire aortique	1	0,5 %	
	Autre	27	14,8 %	
	Taille de valve	19 mm	17	9,2 %
21 mm		35	19,0 %	
23 mm		70	38,0 %	
25 mm		38	20,6 %	
27/29 mm		24	13,0 %	

Données démographiques peropératoires des patients implantés avec une valve mitrale

Tous les patients implantés, N = 229
Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Variable	Catégorie ¹	N	% (n/N) ²
Étiologie ³	Rhumatismale	86	37,6 %
	Dégénérative	62	27,1 %
	Calcification	36	15,7 %
	Endocardite	16	7,0 %
	Dysfonction de la prothèse valvulaire	6	2,6 %
	Congénitale	4	1,8 %
	Autre	38	16,6 %
	Procédures concomitantes ³	Aucune	130
Pontage aorto-coronarien		44	19,2 %
Réparation tricuspide		22	9,6 %
Fermeture de l'appendice auriculaire		12	5,2 %
Réparation mitrale		12	5,2 %
Procédure Maze		12	5,2 %
Fermeture d'un défaut septal		8	3,5 %
Réparation d'un anévrisme ventriculaire		3	1,3 %
Muscularisation		2	0,9 %
Remplacement tricuspide		1	0,4 %
Explantation d'un anneau d'annuloplastie		1	0,4 %
Pathologies préexistantes ³		Arythmies auriculaires	137
	Hypertension pulmonaire	108	46,8 %
	Hypertension systémique	88	38,1 %
	Hyperlipidémie	88	38,1 %
	Insuffisance cardiaque congestive	80	34,6 %
	Autre	77	33,3 %
	Coronaropathie	67	29,0 %
	Tabagisme	64	27,7 %
	Dysfonction du ventricule gauche	47	20,4 %
	Accident cérébrovasculaire	43	18,6 %
	Diabète	40	17,3 %
	Angine de poitrine	38	16,4 %
	Infarctus du myocarde	30	13,0 %
	Hyperthyroïdie	27	11,7 %
	Bronchopneumopathie chronique obstructive	25	10,8 %
	Endocardite	18	7,8 %
	Ulcère gastro-intestinal	18	7,8 %
	Insuffisance rénale chronique	13	5,6 %
Sténose carotidienne	12	5,2 %	
Pontage aorto-coronarien	10	4,4 %	
Cancer	10	4,4 %	
Antécédent de remplacement valvulaire mitral	9	3,9 %	
Cardiomyopathie	8	3,5 %	
Implantation d'un stimulateur cardiaque	6	2,6 %	
Taille de valve	25 mm	33	14,4 %
	27/29 mm	131	57,2 %
	31/33 mm	65	28,4 %

Remarques :

1. Classement par fréquence de survenue (excepté pour les tailles des valves).
2. n = nombre de patients dans chaque catégorie ; N = nombre total de patients dans l'étude.
3. Plusieurs sont possibles chez un seul patient.

Tableau 7 : Nombre de patients implantés et de patients-années par taille de valve**Nombre de patients implantés avec une valve aortique et nombre de patient-années par taille de valve**

Tous les patients implantés, N = 184

Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

	Nombre par taille de valve					Total
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Nombre de patients implantés	17	35	70	38	24	184
Nombre de patients-années	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Nombre de patients implantés avec une valve mitrale et nombre de patients-années par taille de valve

Tous les patients implantés, N = 229

Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

	Nombre par taille de valve			Total
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
Nombre de patients implantés	33	131	65	229
Nombre de patients-années	60,2	239,1	118,6	417,9

Tableau 8 : Résultats de l'efficacité des valves**Résultat de l'efficacité des valves aortiques, classification fonctionnelle de la NYHA (New York Heart Association)¹**

Tous les patients implantés, N = 184

Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Classe NYHA	Évaluation pré-opératoire (Nd = 184)		Évaluations post-opératoires					
			1 an (10-14 mois) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 ans (22-26 mois) (Nf = 66, Nd = 66)		3 ans (34-38 mois) (Nf = 37, Nd = 36)	
	N ³	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
I	9	4,9	83	64,3	48	72,7	20	55,6
II	91	49,5	35	27,1	12	18,2	10	27,8
III	79	42,9	4	3,1	6	9,1	4	11,1
IV	5	2,7	0	0	0	0	0	0
Indéterminée ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Manquante ⁵	0	S/O	9	S/O	0	S/O	1	S/O

Remarques :

- Les données ne comprennent pas les résultats d'un double remplacement valvulaire.
- Nf = nombre de patients suivis (issu de la Figure 2) ; Nd = nombre de patients pour lesquels les données de la NYHA ont été recueillies (manquante non inclus).
- n = nombre de patients dans chaque catégorie.
- « Indéterminée » signifie que les données ont été recueillies mais que la classe n'a pas pu être déterminée pendant l'examen
- « Manquante » fait référence à la différence entre le nombre de patients suivis (Nf) et le nombre de patients pour lesquels les données de la NYHA ont été recueillies (Nd).

Résultat de l'efficacité des valves mitrales, classification fonctionnelle de la NYHA (New York Heart Association)¹

Tous les patients implantés, N = 229

Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Classe NYHA	Évaluation pré-opératoire (Nd = 229)		Évaluations post-opératoires					
			1 an (10-14 mois) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 ans (22-26 mois) (Nf = 74, Nd = 69)		3 ans (34-38 mois) (Nf = 44, Nd = 42)	
	n ³	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)
I	5	2,2	85	66,9	35	50,7	14	33,3
II	68	29,7	29	22,8	24	34,8	22	52,4
III	134	58,5	5	3,9	5	7,2	6	14,3
IV	18	7,9	0	0	1	1,4	0	0
Indéterminée ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Manquante ⁵	0	S/O	7	S/O	5	S/O	2	S/O

Remarques :

- Les données ne comprennent pas les résultats d'un double remplacement valvulaire.
- Nf = nombre de patients suivis (issu de la Figure 2) ; Nd = nombre de patients pour lesquels les données de la NYHA ont été recueillies (manquante non inclus).
- n = nombre de patients dans chaque catégorie.
- « Indéterminée » signifie que les données ont été recueillies mais que la classe n'a pas pu être déterminée pendant l'examen
- « Manquante » fait référence à la différence entre le nombre de patients suivis (Nf) et le nombre de patients pour lesquels les données de la NYHA ont été recueillies (Nd).

Tableau 9 : Résultats d'efficacité, résultats hémodynamiques

Résultats d'efficacité, résultats hémodynamiques avec la valve aortique¹

Tous les patients implantés, N = 184
Suivi cumulatif = 411,8 patients-années

Paramètre hémodynamique	Résultats par taille de valve									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Période précoce post-intervention (< 30 jours), N_i² = 184										
Gradient moyen ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Moyenne ± ET	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
SVE ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Moyenne ± ET	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Régurgitation ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n ⁷	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)						
•0	9	40,9 %	14	35,0 %	31	43,1 %	19	50,0 %	9	37,5 %
•1-2+	12	54,6 %	25	62,5 %	37	51,4 %	19	50,0 %	13	54,2 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	2,8 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Non disponible	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 an post-intervention, N_i = 138										
Gradient moyen	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Moyenne ± ET	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min., max.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
SVE	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Moyenne ± ET	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Régurgitation	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0 %	6	21,4 %	24	40,0 %	12	40,0 %	5	23,8 %
•1-2+	11	68,8 %	21	75,0 %	33	55,0 %	16	53,3 %	15	71,4 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	2	3,3 %	2	6,7 %	1	4,8 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Non disponible	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 an post-intervention, N_i = 103 (total de 2 ans (66) et 3 ans (37) de suivi)										
Gradient moyen	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Moyenne ± ET	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
SVE	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Moyenne ± ET	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Régurgitation	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0 %	9	24,3 %	27	39,7 %	17	47,2 %	7	28,0 %
•1-2+	12	60,0 %	25	67,6 %	37	54,4 %	16	44,4 %	17	68,0 %
•3+	2	10,0 %	0	0,0 %	3	4,4 %	2	5,6 %	1	4,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	2,8 %	0	0,0 %
•Non disponible	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Remarques :

1. Les évaluations hémodynamiques ont été réalisées par échocardiographie transthoracique (ETT) et, dans certains cas, par échocardiographie transœsophagienne (ETO). Les données comprennent les résultats d'un double remplacement valvulaire.
2. N_i = nombre de patients suivis (issu de la Figure 2).
3. Le gradient moyen représente la chute de pression mesurée à travers la valve en mmHg.
4. N_d = nombre de patients pour lesquels les données hémodynamiques ont été recueillies.
5. SVE = surface valvulaire effective mesurée en cm².
6. La régurgitation représente le reflux sanguin de la valve dû à une fuite normale et à une fuite périvalvulaire ; 0 = aucune, 1+ = légère, 2+ = modérée, 3+ = modérée/sévère, 4+ = sévère.
7. n = nombre de patients dans chaque catégorie.

Résultats d'efficacité, résultats hémodynamiques avec la valve mitrale¹

Tous les patients implantés, N = 229
Suivi cumulatif = 417,9 patients-années

Paramètre hémodynamique	Résultats par taille de valve					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Période précoce post-intervention (< 30 jours), N_i² = 216						
Gradient moyen ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Moyenne ± ET	4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min, max	1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
SVE ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Moyenne ± ET	2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Régurgitation ⁶	N _d = 28		N _d = 104		N _d = 56	
	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	20	71,4 %	73	70,2 %	40	71,4 %
•1-2+	4	14,3 %	25	24,0 %	16	28,6 %
•3+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Non disponible	4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 an post-intervention, N_i = 134						
Gradient moyen	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Moyenne ± ET	3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min, max	1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
SVE	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Moyenne ± ET	2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min, max	1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Régurgitation	N _d = 15		N _d = 66		N _d = 29	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0	11	73,3 %	53	80,3 %	23	79,3 %
•1-2+	3	20,0 %	11	16,7 %	6	20,7 %
•3+	1	6,7 %	1	1,5 %	0	0,0 %
•4+	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
•Non disponible	0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tableau 10 : Caractéristiques pré-opératoires des groupes Test et Témoin pour le groupe RVA à risque élevé

Classe/test	Test (n = 185)	Témoin (n = 190)	valeur P
Observations pathologiques de la valve (étiologie)			
Rhumatismale	3 (2)	3 (2)	0,71
Calcification	121 (65)	130 (68)	0,61
Congénitale	69 (37)	72 (38)	0,93
Endocardite	8 (4)	5 (3)	0,81
Dégénérative/myxomateuse	31 (17)	32 (17)	0,89
Dysfonction de la			
prothèse valvulaire	8 (4)	9 (5)	0,79
Lésion valvulaire			0,24
Sténose	95 (51)	97 (51)	
Régurgitation	46 (25)	34 (18)	
Mixte	39 (21)	54 (28)	
Classe NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Inconnue	16 (9)	14 (7)	
Facteurs de risque cliniques			
Fibrillation auriculaire	3 (2)	11 (6)	0,06
Fraction d'éjection < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Thérapie par les oestrogènes	4 (2)	2 (1)	0,66
Diamètre de l'oreillette gauche > 50			
mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Événements neurologiques	6 (3)	9 (5)	0,63
Contrastes échocardiographiques			
spontanés	0 (0)	2 (1)	0,46
Anévrisme ventriculaire	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Analyses de laboratoires anormales			
Activité de l'AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Activité du facteur VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutation du facteur V Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Activité de la protéine C	9 (5)	9 (5)	0,88
Mutation de la prothrombine	4 (2)	3 (2)	0,96
Activité de la protéine S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inhibition de P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Thromboxane urinaire	84 (45)	69 (36)	0,09

Données présentées en n (%). Les taux d'incidence sont présentés en fonction de l'étiologie de la maladie et la comparaison entre les groupes Test et Témoin est réalisée à l'aide d'un test de significativité du khi-deux (incluant la correction de continuité de Yates pour les petites tailles d'échantillons). RVA, remplacement valvulaire aortique ; NYHA, New York Heart Association ; AT-III, antithrombine III. Toutes les valeurs p sont des tests des proportions à l'exception des distributions pour la lésion valvulaire et la classe NYHA qui sont des tests du khi-deux des distributions.

Tableau 11 : Taux d'événements indésirables tardifs linéarisés post-randomisation pour le groupe RVA à risque élevé

Événement	Témoin (patients-années = 878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Test (patients-années = 766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Taux (%/patient-année)	N	Taux (%/patient-année)
Hémorragie majeure	34	3,87	12	1,57
Hémorragie cérébrale	4	0,46	1	0,13
Hémorragie mineure	35	3,98	9	1,17
Hémorragies totales	69	7,85	21	2,74
AVC ischémique	7	0,80	6	0,78
AIT	7	0,80	11	1,44
TE due à un événement neurologique	14	1,59	17	2,22
TE périphérique	1	0,11	4	0,52
TE totales	15	1,70	21	2,74
Thrombose valvulaire	2	0,23	2	0,26
Hémorragie majeure, TE et thrombose valvulaire	51	5,80	35	4,57
Critère primaire composite	86	9,79	44	5,74
Mort subite	3	0,34	3	0,39
Décès lié à la valve	3	0,34	2	0,26
Mortalité totale	16	1,82	12	1,57

TE = thromboembolie ; Critère primaire composite = composite des hémorragies totales, TE due à un événement neurologique, TE périphérique et thrombose valvulaire

Tableau 12 : Analyses de non-infériorité

Complications des catégories	Nombre d'événements dans le groupe témoin	Taux (%/patient-année)	Nombre d'événements dans le groupe de traitement	Taux (%/patient-année)	Différence (traitement-témoin)	IC à 95 % de la différence [1]	Indicateur de non-infériorité (SI de 1,5 %) [2]
Patients-années au total	878,6		766,2				
Critère primaire composite	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Non inférieur
Hémorragie majeure, TE, thrombose valvulaire	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Non inférieur

Critère primaire composite = Composite des hémorragies totales, TE due à un événement neurologique, TE périphérique et thrombose valvulaire ; TE = thromboembolie ; IC = intervalle de confiance ; SI = seuil d'infériorité [1]. Les valeurs de l'IC sont calculées à l'aide du test de la distribution de Poisson. [2] La non-infériorité est calculée selon l'hypothèse nulle du taux de traitement - témoin \leq 1,5 %. Conformément aux directives de la FDA de mars 2010, on peut conclure à une non-infériorité si la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral est inférieure à 1,5 %.

Tableau 13 : Analyses des critères objectifs de performance pour le groupe de traitement

Complications des catégories	Nombre d'événements	Taux (%/patient-année)	Limite supérieure unilatérale de l'IC à 95 %	Taux d'OPC de la FDA (2* taux d'OPC)	Valeur P [1]
Patients-années au total	766,2				
Thromboembolie	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	< 0,001
Thrombose valvulaire	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Hémorragie majeure ou mineure	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	< 0,001
Hémorragie majeure	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

IC = intervalle de confiance

[1] Les valeurs de l'IC sont calculées à l'aide de la distribution et la régression de Poisson avec un temps de suivi total logarithmique compensé.

Les valeurs P représentent des tests basés sur l'hypothèse nulle du taux de traitement \geq 2X le taux d'OPC de la FDA en utilisant les valeurs de 1993.



On-X Life Technologies, Inc.

1300 East Anderson Lane, Bldg. B Austin, Texas 78752 U.S.A.

Tél. : (512) 339-8000 Fax : (512) 339-3636

Web : www.onxlti.com EMAIL : onx@onxlti.com



CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House, The Guildway, Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey, GU3 1LR, United Kingdom



Chaleur humide (vapeur)