afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Simmons & Simmons Pièce N° 23 J 031 Avocats à la Cour

décembre 2010

Le Directeur général

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous a prescrit du Médiator ou un de ses génériques entre novembre 2007 et novembre 2009 selon les données de remboursement de votre caisse d'Assurance Maladie. En raison d'un risque de mauvais fonctionnement des valves cardiaques (valvulopathie), complication rare de ce médicament, celui-ci n'est plus disponible depuis le mois de novembre 2009.

Si vous n'avez pas consulté votre médecin traitant depuis le retrait du Médiator en novembre 2009, l'Afssaps vous demande de le faire afin qu'il puisse rechercher tout symptôme ou signe évocateur d'une atteinte d'une valve cardiaque : essoufflement à l'effort, œdème (gonflement) des membres inférieurs, fatigue inexpliquée... Si nécessaire, l'avis d'un cardiologue et la réalisation d'une échographie cardiaque seront demandés par votre médecin traitant.

D'une manière générale, les valvulopathies, qui peuvent avoir des origines diverses, touchent environ 2,5 % de la population et n'entraînent pas toujours de signes particuliers. Ce n'est que lorsqu'elles évoluent qu'apparaissent les symptômes déjà mentionnés. L'atteinte importante d'une valve va fatiguer progressivement le muscle cardiaque et la valve fragilisée sera également plus sensible aux infections. Les cas les plus graves peuvent nécessiter une hospitalisation. En ce qui concerne Médiator, il faut savoir que l'atteinte d'une valve cardiaque est une complication rare du traitement, entraînant l'hospitalisation d'environ un patient par an pour 2 000 patients ayant pris du Médiator.

Les nouvelles données, notamment celles qui sont issues d'une étude réalisée à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie à la demande de l'Afssaps, permettent de mieux cerner le risque de valvulopathie. Ce risque est clairement établi pour des durées de consommation de 3 mois et plus, et les complications surviennent principalement dans les 2 premières années de traitement. Le risque persiste dans les 2 années qui suivent l'arrêt du traitement et devient très faible au-delà, même si l'on ne peut exclure que des valvulopathies puissent apparaître encore plus tardivement.

Cette recommandation de consulter votre médecin traitant peut ne pas vous concerner si vous êtes suivi régulièrement et si vous avez déjà eu une consultation à la suite du retrait du Médiator et des recommandations émises par l'Afssaps en novembre 2009.

Des informations sur Médiator, notamment un document « questions-réponses », sont disponibles sur le site internet de l'Afssaps à l'adresse suivante :

www.afssaps.fr

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

SPECIMEN

143/147, bd Anatole France F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.afssaps.fr

Pulmonaire (HTAP).
L'HTAP est une maladie grave qui perturbe la circulation du sang à l'intérieur des poumons. Il ne faut pas la confondre avec l'hypertension artérielle commune (HTA).
Vous trouverez plus d'informations sur l'HTAP en consultant le site de **l'association HTAP France** .
Le risque de développer une HTAP après consommation de Médiator® existe mais est extrêmement rare.

Lire aussi

Médiator® - Informations complémentaires sur les risques cardiovasculaires (18/03/2011) (27 ko)

Qu'est ce qu'une valvulopathie ?

Les valves cardiaques peuvent présenter des anomalies dans leur fonctionnement, liées soit

- à des atteintes de leur structure, d'origine congénitale ou secondaire à certaines affections (par exemple, un vieillissement anormal ou un rhumatisme articulaire aigu qui est une maladie, aujourd'hui exceptionnelle, liée à une infection survenue dans l'enfance),
- soit à de mauvaises conditions de fonctionnement du cœur (insuffisance cardiaque de toute origine). Ces anomalies peuvent entraîner des rétrécissements ou des fuites par défaut d'étanchéité - on parle alors d'insuffisance valvulaire.

Environ 2,5% de la population présente des anomalies des valves avec une fréquence qui augmente avec l'âge (8,5% entre 65 et 74 ans et 13,2% après 75 ans).
Les symptômes et les conséquences sur la santé liées aux atteintes des valves cardiaques varient considérablement selon la maladie responsable et sa gravité. Cela peut aller d'atteintes imperceptibles à des symptômes obligeant à des hospitalisations et une chirurgie cardiaque.

Pourquoi le Médiator® est-il toxique pour les valves cardiaques ?

Au niveau des valves du cœur existent des sites microscopiques sur lesquels se fixe une substance naturelle de l'organisme, la sérotonine, qui joue un rôle dans la transmission des influx nerveux (neurotransmetteur) : ces sites sont appelés récepteurs 5-HT2B.
Certains médicaments interfèrent avec la fixation de la sérotonine sur ces récepteurs et les stimulent ; c'est cette stimulation qui entraîne la formation de lésions des valves cardiaques.
Parmi ces médicaments, on retrouve :

- des substances de la même famille que le Médiator®, les fenfluramines,
- mais aussi des médicaments dérivés de l'ergot de seigle (méthysergide, ergotamine, pergolide...) utilisés dans le traitement de la migraine ou de la maladie de Parkinson ; la plupart de ces médicaments ont été retirés du marché ou pourraient l'être prochainement , suite à une réévaluation européenne de leurs bénéfices et de leur risques.

Certains antidépresseurs impliquant la sérotonine (dits ISRS ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont également été suspectés, car ils se fixent aussi sur les récepteurs 5-HT2B. Cependant, il a été démontré qu'ils ne stimulaient pas ces récepteurs (effet antagoniste) et aucune étude épidémiologique n'a retrouvé de lien entre la prise de ces antidépresseurs et la survenue de lésions valvulaires.

Lire aussi

- IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) database
  Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser Let al. Circulation, 2000 ; 102(23) : 2836-41.

Quand et pourquoi ce médicament a-t-il été retiré du marché ?

Médiator®

Informations pour les patients - Questions / Réponses

Simmons & Simmons Pièce N° 1 J 031 Avocats à la Cour

Mis à jour le 30/04/2012

1. Qu'est-ce que le Médiator® (benfluorex) et dans quels cas était-il indiqué ?
2. Quels sont les risques associés à la prise du Médiator® ?
3. Qu'est ce qu'une valvulopathie ?
4. Pourquoi le Médiator® est-il toxique pour les valves cardiaques ?
5. Quand et pourquoi ce médicament a-t-il été retiré du marché ?
6. Comment l'Afssaps a-t-elle informé les patients ?
7. Pourquoi n'ai-je pas reçu le courrier alors que j'ai été traité par Médiator® ?
8. Je sais que j'ai pris du Médiator® mais je ne me souviens pas des périodes, comment puis-je me faire aider ?
9. J'ai écrit à l'Afssaps au sujet de Médiator®, mais je n'ai pas encore de réponse
10. Que dois-je faire si j'ai été traité par Médiator® par le passé ?
11. Comment se passe l'échographie cardiaque ?
12. Comment sont pris en charge les consultations et les examens liés au Médiator® ?
13. Que se passe-t-il après l'échographie ?
14. Que faire si je pense présenter un effet indésirable lié au Médiator® ?
15. Comment obtenir réparation des dommages liés au Médiator® ?

Qu'est-ce que le Médiator® (benfluorex) et dans quels cas était-il indiqué ?

Médiator® (Laboratoires Servier) a été commercialisé en France de 1976 à 2009.

Deux génériques (Benfluorex Qualimed 150 mg et Benfluorex Mylan 150 mg) ont aussi été commercialisés dans le courant de l'année 2009 et retirés en novembre 2009, en même temps que Médiator®.

Initialement, le Médiator® était prescrit chez des patients ayant un taux de graisses trop élevé dans le sang (hypertriglycéridémie) ou un taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie).

Au moment du retrait du produit, sa seule indication était en complément au régime adapté chez les diabétiques en surcharge pondérale.

Il a aussi été utilisé, hors du cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dans l'aide à la perte de poids, chez des personnes non diabétiques ou ne présentant pas d'anomalie du taux de triglycérides.

Sur toute la durée de sa commercialisation, environ 5 millions de patients ont été traités par Médiator®, avec une durée moyenne de prise du médicament d'environ 18 mois ; 2,9 millions d'entre eux ont consommé du benfluorex pendant une durée de 3 mois ou plus.

Quels sont les risques associés à la prise du Médiator® ?

La prise de Médiator® est susceptible d'entraîner une **valvulopathie** , c'est-à-dire un mauvais fonctionnement des valves cardiaques qui se manifeste par une fuite (ou insuffisance) valvulaire. Ces complications, en particulier les valvulopathies les plus graves, nécessitant un traitement chirurgical, sont peu fréquentes. Leur importance varie selon les personnes et la durée du traitement par Médiator®.

Un autre risque cardiovasculaire concerne une pathologie rare appelée **Hypertension Artérielle**

Attendu que Monsieur BAHOURA qui ne rapporte pas la preuve d'un lien de causalité entre la vaccination pratiquée les 27 décembre 1995 et 31 juillet 1996 et la pathologie dont il est atteint, ne pourra qu'être débouté de ses demandes formées à l'encontre de la société SANOFI PASTEUR sur le fondement de la défectuosité du produit administré ;

Que par conséquent, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis sera elle-aussi déboutée de ses demandes ;

Attendu que Monsieur BAHOURA qui a pris l'initiative de l'instance et qui succombe dans ses prétentions, doit être condamné aux entiers dépens ;

Qu'il apparaît inéquitable en l'espèce de faire application des dispositions de l'article 700 du nouveau code de procédure civile au profit de la société SANOFI PASTEUR ;

PAR CES MOTIFS

LE TRIBUNAL, statuant en audience publique, par jugement contradictoire et en premier ressort ;

DÉBOUTE Monsieur BAHOURA de ses demandes ;

DÉBOUTE la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis de ses demandes ;

DÉBOUTE la société SANOFI PASTEUR de sa demande formée en application des dispositions de l'article 700 du nouveau code de procédure civile ;

CONDAMNE Monsieur BAHOURA aux dépens qui pourront être recouvrés par la S.C.P. Dominique PAGANI-Florence MONTERET-AMAR et la SELARL BOSSU & ASSOCIES conformément aux dispositions de l'article 699 du nouveau code de procédure civile.

Prononcé à l'audience publique de la 1ère chambre civile le 27 septembre 2007, par Monsieur RUDLOFF, Vice-Président, assisté de Madame DUTHILLEUL, Greffier, lesquels ont signé la minute du présent jugement.

LE GREFFIER, *LE PRÉSIDENT,*

Martine DUTHILLEUL *Christian RUDLOFF*

REPUBLIQUE FRANÇAISE AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS
En conséquence, la République Française commande et ordonne à tous Huissiers de Justice sur ce requis de mettre la présente décision à exécution, aux Procureurs Généraux et aux Procureurs de la République près les Tribunaux de Grande Instance d'y tenir la main. A tous Commandants et Officiers de la Force Publique de prêter main forte lorsqu'ils en seront légalement requis.
LE GREFFIER EN CHEF
03 OCT. 2007

Que les critiques formulées par l'expert GIRARD à l'encontre de ces études et conclusions, ne permettent pas de les écarter alors qu'elles constituent en l'état les connaissances scientifiques sur la question, validées par les instances sanitaires et sociales ;

Attendu enfin qu'au regard de ces données scientifiques, les statistiques de la CNAM démontrant une augmentation des cas de scléroses en plaques pris en charge par cet organisme, le nombre de notifications d'effets indésirables reçus par les laboratoires pharmaceutiques produisant les vaccins contre l'hépatite B, les modifications du RCP et de la notice concernant le GenHevac B, l'abandon de la politique de vaccination systématique en milieu scolaire intervenu en octobre 1998 et la décision de la Direction Générale de la Santé d'indemniser certaines victimes sur le fondement de l'article L.3111-9 du code de la santé publique dans le cadre de la vaccination obligatoire, ne constituent pas des éléments permettant d'établir l'existence d'un lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la maladie de Monsieur BAHOURA ;

Que ces éléments, pour la plupart, démontrent la prise en compte par les pouvoirs publics et les autorités sanitaires des inquiétudes et des questions qui ont pu légitimement se poser lorsque des cas de sclérose ont été déclarés au décours d'une vaccination, sans que les études médicales ayant suivies aient confirmé ces craintes ;

Que les indications portées sur les RCP et les notices du vaccin GenHevac B quant à l'existence de cas de sclérose en plaques survenues au décours de la vaccination, participent du devoir d'information incombant au laboratoire sans impliquer une reconnaissance de l'imputabilité de la maladie au vaccin ;

Attendu qu'en l'absence d'un lien de causalité démontré entre la vaccination contre l'hépatite B et la maladie dont est atteint Monsieur BAHOURA, le débat sur l'évaluation des risques et des bénéfices de la vaccination est étranger au litige ;

Qu'il convient de relever à cet égard que les commentaires de l'expert GIRARD sur l'opportunité de la politique vaccinale contre l'hépatite B menée en France à partir de 1994, sont sans rapport avec les questions qui lui ont été posées dans le cadre de sa mission et sont étrangères à la solution du présent litige qui oppose un particulier au laboratoire ayant produit le vaccin GenHevac B, ce laboratoire n'étant en toute hypothèse pas responsable des choix de santé publique ;

Qu'en toute hypothèse, il ressort de l'avis des professeurs LACERT et SEIZILLE de MAZANCOURT que Monsieur BAHOURA ne présentait aucune contre-indication à une vaccination contre l'hépatite B, ce qui n'est pas contesté, que les modalités d'administration du vaccin ne présentaient aucune particularité, qu'il était licite de lui proposer la vaccination puisque 30% des hépatites B frappent des sujets sans comportement à risque, qu'à la date de la vaccination, la notice d'information faisait état d'un risque potentiel mais non démontré de sclérose en plaques ;

Que cet avis est conforme aux connaissances actuelles sur l'innocuité, l'efficacité et l'intérêt du vaccin contre l'hépatite B ;

0142675037

Que l'étiologie de la sclérose en plaques étant inconnue, la preuve scientifique du lien de causalité entre la vaccination et l'apparition de la maladie ne pourrait être trouvée que dans des études épidémiologiques ;

Attendu que l'expert GIRARD après avoir analysé les études épidémiologiques existantes à l'époque du rapport et exposé l'existence de trois degrés d'imputabilité habituellement retenus en matière d'accident médicamenteux : probable/possible/exclu, lui-même en retenant quatre : probable/possible/douteux/exclu, conclut que concernant Monsieur BAHOURA, la responsabilité du vaccin GenHevac dans le déclenchement de sa maladie est possible, c'est à dire qu'elle doit être envisagée au même titre que les autres hypothèses étiologiques ; qu'il indique encore dans sa conclusion (page 45) que l' « *on ne peut pas dire que le délai d'apparition de la pathologie neurologique dont souffre Monsieur BAHOURA soit évocateur d'une responsabilité vaccinale, il est simplement compatible* » ;

Que ces constatations et conclusions de l'expert, contrairement à ce que soutient Monsieur BAHOURA, et quelque soit le nombre de degrés d'imputabilité retenu, ne mettent en évidence qu'une simple possibilité et ne permettent pas d'établir une causalité suffisante entre l'injection du produit et l'apparition de la maladie et de retenir la responsabilité du vaccin dans la survenue du dommage ;

Que dans la mesure où il existe d'autres causes possibles à l'apparition de la pathologie survenue chez Monsieur BAHOURA et dont l'étiologie est mal connue, les circonstances que ce dernier fût en bonne santé avant la vaccination, qu'aucune pathologie neurologique n'ait été retrouvée dans ses antécédents familiaux et qu'il ne fasse pas partie des personnes à risque statistique, ne constituent pas le faisceau d'indices graves, précis et concordants permettant de retenir un lien de causalité ; qu'en effet, ce faisceau d'indices ne peut être constitué d'une concomitance temporelle compatible, d'un doute ou d'une possibilité ;

Attendu par ailleurs qu'il résulte de l'ensemble des études publiées et citées par les deux parties, de la mission d'expertise confiée en 2002 à dix experts, de la Conférence de Consensus des 10 et 11 septembre 2003, ainsi que de l'avis des professeurs LACERT et SEIZILLE de MAZANCOURT particulièrement documenté et mesuré, qu'en l'état des données acquises de la science, il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques que Monsieur BAHOURA assimile à la pathologie dont il est atteint, même si ce lien ne peut être exclu ; que notamment les études épidémiologiques réalisées, à l'exception de l'étude HERNAN publiée en 2004, n'ont pas démontré une élévation significative du risque de sclérose en plaques avec la vaccination contre l'hépatite B ;

Que l'étude HERNAN qui met en évidence une élévation du risque de 3 est à ce jour isolée ; qu'elle a été analysée par l'AFSSAPS qui conclut qu'elle n'est pas probante dans la mesure où, si la méthode adoptée est correcte, elle a été faite à partir d'un nombre de cas trop faible (163 cas pour 1604 cas/témoins) ; que cette étude a donné lieu le 9 novembre 2004, à la demande du Ministre de la Santé, à une audition publique de nombreux experts nationaux et internationaux qui ont conclu à l'absence de caractère probant de l'étude et ont confirmé les conclusions de la conférence de consensus des 10 et 11 septembre 2003 ;

Que la société SANOFI PASTEUR remet en cause la date d'apparition des premiers symptômes invoquée par Monsieur BAHOURA, et soutient qu'il convient de retenir la date du premier diagnostic ; qu'elle fait valoir que ce diagnostic a été posé plus de 17 mois après la première injection et 10 mois après la deuxième ; que dès lors Monsieur BAHOURA ne peut se prévaloir d'une concordance de temps entre la vaccination et l'apparition de la maladie ;

Que l'expert indique que si la chronologie des premiers troubles est imparfaitement documentée, l'enquête nationale dans laquelle Monsieur BAHOURA a été intégrée et les médecins traitants de ce dernier datent les premiers troubles du mois de mars 1996, lors de son hospitalisation pour de violentes céphalées avec vertiges ;

Que de l'avis des professeurs LACERT et SEIZILLE de MAZANCOURT (page 24), la première manifestation des troubles peut être datée du mois de mars 1996 ;

Qu'il résulte par ailleurs de la littérature médicale produite aux débats que le diagnostic de sclérose en plaques, ou maladie apparentée, est extrêmement difficile à établir et ne peut intervenir que plusieurs mois voire plusieurs années après l'apparition des premiers troubles ;

Qu'au vu de ces éléments, la date du mois de mars 1996 sera retenue comme celle de l'apparition des premiers symptômes de la pathologie diagnostiquée au mois de mai 1997 ;

Attendu que l'existence de la pathologie dont souffre Monsieur BAHOURA n'étant pas contestée, il convient d'examiner l'existence d'une causalité entre cette pathologie et la vaccination pratiquée en décembre 1995 et juillet 1996 ;

Que contrairement à l'argumentation de Monsieur BAHOURA, l'examen du défaut allégué n'est pas un préalable nécessaire et peut être examiné après la question de la causalité ;

Que ce n'est que si cette causalité est établie que sera examinée la question de la sécurité du produit c'est à dire de sa défectuosité au sens de l'article 1386-4 du code civil ;

Attendu qu'il n'est pas contesté que la preuve scientifique certaine d'une relation entre la vaccination contre l'hépatite B par le GenHevac B et la maladie dont souffre Monsieur BAHOURA, n'est pas rapportée ;

Qu'à défaut de certitude scientifique, cette preuve peut résulter de présomptions, graves, précises et concordantes qui doivent s'analyser au regard des données acquises de la science publiées et validées par la communauté scientifique ;

Que la concordance chronologique entre la vaccination et l'apparition des troubles puis le développement de la maladie, est insuffisante à constituer ces présomptions graves, précises et concordantes ;

Que la partialité invoquée ne se dégage pas des termes du rapport en cause, l'expert pouvant avoir une analyse différente de celle de la majorité de ses confrères sans que cette position constitue un manquement à l'impartialité exigée de tout expert judiciaire, étant observé que le docteur GIRARD expose dans son rapport l'état des publications et conclusions scientifiques sur la question ; que l'expert relate dans son rapport les difficultés rencontrées pour obtenir communication de certaines pièces sans que cela constitue une prise de position contre la société SANOFI PASTEUR ;

Attendu que s'agissant du respect du contradictoire, il résulte des termes du rapport que le docteur GIRARD a interrogé l'équipe soignante de Monsieur BAHOURA, ainsi que celui-ci et son conseil pour obtenir la communication de diverses pièces médicales, sans avoir informé la partie adverse de ces demandes, ce qui est contraire à une bonne pratique expertale ; que cependant, l'expert a mentionné dans son rapport les pièces numérotées 11 à 15 qui lui ont ainsi été communiquées ; que si ces éléments qui concernent la chronologie et l'évolution de la pathologie de Monsieur BAHOURA n'ont semble-t-il pas été communiqués avant le dépôt du rapport, ils ont pu être débattus contradictoirement par les parties ; que la société SANOFI PASTEUR n'allègue aucun grief du fait de cette communication tardive d'éléments figurant au rapport, l'existence et la chronologie de la maladie de Monsieur BAHOURA n'étant pas discutées ; qu'il n'y a dès lors pas lieu d'annuler le rapport pour ce seul motif ;

Qu'au vu de l'ensemble de ces éléments, il n'y a pas lieu d'annuler le rapport du docteur GIRARD ;

Qu'il convient par ailleurs de rappeler qu'un rapport d'expertise ne s'impose pas au juge mais constitue un élément de la discussion et de la preuve à rapporter ; qu'il peut être discuté au regard des autres éléments fournis aux débats ;

Sur la responsabilité :

Attendu que Monsieur BAHOURA invoque à l'appui de ses demandes les dispositions des articles 1147 et 1382 du code civil, interprétés à la lumière de la directive 85-374 du 25 juillet 1985 ;

Attendu que sur ces fondements, la responsabilité du fabricant d'un produit de santé est soumise à la condition que le demandeur prouve, outre le dommage, le défaut du produit et le lien de causalité entre le défaut et le dommage ;

Attendu qu'en l'espèce, il résulte du rapport d'expertise et des comptes rendus d'hospitalisation du service de neurologie de l'hôpital de la Salpêtrière que Monsieur BAHOURA souffre d'une « *maladie inflammatoire multifocale du système nerveux central* », sans que le diagnostic de sclérose en plaques ait été retenu avec certitude ; que ce diagnostic a été posé pour la première fois au mois de mai 1997 ;

Que seul le docteur GIRARD a été autorisé par ordonnance du 6 février 2001 à déposer son rapport, compte tenu de l'inertie et de la carence des deux autres experts désignés ;

Que les professeurs LACERT et SEIZILLE de MAZANCOURT ne pouvaient déposer un rapport isolé sans y avoir été autorisés et alors en outre que les délais imposés pour le dépôt étaient expirés ; qu'en l'absence d'une telle autorisation et compte tenu de la décision du 6 février 2001, ils ont été déchargés de leur mission ;

Que le rapport qu'ils ont établi le 21 février 2001 n'a dès lors pas la valeur d'une expertise judiciaire ; qu'il n'en demeure pas moins que ce rapport constitue leur avis et a pu être discuté contradictoirement entre les parties ; que cet avis fait partie des éléments de preuve soumis à l'appréciation du tribunal ;

Attendu que la société SANOFI PASTEUR sollicite la nullité du rapport du docteur GIRARD aux motifs que celui-ci a déjà été récusé à de nombreuses reprises dans des affaires similaires notamment pour ses prises de position militantes envers les laboratoires, ces décisions de récusation ayant autorité de la chose jugée, selon elle, relativement à la présente instance, que dans le rapport déposé dans le cadre de la présente instance, le docteur GIRARD prend partie contre la société SANOFI PASTEUR en la présentant sous un jour défavorable, lui reprochant sa réticence à produire des documents alors que cette dernière a répondu aux demandes qui lui ont été faites et s'est expliquée dans un dire du 5 juillet 2000, non annexé au rapport, sur son incapacité à produire des séquences vidéo dont elle n'est pas le producteur ; que la société SANOFI PASTEUR reproche encore à l'expert de ne pas avoir respecté le principe du contradictoire lors des opérations d'expertise et expose que celui-ci fait état dans son rapport (pages 8 et 45) d'échanges par courrier, fax et téléphone avec le demandeur, son conseil et l'équipe soignante de Monsieur BAHOURA, sans qu'elle ait été informée de ces échanges avant le dépôt du rapport, échanges dont elle ignore en outre le contenu ; qu'elle ajoute que le docteur GIRARD assiste régulièrement le conseil de Monsieur BAHOURA dans le cadre d'expertises judiciaires relevant de la même problématique ;

Attendu que contrairement à ce que soutient la société SANOFI PASTEUR, les décisions ayant récusé le docteur GIRARD dans d'autres affaires similaires, n'ont pas autorité de la chose jugée en ce qui concerne le rapport aujourd'hui discuté, et ne permettent pas d'annuler le rapport déposé le 6 février 2001 par le docteur GIRARD ;

Que sous couvert d'une demande de nullité du rapport pour défaut d'impartialité de l'expert, la société SANOFI PASTEUR tente de contourner la décision de la cour d'appel du 17 décembre 2004 aujourd'hui définitive, ayant rejeté sa demande en récusation comme ayant été formée tardivement alors que la société SANOFI PASTEUR avait eu connaissance des conclusions du pré rapport ;

Que les positions du docteur GIRARD dans des publications ou à l'occasion d'interview, bien postérieures au rapport en cause, pas plus que l'assistance qu'il a apportée au conseil de Monsieur BAHOURA dans des procédures postérieures, ne justifient que soit prononcée la nullité de ce rapport ; que ces circonstances n'établissent en effet pas qu'à l'époque du rapport, soit en 2000, le docteur GIRARD ait manqué à son devoir d'impartialité ;

A l'appui de ces demandes, il soutient que le produit qui lui a été administré était défectueux, que ce produit a provoqué la pathologie neurologique dont il est aujourd'hui atteint.

Il déduit la défectuosité du produit notamment de la particulière gravité de l'effet indésirable comparé à une vocation préventive d'un risque très hypothétique, de l'absence d'information lui permettant d'évaluer les bénéfices et les risques légitimement attendus.

Il critique les conditions de mise sur le marché et l'absence de suivi du produit après sa commercialisation, notamment l'absence d'études sérieuses sur l'innocuité du produit.

Aux termes de ces dernières conclusions signifiées et déposées les 29 et 30 juin 2006, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis sollicite, avec exécution provisoire, la condamnation de la société SANOFI PASTEUR à lui payer la somme de 84.703,42 euros au titre des prestations qu'elle a déjà versées pour le compte de Monsieur BAHOURA, outre la somme de 1.000 euros en application des dispositions de l'article 700 du nouveau code de procédure civile.

Aux termes de ses dernières conclusions signifiées et déposées le 13 mars 2007, la société SANOFI PASTEUR invoque la nullité du rapport du docteur GIRARD et demande que soit entériné le rapport déposé par les professeurs LACERT et SEIZILLE de MAZANCOURT.

Elle soutient qu'il n'est démontré aucun lien de causalité entre la vaccination administrée à Monsieur BAHOURA et la pathologie qu'il a développée, ni l'existence d'une défectuosité du produit.

Elle sollicite la condamnation de Monsieur BAHOURA à lui verser la somme de 5.000 euros en application des dispositions de l'article 700 du nouveau code de procédure civile.

Pour satisfaire aux exigences de l'article 455 du nouveau code de procédure civile, il est référé aux dernières écritures des parties rappelées ci-dessus, pour un plus ample exposé de leurs prétentions et de leurs moyens.

L'ordonnance de clôture a été rendue le 3 avril 2007.

MOTIFS

Sur les rapports d'expertise :

Attendu que le juge des référés a désigné un collège de trois experts afin que ceux-ci déposent un rapport commun, leurs avis seraient-ils différents ;

Que dès lors, l'un d'entre eux ne pouvait déposer seul un rapport sans avoir obtenu, au vu de circonstances le justifiant, l'autorisation du juge chargé des expertises ;

Par acte d'huissier délivré le 30 mai 2002, Monsieur BAHOURA qui estime que la pathologie dont il est atteint est imputable à un défaut du vaccin GenHevac B qui lui a été administré, a fait citer la société PASTEUR VACCINS aux droits de laquelle se trouve la société AVENTIS PASTEUR aujourd'hui dénommée SANOFI PASTEUR, en responsabilité et la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis en déclaration de jugement commun.

Par jugement du 1er décembre 2005, ce tribunal a sursis à statuer jusqu'à l'issue de la procédure en récusation alors pendante devant la Cour de Cassation.

Par arrêt du 4 janvier 2006, la Cour de Cassation a rejeté le pourvoi formé contre l'arrêt du 17 décembre 2004.

Dans ses dernières conclusions signifiées et déposées les 13 et 15 novembre 2006, Monsieur BAHOURA sollicite :

- que soit écarté des débats comme nul et de nul effet le rapport déposé par les professeurs LACERT et SEIZILLE de MAZANCOURT,

- que la société SANOFI PASTEUR soit déclarée entièrement responsable de la survenue de la pathologie neurologique à type inflammatoire multifocale du système nerveux central, dont il est atteint,

- que la société SANOFI PASTEUR soit condamnée à lui verser en réparation de son préjudice les sommes suivantes :

  * 6.100 euros au titre de l'incapacité temporaire totale,

  * 373.322,40 euros au titre de l'incapacité permanente partielle,

  * 76.300 euros au titre de la perte de chance d'avoir pu faire une autre carrière professionnelle,

  * 61.000 euros au titre du pretium doloris,

  * 7.650 euros au titre du préjudice esthétique,

  * 45.800 euros au titre du préjudice d'agrément,

  * 76.300 euros au titre du préjudice sexuel.

Monsieur BAHOURA sollicite en outre la condamnation de la société SANOFI PASTEUR à lui verser la somme de 15.000 euros en application des dispositions de l'article 700 du nouveau code de procédure civile.

- décrire la pathologie dont est atteint Monsieur BAHOURA, décrire, avec toute précision de date utile, son évolution et les traitements appliqués, préciser les rapports chronologiques de cette évolution et de l'administration du vaccin GenHevac B, en recherchant les modalités de cette administration,

- dire si cette pathologie est liée, par un rapport de causalité directe, à l'administration de ce produit, dans l'affirmative, de préciser le degré d'une telle causalité à savoir si elle a été exclusive ou adjointe à d'autres facteurs concomitants, si elle a été initiale ou additive à un état antérieur, si elle a été déterminante ou simplement génératrice d'une aggravation de risque, si elle était inévitable ou s'il était possible d'y remédier,

- décrire au regard des données acquises de la science, le processus normal ou habituel de prescription et d'administration d'un vaccin tel que le GenHevac B, les précautions nécessaires ou habituellement prises et comparer ledit processus à celui suivi s'agissant de Monsieur BAHOURA, si des différences sont constatées les caractériser,

- déterminer la durée de l'incapacité temporaire totale de travail et de l'incapacité permanente partielle dont Monsieur BAHOURA sera atteint,

- évaluer le pretium doloris, les préjudices esthétiques et d'agrément,

- donner son avis sur l'existence d'une incidence professionnelle.

Par ordonnance du 25 mai 2000, le juge chargé du contrôle des expertises a rejeté la demande de récusation du docteur GIRARD présentée par la société PASTEUR VACCINS.

Par ordonnance du 7 juin 2000, le même magistrat a enjoint à la société PASTEUR VACCINS de produire au docteur GIRARD divers documents que celui-ci avait demandés.

Par arrêt du 11 octobre 2000, la Cour d'Appel de Paris a confirmé l'ordonnance du 25 mai 2000.

Par arrêt du 5 décembre 2002, la Cour de Cassation a cassé cet arrêt.

Par arrêt du 17 décembre 2004, la Cour d'Appel de Paris statuant sur renvoi a rejeté la demande de récusation en déclarant celle-ci tardive pour avoir été présentée alors que la Société PASTEUR avait eu connaissance de la position du docteur GIRARD dans le cadre du pré-rapport déposé par celui-ci.

Cet arrêt a été frappé d'un pourvoi.

Parallèlement à la procédure de récusation, les opérations d'expertise se sont poursuivies et par ordonnance du 6 février 2001, le docteur GIRARD a été autorisé à déposer seul son rapport par le juge chargé du contrôle des expertises qui a constaté la carence et l'inertie des professeurs LACERT et SEIZILLE de MAZANCOURT dans la conduite de l'expertise.

COMPOSITION DU TRIBUNAL

Lors des débats et du délibéré

Président : Monsieur RUDLOFF, Vice-Président
Assesseur : Madame LACQUEMANT, Vice-Présidente
Assesseur : Madame POSTEL-VINAY, Juge

A assisté aux débats : Madame DUTHILLEUL, Greffier

DEBATS

L'affaire a été appelée à l'audience publique du 03 mai 2007, lors de laquelle les avocats ont été entendus en leurs conclusions et plaidoiries, puis elle a été mise en délibéré au 21 juin 2007, et le prononcé de la décision prorogé au 27 Septembre 2007.

JUGEMENT

Prononcé en audience publique, par jugement contradictoire et en premier ressort, par Monsieur RUDLOFF, Vice-Président, assisté de Madame DUTHILLEUL, Greffier.

FAITS, PROCÉDURE ET PRÉTENTIONS DES PARTIES

Monsieur BAHOURA s'est fait vacciner le 27 décembre 1995 contre l'hépatite B par une première injection du vaccin GenHevac B produit par la société PASTEUR VACCINS, la deuxième injection ayant été pratiquée le 31 juillet 1996.

Il a été hospitalisé à l'hôpital Léopold Bellan du 14 au 19 mars 1996 pour des céphalées associées à des vertiges.

Il a ensuite été hospitalisé dans le service neurologique de l'hôpital de la Salpétrière du 2 au 9 mai 1997 et le diagnostic de « maladie inflammatoire multifocale du système nerveux central » a été posé.

Il a ensuite été hospitalisé à plusieurs reprises à l'hôpital de la Salpétrière où il est régulièrement suivi.

Par ordonnance du 12 janvier 2000, le juge des référés de ce tribunal, saisi par Monsieur BAHOURA, a désigné un collège d'expert : le docteur GIRARD, pharmaco-épidémiologiste, le professeur SEIZILLE de MAZANCOURT, biologiste, et le professeur LACERT, neurologue avec pour mission de :

0142675037

Simmons & Simmons Avocats à la Cour Pièce N° 22 J 031

TRIBUNAL DE GRANDE INSTANCE de BOBIGNY

Extrait des minutes du Greffe du Tribunal de Grande Instance de BOBIGNY 93008

Dominique PAGANI - Florence MONTERET-AMAR SCP d'Avocats Pièce n° P 184

JUGEMENT CONTENTIEUX DU 27 SEPTEMBRE 2007

Chambre 1/Section 1
AFFAIRE 02/06590

Monsieur Mehdi BAHOURA
demeurant : 1 rue des Bruyères 93260 LES LILAS

représenté par Me Johanna GHOZLAN-ABOUCAYA,
avocat postulant au barreau de la SEINE SAINT DENIS, vestiaire : PB109,
et plaidant par Me Gisèle MOR,
avocat au barreau du VAL D'OISE

(bénéficie d'une aide juridictionnelle Totale numéro 2001/007436 du 15/10/2001 accordée par le bureau d'aide juridictionnelle de Bobigny)

DEMANDEUR

C)

La Société SANOFI PASTEUR MSD nouvelle dénomination de la société AVENTIS PASTEUR MSD elle-même venant aux droits de PASTEUR VACCINS
dont le siège social est situé : 8 rue Jonas Salk 69007 LYON prise en la personne de ses représentants légaux domiciliés en cette qualité audit siège

représentée et plaidant par Me Dominique PAGANI agissant pour le compte de la SCP Dominique PAGANI - Florence MONTERET AMAR,
avocats au barreau de PARIS, vestiaire : P 184

La CAISSE PRIMAIRE D'ASSURANCE MALADIE DE SEINE SAINT DENIS
dont le siège est situé : 195 avenue Paul Vaillant Couturier 93000 BOBIGNY, prise en la personne de son représentant légal domicilié es qualités audit siège

représentée et plaidant par la SELARL BOSSU & ASSOCIES agissant par Me Gérard BOSSU,
avocat au barreau de PARIS, vestiaire : R295

DÉFENDEURS

Attendu enfin que les documents médicaux personnels à Madame Zaquia KADDOUR démontrent uniquement une coïncidence chronologique entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la sclérose en plaques ;

Que cette seule coïncidence est insuffisante pour établir un lien de causalité entre la vaccination et l'apparition de la maladie ainsi que retenu par les experts ;

Attendu par conséquent que Madame Zaquia KADDOUR n'apporte pas la preuve lui incombant d'un lien de causalité certain et direct entre la vaccination contre l'hépatite B qu'elle a subie et la survenue de la sclérose en plaques dont elle est atteinte ;

Qu'il y a donc lieu de débouter Madame Zaquia KADDOUR et la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis de leurs demandes ;

Attendu que l'équité ne commande pas de faire application des dispositions de l'article 700 du Nouveau Code de Procédure Civile en la cause ;

Attendu que Madame Zaquia KADDOUR, qui a pris l'initiative de l'instance et qui succombe dans ses prétentions, doit être condamnée aux dépens, qui comprendront notamment ceux de l'instance en référé ;

PAR CES MOTIFS

LE TRIBUNAL, statuant en audience publique, par jugement contradictoire et en premier ressort ;

DÉCLARE recevable l'intervention volontaire à l'instance de la Société SANOFI PASTEUR MSD, venant aux droits de la Société AVENTIS PASTEUR MSD ;

DÉCLARE irrecevables les demandes formées par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis à l'encontre de l'assureur de la Société SANOFI PASTEUR MSD qui n'est pas partie à l'instance ;

DÉBOUTE chacune des parties de ses autres demandes ;

CONDAMNE Madame Zaquia KADDOUR aux dépens, qui comprendront notamment ceux de l'instance en référé.

Prononcé à l'audience publique de la 1ère chambre civile / 1ère section le 29 novembre 2007, par Monsieur RUDLOFF, Vice-Président, assisté de Madame DUTHILLEUL, Greffier, lesquels ont signé la minute du présent jugement.

LE GREFFIER, *LE PRÉSIDENT,*

Martine DUTHILLEUL *Christian RUDLOFF*

REPUBLIQUE FRANÇAISE AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS
En conséquence, la République Française ordonne à tous Huissiers de Justice sur ce requis de mettre la présente décision à exécution, aux Procureurs Généraux et aux Procureurs de la République près les Tribunaux de Grande Instance d'y tenir la main. A tous Commandants et Officiers de la Force Publique de prêter main forte lorsqu'ils en seront légalement requis.
LE GREFFIER EN CHEF
14 DEC. 2007

Que cette étude a donné lieu le 9 novembre 2004, à la demande du ministre de la Santé, à une audition publique de nombreux experts nationaux et internationaux qui ont conclu à l'absence de caractère probant de celle-ci et ont confirmé les conclusions de la Conférence de consensus des 10 et 11 septembre 2003 ;

Qu'enfin les données technico-réglementaires invoquées par Madame Zaquia KADDOUR n'établissent nullement un lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques ;

Attendu que Madame Zaquia KADDOUR est mal fondée à reprocher aux experts de ne pas avoir répondu à la question du processus de vaccination ;

Qu'en effet, les experts ont expressément répondu à cette question en concluant que le processus normal ou habituel des prescriptions et d'administration du GENHEVAC B chez Madame Zaquia KADDOUR a été conforme aux règles en vigueur ;

Que les précautions nécessaires avant cette vaccination ont été prises chez Madame Zaquia KADDOUR ;

Que les mesures de prévention édictées à l'encontre de la vaccination contre l'hépatite B n'étaient pas encore en vigueur à la date où Madame Zaquia KADDOUR a reçu le vaccin ;

Que même si ces mesures avaient été appliquées dans le cas de Madame Zaquia KADDOUR, aucun élément n'aurait permis de dispenser celle-ci de la vaccination, l'épisode de paresthésies qu'elle avait présenté n'ayant pas été étiqueté sur le plan diagnostic ;

Attendu que Madame Zaquia KADDOUR est mal fondée à invoquer en la cause, sans qu'il soit nécessaire de suivre le détail de son argumentation, tant les statistiques de la CNAM démontrant une augmentation des cas de sclérose en plaques pris en charge par cet organisme que le nombre de notifications d'effets indésirables reçus par les laboratoires pharmaceutiques produisant les vaccins contre l'hépatite B, les modifications du RCP et de la notice concernant le vaccin GENHEVAC B, l'abandon de la politique de vaccination en milieu scolaire intervenu en octobre 1998 et la décision de la Direction Générale de la Santé d'indemniser certaines victimes sur le fondement de l'article 311-9 du Code de la Santé Publique ;

Qu'en effet ces éléments n'établissent nullement l'existence d'un lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la sclérose en plaques et démontrent uniquement pour la plupart d'entre eux la prise en compte par les pouvoirs publics et les autorités sanitaires des inquiétudes et des questions qui ont pu légitimement se poser lorsque des cas de sclérose en plaques ont été déclarés à la suite d'une vaccination, sans que les études médicales qui ont suivies confirment ces craintes ;

Que les indications portées sur les RCP et les notices du vaccin GENHEVAC B quant à l'existence de cas de sclérose en plaques survenus à la suite d'une vaccination participent du devoir d'information incombant au laboratoire et n'impliquent nullement une reconnaissance de l'imputabilité de la maladie au vaccin ;

Attendu que le Professeur MALICIER est chef du service de l'accueil des urgences médicales de l'hôpital Edouard Herriot à Lyon, expert judiciaire ;

Que le docteur Bernard GUEGUEN est neurologue, spécialiste de la sclérose en plaques, chef du service de neurophysiologie clinique de l'hôpital Sainte-Anne à Paris, expert judiciaire ;

Que ces experts avaient, en raison de leur spécialité, compétence pour remplir la mission d'expertise qui leur a été confiée dont l'objet était de déterminer l'origine de la sclérose en plaques présentée par Madame Zaquia KADDOUR à la suite de sa vaccination contre l'hépatite B ;

Qu'aucun élément du dossier ne permet de mettre en doute leur compétence en cette matière, leurs conclusions étant d'ailleurs conformes au dernier état des données acquises de la science sur les liens pouvant exister entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une sclérose en plaques ;

Attendu que Madame Zaquia KADDOUR est mal fondée à reprocher aux experts désignés de ne pas lui avoir déclaré leurs éventuels liens avec l'industrie pharmaceutique dès lors que celle-ci ne démontre pas la réalité de tels liens ;

Attendu que Madame Zaquia KADDOUR est mal fondée à reprocher aux experts de n'avoir que partiellement rendu compte des données épidémiologiques et d'avoir ignoré les données technico-réglementaires ;

Qu'en effet, les experts ont fondé leurs conclusions sur une bibliographie de 46 documents de la littérature médicale internationale comprenant notamment des études épidémiologiques, des thèses, des articles médicaux, des avis des autorités sanitaires et de la communauté scientifique ;

Que si cette bibliographie n'est pas exhaustive, celle-ci permet toutefois de faire une exacte appréciation des données acquises de la science à la date de réalisation de la mesure d'expertise sur la question du lien de causalité pouvant exister entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la sclérose en plaques ;

Qu'il convient de souligner sur ce point qu'il résulte de l'ensemble de la littérature médicale et des études épidémiologiques publiées à ce jour, à l'exception de l'étude Hernan et Coll publiée le 14 septembre 2004 dans la revue Neurology, du communiqué de l'AFFSAPS du 14 novembre 2002, du communiqué des membres de l'Académie de Médecine du 16 décembre 2002, de la Conférence de consensus des 10 et 11 septembre 2003, de l'avis du comité consultatif sur la sécurité des vaccins de l'Organisation Mondiale de la Santé du 14 septembre 2004 et des procès-verbaux de la commission nationale de pharmacovigilance qu'il ne peut être mis en évidence aucun lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques ;

Que l'étude Heman et Coll publiée le 14 septembre 2004 qui met en évidence une élévation du risque de 3 est à ce jour isolée ;

Que cette étude a été analysée par l'AFSSAPS qui a conclu que celle-ci n'est pas probante dans la mesure où, si la méthode adoptée est correcte, elle a été réalisée à partir d'un nombre de cas trop faible (163 cas pour 1604 cas / témoins) ;

- Attendu que Madame Zaquia KADDOUR critique ces conclusions en soutenant essentiellement que le début de sa maladie doit être fixé en septembre 1996, deux mois après la deuxième injection du vaccin, et non en mai 1997 ainsi que retenu par les experts ;

Que la démarche des experts consistant à retenir des manifestations anciennes, rapportées de mémoire sans aucune description de la nature des troubles, pour exclure des manifestations plus récentes, parfaitement décrites et compatibles avec une poussée de la maladie, est pour le moins dénuée de logique et de rigueur scientifique ;

Que les experts n'ont aucune compétence particulière en matière de pharmacovigilance ou de pharmaco-épidémiologie ;

Qu'ils n'ont pas déclaré aux parties leurs éventuels liens avec l'industrie pharmaceutique ;

Qu'ils n'ont que partiellement rendu compte des données épidémiologiques et ont ignoré les données technico-réglementaire ;

Qu'ils n'ont pas répondu à la question du processus de vaccination ;

Mais attendu que les experts avaient l'obligation de mentionner dans leur rapport, au titre des antécédents médicaux de Madame Zaquia KADDOUR, les paresthésies à la flexion de la nuque que celle-ci a indiqué avoir ressenties pendant une journée en 1992 ;

Que les experts n'ont d'ailleurs tiré aucune conséquence de cet épisode de paresthésies rachidiennes et ont simplement indiqué que celui-ci, qui n'avait pas donné lieu à consultation et qui n'était pas étiqueté sur le plan diagnostique, ne pouvait constituer une contre-indication à la vaccination pratiquée, ce qu'aucune des parties ne conteste ;

Attendu que les experts ont indiqué dans leur rapport que Madame Zaquia KADDOUR avait présenté en septembre 1996, trois mois après la deuxième injection, une hypoesthésie de la joue droite qui a disparu au bout de deux mois après traitement symptomatique ;

Qu'ils ont précisé que l'examen neurologique et le scanner cérébral alors pratiqués n'avaient révélé aucune anomalie ;

Que dès lors les experts ont légitimement fixé l'apparition de la sclérose en plaques dont Madame Zaquia KADDOUR est atteinte en mai 1997, date à laquelle celle-ci a présenté les premiers signes réellement évocateurs de cette maladie dont le diagnostic a été confirmé par IRM cérébrale pratiquée le 7 juin 1997 et examen du liquide céphalo-rachidien effectué en septembre 1997 ;

Qu'en outre, la discussion de Madame Zaquia KADDOUR sur la date d'apparition de la sclérose en plaques dont elle est atteinte s'avère dépourvue de tout intérêt dès lors que la seule coïncidence entre les vaccinations pratiquées et l'apparition de sa maladie est insuffisante pour démontrer l'existence d'un lien de causalité entre ces vaccinations et cette maladie ;

Attendu que les experts ont conclu aux termes de leur rapport que Madame Zaquia KADDOUR est atteinte d'une authentique maladie démyélinisante de type sclérose en plaques, apparue en mai 1997, marquée par des poussées de paresthésies et d'engourdissement de la joue droite d'abord, puis du corps, puis des extrémités des mains et des membres inférieurs, notamment du côté gauche ;

Que ces manifestations de la maladie sont apparues six à sept mois après l'administration de la troisième injection de vaccin GENHEVAC B ;

Que les injections de ce vaccin ont été effectuées de façon conforme à la réglementation et à l'état de la science médicale ;

Que l'état des connaissances actuelles concernant les relations possibles entre la vaccination contre l'hépatite et la sclérose en plaques, notamment en ce qui concerne les études épidémiologiques et les données issues directement du cas individuel de Madame Zaquia KADDOUR, ne permet pas de retenir une relation de cause à effet directe liée à l'administration du produit ;

Qu'on ne peut cependant exclure que ce lien n'existe pas ;

Qu'on ne peut non plus exclure que la vaccination ait exacerbé une affection sous-jacente qui existait à l'état quiescent et que rien ne pouvait faire suspecter au vu des antécédents de Madame Zaquia KADDOUR, aussi bien ses antécédents personnels que familiaux ;

Que Madame Zaquia KADDOUR n'avait de plus jamais prêté une attention particulière à cet épisode de paresthésies rachidiennes survenu en 1992 ;

Que si lien il y a, ce lien est indirect et a seulement été générateur d'une aggravation d'un état préexistant quiescent qui ne pouvait être ni prévu, ni prévenu ;

Que le processus normal ou habituel des prescriptions et d'administration du GENHEVAC B chez Madame Zaquia KADDOUR a été conforme aux règles en vigueur ;

Que les précautions nécessaires avant cette vaccination ont été prises chez Madame Zaquia KADDOUR ;

Que les mesures de prévention édictées à l'encontre de la vaccination contre l'hépatite B n'étaient pas encore en vigueur à la date où Madame Zaquia KADDOUR a reçu le vaccin ;

Que de plus, quant bien même ces mesures auraient été appliquées dans le cas de Madame Zaquia KADDOUR, aucun élément n'aurait permis de la dispenser de la vaccination, l'épisode de paresthésies qu'elle avait présenté n'ayant pas été étiqueté sur le plan diagnostique ;

Aux termes de ses dernières écritures signifiées et déposées le 23 janvier 2007, la Société SANOFI PASTEUR MSD, qui a déclaré venir aux droits de la Société AVENTIS PASTEUR MSD, a conclu au débouté de ces demandes en contestant tant une quelconque défectuosité du vaccin GENHEVAC B qu'elle produit que l'existence de tout lien de causalité entre les injections de ce vaccin et la sclérose en plaques dont Madame Zaquia KADDOUR est atteinte.

Elle a sollicité reconventionnellement la condamnation de Madame Zaquia KADDOUR à lui payer la somme de 3.000 euros sur le fondement de l'article 700 du Nouveau Code de Procédure Civile.

Pour satisfaire aux exigences de l'article 455 du Nouveau Code de Procédure Civile, il est référé aux dernières écritures des parties ci-dessus rappelées pour un plus ample exposé de leurs prétentions et de leurs moyens.

L'ordonnance de clôture a été rendue en définitive le 27 mars 2007.

MOTIFS DE LA DÉCISION

Attendu qu'il y a lieu de déclarer irrecevable les demandes formées par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis à l'encontre de l'assureur de la Société AVENTIS PASTEUR MSD qui n'a pas été assigné à cette instance ;

Attendu qu'il convient de déclarer recevable l'intervention volontaire de la Société SANOFI PASTEUR MSD, venant aux droits de la Société AVENTIS PASTEUR MSD, qui est régulière en la forme ;

Attendu que Madame Zaquia KADDOUR fonde son action sur les articles 1147 et 1382 du Code Civil, tels qu'interprétés à la lumière des dispositions de la directive CEE n° 85-374 du 25 juillet 1985 ;

Attendu que sur le fondement de ces dispositions, la responsabilité du fabricant d'un produit de santé est soumise à la condition que le demandeur prouve, outre le dommage, le défaut du produit et le lien de causalité entre le défaut et le dommage ;

Attendu que les articles 1147 et 1382 du Code Civil ne fixent aucun ordre pour l'examen des éléments constitutifs de la responsabilité qu'ils édictent ;

Que dans la mesure où la Société SANOFI PASTEUR MSD conteste tout lien de causalité entre le vaccin qu'elle produit et la sclérose en plaques dont Madame Zaquia KADDOUR est atteinte, la question de l'existence d'un tel lien sera examinée avant celle de la réalité du défaut du vaccin allégué ;

- de condamner la Société AVENTIS PASTEUR MSD à réparer son entier préjudice,

- avant dire droit sur l'évaluation de son préjudice, d'ordonner une nouvelle mesure d'expertise,

- de condamner la Société AVENTIS PASTEUR MSD à lui payer une indemnité provisionnelle de 20.000 euros.

- subsidiairement de juger qu'en se faisant injecter le vaccin GENHEVAC B, elle a perdu une chance de ne pas développer une sclérose en plaques,

- de dire que la perte de chance d'éviter le dommage est entière et de condamner la Société AVENTIS PASTEUR MSD à réparer son entier préjudice,

- de condamner la Société AVENTIS PASTEUR MSD à lui payer la somme de 12.000 euros sur le fondement de l'article 700 du Nouveau Code de Procédure Civile

- et d'ordonner l'exécution provisoire du jugement à intervenir.

Elle fait principalement valoir à l'appui de ses prétentions que la sclérose en plaques dont elle est atteinte est imputable aux injections de vaccin GENHEVAC B pratiquées pour la vacciner contre l'hépatite B.

Aux termes de ses dernières écritures signifiées et déposées les 5 et 10 mai 2006, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis a demandé :

- de débouter Madame Zaquia KADDOUR de sa demande de provision sauf à l'imputer sur son préjudice à caractère strictement personnel,

- de lui donner acte de ce qu'elle s'en rapporte à justice sur la demande d'expertise formée par cette dernière,

- de condamner solidairement la Société AVENTIS PASTEUR MSD et son assureur à lui payer :

* la somme de 9.054,58 euros en remboursement de sa créance, toutes réserves étant faites pour les prestations non connues à ce jour et pour celles qui pourraient être versées ultérieurement, avec intérêts au taux légal à compter de la demande

* et celle de 1.000 euros par application de l'article 700 du Nouveau Code de Procédure Civile.

- et d'ordonner l'exécution provisoire de la décision à intervenir.

FAITS, PROCÉDURE ET PRÉTENTIONS DES PARTIES

Madame Zaquia KADDOUR s'est fait vacciner contre l'hépatite B par trois injections du vaccin GENHEVAC B produit par la Société PASTEUR VACCINS, aux droits de laquelle se trouve la Société AVENTIS PASTEUR MSD, pratiquées les 9 mai, 11 juin et 5 novembre 1996.

En septembre 1996, Madame Zaquia KADDOUR a présenté une hypoesthésie de la joue droite qui a persisté pendant environ deux mois et qui a disparu après traitement symptomatique.

En mai 1997, Madame Zaquia KADDOUR a présenté des fourmillements (paresthésies) de tout le corps, prédominant au niveau des mains et des membres inférieurs.

Une IRM cérébrale pratiquée le 7 juin 1997 a révélé des hypersignaux diffus de la substance blanche au niveau de la fosse postérieure (cervelet), des centres ovales et des hémisphères cérébraux évoquant une atteinte démyélinisante de type sclérose en plaques.

Un examen du liquide céphalo-rachidien effectué en septembre 1997 au cours d'une brève hospitalisation de Madame Zaquia KADDOUR a confirmé le diagnostic d'une sclérose en plaques.

Madame Zaquia KADDOUR a présenté par la suite différentes poussées qui ont été soignées par des traitements adaptés et qui ont confirmé le diagnostic d'une sclérose en plaques évoluant par poussées.

Par ordonnance rendue le 11 octobre 2000, le Président de ce Tribunal a ordonné une expertise médicale confiée au Professeur MALICIER et au Docteur Bernard GUEGUEN.

Les experts ont réalisé leur mission et déposé leur rapport le 8 février 2001.

Par actes délivrés les 8 juillet et 13 septembre 2004, Madame Zaquia KADDOUR, qui estime que la sclérose en plaques dont elle est atteinte est imputable aux injections du vaccin GENHEVAC B qui lui ont été administrées, a assigné la Société AVENTIS PASTEUR MSD en responsabilité et la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis en déclaration de jugement commun.

Aux termes de ses dernières écritures signifiées et déposées les 5 et 8 janvier 2007, Madame Zaquia KADDOUR a demandé :

- de déclarer la Société AVENTIS PASTEUR MSD entièrement responsable de la survenue de la sclérose en plaques dont elle est atteinte sur le fondement des articles 1147 et 1382 du Code Civil et des dispositions de la directive européenne du 25 juillet 1985 sur la responsabilité du fait des produits,

②

La Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Seine Saint Denis, organisme de sécurité sociale,
dont le siège social est situé : 195 Avenue Paul Vaillant Couturier 93014 BOBIGNY CEDEX, prise en la personne de son représentant légal domicilié es qualités audit siège

représentée et plaidant par Me Gérard BOSSU,
avocat au barreau de PARIS, vestiaire : R.295

DÉFENDERESSES

COMPOSITION DU TRIBUNAL

Lors du délibéré :

Président : Monsieur RUDLOFF, Vice-Président
Assesseur : Madame LACQUEMANT, Vice-Présidente
Assesseur : Madame POSTEL-VINAY, Juge

Lors des débats :

Président : Monsieur RUDLOFF, Vice-Président
Assesseur : Madame POSTEL-VINAY, Juge
siégeant en qualité de juges rapporteurs, assistés de Madame DUTHILLEUL, Greffier, ont entendu les plaidoiries dans les conditions fixées par l'article 786 du Nouveau Code de Procédure Civile et en ont rendu compte au Tribunal dans son délibéré.

DÉBATS

Audience publique du 21 Juin 2007.

L'affaire a été mise en délibéré au 27 septembre 2007, et le prononcé de la décision prorogé au 25 octobre 2007 puis au 29 novembre 2007.

JUGEMENT

Prononcé en audience publique, par jugement contradictoire et en premier ressort, par Monsieur RUDLOFF, Vice-Président, assisté de Madame DUTHILLEUL, Greffier.

0142675037

Dominique PAGANI - Florence MONTERET-AMAR
SCP d'Avocats
Pièce n°
P 184

TRIBUNAL DE GRANDE INSTANCE de BOBIGNY

Extrait des minutes du Greffe du Tribunal de Grande Instance de BOBIGNY 93008

JUGEMENT CONTENTIEUX DU 29 NOVEMBRE 2007

1ère Chambre / Section 1
AFFAIRE N° RG : 04/11279

Simmons & Simmons
Pièce
N° 21
J 031
Avocats à la Cour

Madame Zaquia KADDOUR
demeurant : 2 rue Auguste Polissard 93140 BONDY

représentée par la SCP CROSNIER DETTON TAMET GUIBLAIS,
avocats postulants au barreau de SEINE SAINT DENIS, vestiaire : PB 39,
et plaidant par la SELARL Cabinet MOR,
avocats au barreau du VAL D'OISE,

DEMANDERESSE

C)

①
La Société SANOFI PASTEUR MSD, venant aux droits de la Société AVENTIS PASTEUR MSD, venant elle-même aux droits de la Société PASTEUR VACCINS dont le siège social est situé : 8 rue Jonas Salk 69007 LYON, prise en la personne de ses représentants légaux domiciliés en cette qualité audit siège

représentée et plaidant par la SCP Dominique PAGANI - Florence MONTERET-AMAR,
avocats au barreau de PARIS, vestiaire : P 184

Et les décisions intervenues au titre de la législation professionnelle relatives aux accidents du travail ou de la législation sur la vaccination obligatoire n'ont pas tranché directement la question de la responsabilité de l'un ou l'autre des producteurs du vaccin contre l'hépatite.

Dans ces conditions, il ne sera pas fait droit à la demande d'expertise.

La requérante est condamnée aux dépens de cette instance.

En raison de sa situation économique, il ne sera pas fait application des dispositions de l'article du code de procédure civile.

PAR CES MOTIFS

Statuant publiquement, par ordonnance contradictoire et en premier ressort,

Vu l'article 145 du code de procédure civile,

Disons n'y avoir lieu à référé sur la demande d'expertise de Madame Jeannine VERRECCHIA,

Condamnons Madame Jeannine VERRECCHIA aux dépens,

Disons n'y avoir lieu à application des dispositions de l'article du code de procédure civile.

FAIT à BOBIGNY le 08 décembre 2010.

Le Greffier **Le Juge des référés**

peut légitimement s'attendre et d'un lien de causalité entre le défaut et le dommage, et cette preuve se fait par tous moyens, y compris par présomptions pourvu qu'elles soient graves, précises et concordantes.

Le défaut d'un produit ou l'imputabilité d'un dommage à un produit déterminé ne sauraient simplement se déduire de l'absence de certitude scientifique sur l'innocuité de celui-ci.

La requérante a produit à l'audience son carnet de santé dont il ressort qu'elle a été vaccinée contre l'hépatite B avec le vaccin dénommé ENGERIX B 20 produit par la S.A.S. LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE et que trois injections lui ont été administrées les 14 mars 2008, 2 mai 2008 et 12 septembre 2008.

Le compte-rendu d'hospitalisation rédigé le 25 juin 2001 par le Docteur CHINARDET fait état "il y a deux ans [d'une] hospitalisation pour un déficit bilatéral des jambes sans précision" et conclut à une pathologie multi-loculaire inflammatoire pouvant être compatible avec une sclérose en plaques ou un lupus érythémateux.

Madame VERRECCHIA a présenté par la suite différentes poussées qui ont confirmé le diagnostic d'une sclérose en plaques évoluant par poussées.

Certes, les premiers symptômes de cette maladie sont donc apparus quelques mois après la dernière injection de rappel du vaccin ENGERIX B 20, mais l'ensemble des données médicales actuelles montrent que l'étiologie de la slérose en plaques est inconnue.

La seule coïncidence chronologique a été jugée insuffisante par nombre de décision de juges du fond pour faire preuve d'un lien de causalité entre la vaccination et l'apparition d'une sclérose en plaques, car il faudrait que toute autre cause puisse être exclue, ce qui ne saurait être le cas puisque précisément l'origine de cette affection est inconnue.

Les études MIKAELOFF, PAYNE, PIAGGIO, DE STEPHANO, OFFIT et HACKETT, CONFRAVEUX et ACHERIO, versées aux débats, ne permettent pas de conclure de façon significative à la responsabilité du vaccin contre l'hépatite B dans la survenue de cette affection.

Le compte rendu de la réunion de la Commission nationale de pharmacovigilance de l'AFSSAPS du 29 janvier 2008 conclut à ce que l'ensemble des notifications spontanées et les données pharmaco-épidémiologiques collectées depuis plus de treize années n'ont pas permis de démontrer l'existence d'une association entre les atteintes démyélinisantes centrales et phériphériques, la sclérose latérale amyotrophique, les maladies auto-immunes et les atteintes hématologiques survenues au décours d'une vaccination contre l'hépatite B et cette vaccination.

Un effet indésirable rapporté dans la monographie du vaccin litigieux figurant dans le dictionnaire VIDAL n'implique pas une reconnaissance de l'imputabilité de cette affection à ce produit.

l'année 1999), et aucun antécédent de maladie neurologique ou de sclérose en plaques n'est à déplorer dans sa famille,
- dès 1994, l'édition de l'article consacré par le dictionnaire VIDAL à ce produit mentionnait au rang des effets indésirables la survenue d'une sclérose en plaques,
- la campagne de vaccination a été suspendue dans les écoles,
- des personnes ont été indemnisées en application de l'article L 311-4 du code de la santé publique pour dommages causés par une vaccination obligatoire s'agissant d'affections démyélinisantes secondaires à une vaccination contre l'hépatite B,
- la sécurité sociale a reconnu la nature d'accidents du travail à l'apparition de cette affection consécutive à la vaccination anti-hépatite B obligatoire dans certaines professions.

Elle estime que, en tout état de cause, le vaccin litigieux ne lui offrait pas toute la sécurité qu'elle était en droit d'attendre.

La S.A.S. LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE soutient que tel n'est pas le cas dès lors que :
- les documents produits ne permettent pas d'établir que Madame VERRECCHIA a été vaccinée au moyen du vaccin ENGERIX B, l'extrait de vaccination communiqué étant anonyme,
- aucune de ces pièces ne fait un rapprochement entre sa vaccination contre l'hépatite B et l'apparition de ses troubles,
- les dernières données scientifiques confirment l'absence de lien causal entre ce type de vaccination et la survenue d'une sclérose en plaques, affection d'étiologie inconnue,
- les autorités sanitaires nationales et internationales se prononcent en faveur de ce type de vaccination,
- plusieurs mois se sont écoulés entre la dernière injection du vaccin litigieux et l'apparition de ses symptômes, et, à supposer une coïncidence chronologique, celle-ci ne serait pas pour autant significative d'un lien de causalité,
- l'étiologie de cette affection étant d'origine inconnue et des études scientifiques ayant mis en avant un certain nombre de facteurs pouvant être à son origine (virus et bactéries courants), l'argument de l'absence d'antécédents ou de facteurs de risques ne saurait prospérer,
- un effet indésirable rapporté dans la monographie du vaccin litigieux figurant dans le dictionnaire VIDAL n'implique pas une reconnaissance de l'imputabilité de cette affection à ce produit,
- les décisions intervenues au titre de la législation professionnelle relatives aux accidents du travail ou de la législation sur la vaccination obligatoire ne sont pas transposables, ce, d'autant qu'elles n'ont pas été prises au terme de procédures non contradictoires à l'égard des producteurs de vaccins contre l'hépatite B,
- aucune des dernières décisions de la Cour de Cassation ne revient sur les conditions légales de la responsabilité d'un producteur d'un produit de santé.

La responsabilité du producteur en application des articles 1147 et 1382 du code civil est soumise à la condition de la preuve d'un dommage, du caractère défectueux d'un produit qui n'offre pas la sécurité à laquelle l'on

La requérante réplique que ces prescriptions triennale et décennale ne s'appliquent pas dès lors que :
- les produits concernés ont été mis en circulation avant l'entrée en vigueur des articles 1386-16 et 1386-17 du code civil,
- si le droit commun de la responsabilité applicable en l'espèce doit s'apprécier à la lumière de cette directive, l'article 1386-18, transcription de son article 13, stipule que les dispositions du titre consacré à la responsabilité du fait des produits défectueux correspondant à la transposition de cette directive ne portent pas atteinte aux droits dont la victime d'un dommage peut se prévaloir au titre droit de la responsabilité contractuelle ou extra-contractuelle de droit commun ou au titre d'un régime spécial de responsabilité,
- ce point de droit a été tranché par la Cour de Cassation qui estime que, dès lors qu'il s'agit d'un délai de prescription, il n'y a pas lieu à interprétation du droit national à la lumière de la directive.

En l'espèce, la mise en circulation du vaccin ENGERIX B 20 est nécessairement antérieure à la première injection administrée à la requérante qui remonte au 14 mars 1998.

Et il n'apparaît pas de manière évidente que, avant le 25 juin 2001, il ait été posé formellement le diagnostic d'une sclérose en plaques. En effet, le compte-rendu d'hospitalisation rédigé ce jour par le Docteur CHINARDET fait état "il y a deux ans [d'une] hospitalisation pour un déficit bilatéral des jambes sans précision" et conclut à une pathologie multi-loculaire inflammatoire pouvant être compatible avec une sclérose en plaques ou un lupus érythémateux.

Dans ces conditions, sans qu'il y ait lieu de prendre parti sur la nature de la responsabilité envisageable (contractuelle, à supposer qu'un rapport contractuel puisse être retenu dans les relations entre un producteur de vaccin et un patient, ou bien délictuelle), il suffit de constater que, en application de l'article 1386-18 du code civil, le droit national plus favorable s'applique et qu'il ne peut être soutenu qu'une éventuelle action en responsabilité de droit commun mise en oeuvre par la requérante devant le juge du fond serait nécessairement déclarée irrecevable, la prescription quinquennale nouvellement prévue par l'article 2224 du code civil n'ayant commencé à courir qu'à compter de l'entrée en vigueur de la loi du 17 juin 2008 et la prescription décennale de l'action en responsabilité délictuelle n'étant pas même acquise.

Sur la pertinence des investigations

Madame VERRECCHIA soutient qu'elle justifie d'un motif légitime au sens de l'article 145 du code précité de voir ordonner la mesure qu'elle sollicite dès lors que le lien de causalité entre l'injection d'un vaccin et la survenance du dommage peut résulter de présomptions pourvu qu'elles soient graves précises et concordantes, ainsi que le retient la Cour de Cassation dans une nouvelle jurisprudence, et que, en l'espèce :
- il existe une proximité entre la date de la dernière injonction (12 septembre 1998) et les premiers symptômes de la maladie (dans les premiers mois de

Sur le fondement de la demande d'expertise

La S.A.S. LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE a demandé le rejet des prétentions de la requérante en soutenant qu'elle ne les a pas motivées en droit puisque l'article 1147 du code civil qu'elle vise n'est pas de nature à fonder une demande d'expertise et que, de surcroît, il n'est aucunement applicable dans les relations entre un laboratoire et le public.

Madame Jeannine VERRECCHIA lui oppose que la plupart des décisions des juges du fond en matière de responsabilité de fabricants de produits pharmaceutiques sont rendues au visa de cet article.

Mais, en l'espèce, il s'agit non pas d'un procès au fond mais d'une demande d'expertise dans la perspective éventuelle d'un procès au fond ; celle-ci est clairement énoncée et le juge se doit de trancher le litige conformément aux règles de droit qui lui sont applicables, ce qui renvoie ici aux règles portées par l'article 145 du code de procédure civile. Il ne peut donc être soutenu que la présente demande est dénuée de tout fondement juridique.

Sur le motif légitime

Aux termes des dispositions de l'article 145 du code de procédure civile, il peut être ordonné en référé toute mesure d'instruction légalement admissible, s'il existe un motif légitime de conserver ou d'établir avant tout procès la preuve de faits dont pourrait dépendre la solution d'un litige.

Il suffit ainsi qu'un procès futur soit possible, qu'il ait un objet et un fondement suffisamment déterminé et que sa solution puisse dépendre de la mesure d'instruction sollicitée.

Le motif légitime de nature à fonder une mesure d'instruction s'apprécie en fonction de la pertinence des investigations sollicitées et de leur utilité pour fonder l'action envisagée. Il faut aussi que la recevabilité de l'action envisagée ne soit pas a priori rendue problématique par une prescription dont l'évidence s'imposerait.

Sur la prescription de l'action et l'expiration du délai au cours duquel la responsabilité du producteur peut être mise en cause

La S.A.S. LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE soutient que ce motif légitime fait ici défaut, l'action au fond que pourrait diligenter la requérante étant irrecevable dès lors que la directive (CE) n° 85/374 du 25 juillet 1985 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux, transposée en droit français par la loi du 19 mai 1998 sous les articles1 386-1 et suivants applicables aux produits mis en circulation après le 21 mai 1998, prévoit :
- en son article 10, que l'action en réparation se prescrit dans un délai de trois ans à compter de la date à laquelle le plaignant a eu ou aurait dû avoir connaissance du dommage, du défaut et de l'identité du producteur,
- et, en son article 11, que les droits conférés à la victime s'éteignent à l'expiration d'un délai de dix ans à compter de laquelle le producteur a mis en circulation le produit même qui a causé le dommage, à moins que durant cette période la victime n'ait engagé une procédure à son encontre.

EXPOSE DU LITIGE

Madame Jeannine VERRECCHIA a attrait devant le juge de ce siège le laboratoire GLAXOSMITHKLINE aux fins de voir ordonner une mesure d'expertise médicale aux frais de ce défendeur et de le voir condamner à lui payer une provision de 20 000 euros sur la réparation de son préjudice corporel et 1 500 euros pour ses frais irrépétibles, dépens en sus. Elle vise l'article 1147 du code civil.

Elle expose qu'elle a été vaccinée contre l'hépatite B avec le vaccin dénommé ENGERIX B 20 produit par ce laboratoire et que trois injections lui ont été administrées les 14 mars 2008, 2 mai 2008 et 12 septembre 2008, que dès les premiers mois de l'année 2009 elle a ressenti les premiers troubles de ce qui s'est révélé être une sclérose en plaques, que cette affection neurologique évolue par épisodes imprévisibles dans leur fréquence et leur durée (elle a subi deux de ces épisodes en 2001 et 2003), qu'elle s'est trouvée dans l'incapacité de travailler et qu'elle a dû solliciter un relogement dans un appartement de rez-de-chaussée, et qu'il lui est reconnu le statut de travailleur handicapé.

Elle soutient que cette affection est imputable au dit vaccin.

L'audience s'est tenue le 10 novembre 2010. La requérante a maintenu ses demandes.

La S.A.S. LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE a demandé le rejet de ces prétentions en soutenant, d'une part, que la requérante ne les a pas motivées en droit, l'article 1147 relatif à la relation contractuelle étant inapplicable dans les relations entre un laboratoire et un patient, et, d'autre part, que celle-ci ne justifie pas d'un motif légitime au sens de l'article 145 du code de procédure civile, ses chances de succès au fond étant manifestement nulles.

Subsidiairement, le défendeur forme protestations et réserves à l'encontre de ces demandes et sollicite la désignation d'un collège expertal composé d'un médecin légiste, d'un neurologue et d'un médecin spécialisé en médecine interne (immunologue).

Il demande, en tout état de cause, le rejet de la demande de provision de la requérante et sa condamnation à lui verser une somme de 800 euros pour ses frais irrépétibles, dépens en sus.

Le prononcé a été fixé au 8 décembre 2010.

MOTIFS DE LA DECISION

En application des dispositions de l'article 145 du code de procédure civile, il peut être ordonné en référé toute mesure d'instruction légalement admissible, s'il existe un motif légitime de conserver ou d'établir avant tout procès la preuve de faits dont pourrait dépendre la solution d'un litige.

Simmons & Simmons
Pièce
N° 10
J 031
Avocats à la Cour

TRIBUNAL DE GRANDE INSTANCE DE BOBIGNY

Chambre 1/Section 5
N° du dossier : 10/01334

ORDONNANCE DE RÉFÉRÉ DU 08 DECEMBRE 2010

A l'audience publique des référés tenue le huit décembre deux mil dix,

Nous, Madame Florence GERY, Vice-Président, au Tribunal de Grande Instance de BOBIGNY, statuant en matière de référés, assistée de Mademoiselle Lina MORIN, greffier,

Après avoir entendu les parties à notre audience du 10 Novembre 2010, avons mis l'affaire en délibéré et avons rendu la décision dont la teneur suit :

ENTRE :

Madame Jeannine VERRECCHIA
demeurant 27 rue Roger Petieu - 93700 DRANCY

(bénéficie d'une aide juridictionnelle Totale numéro 2010/004660 du 21/04/2010 accordée par le bureau d'aide juridictionnelle de Bobigny) représentée par Me Ginette VALADE SIDOROWICZ, avocat au barreau de BOBIGNY, vestiaire : PB.111

ET :

Société LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
SAS dont le siège social est sis 100 route de Versailles - 78160 MARLY LE ROI, prise en la personne de ses représentants légaux domiciliés en cette qualité audit siège

représentée par le Partnership SIMMONS & SIMMONS, avocats au barreau de PARIS, vestiaire : J031 (Maître Jacques-Antoine ROBERT)

Le défaut de sécurité objective du produit n'est donc pas établi par les consorts A., or, la seule implication du produit dans la réalisation du dommage ne suffit pas à mettre en jeu la responsabilité du producteur.

Il convient donc d'infirmer le jugement rendu par le tribunal de grande instance de Nanterre qui a retenu la responsabilité de la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD.

- Sur la demande d'expertise complémentaire et sur la provision

La mesure d'expertise confiée au Docteur D. ne peut être ordonnée au contradictoire de la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD. Il convient de dire qu'il n'y a pas lieu à expertise.

Pour ce qui concerne la demande de provision, les consorts A. en seront déboutés ; la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD fait au demeurant valoir que M. Jack A. a obtenu des sommes de l'ONIAN qui a pour mission de réparer intégralement les préjudices imputables à une vaccination.

Enfin, il n'est pas inéquitable de laisser à la charge des consorts A., les frais non compris dans les dépens de l'instance.

- Sur les demandes de la CPAM des HAUTS DE SEINE

La CPAM fait valoir que sa créance, définitive, dont elle fournit les différents postes, s'élève à la somme de 125.417,01 euros ; elle en sollicite le remboursement à la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD.

La S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD a conclu au débouté de toutes les demandes de la CPAM.

Eu égard à l'infirmation du jugement, la CPAM sera déboutée de ses demandes dirigées à l'encontre de la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD, y compris celles formées par application de l' article 700 du code de procédure civile ainsi et par application de l'article L376-1 du code de la sécurité sociale.

Il n'est pas inéquitable de laisser à la charge de la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD les frais exposés par elle et non compris dans les dépens de l'instance.

Les consorts A. et la CARPIMKO seront condamnés aux dépens.

PAR CES MOTIFS

LA COUR, statuant en audience publique, par arrêt contradictoire et en dernier ressort,

Infirme le jugement rendu par le tribunal de grande instance de Nanterre le 4 septembre 2009 sauf en ce qu'il a débouté M. Jack A. de sa demande de provision,

Déboute les consorts A. et la CARPIMKO de leurs prétentions,

Déboute la CPAM des Hauts de Seine de ses prétentions,

Dit que les parties conserveront à leur charge les frais non compris dans les dépens qu'elles ont exposés en première instance et en appel,

Condamne les consorts A. et la CARPIMKO aux entiers dépens de première instance et d'appel et autorise la SCP DEBRAY CHEMIN et la SCP JULLIEN LECHARNY ROL FERTIER, avoués, en ce qui concerne les dépens d'appel à procéder à leur recouvrement dans les conditions prévues par les dispositions de l' article 699 du code de procédure civile .

- prononcé publiquement par mise à disposition de l'arrêt au greffe de la cour, les parties en ayant été préalablement avisées dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l' article 450 du code de procédure civile .

- signé par Madame Marie-José VALANTIN, Président et par Madame Lise BESSON, Greffier, auquel la minute de la décision a été remise par le magistrat signataire.

Le GREFFIER, Le PRESIDENT,

Ainsi et selon les conclusions de l'expertise diligentée par les Docteurs J. et G. qui ont examiné M. Jack A. et déposé un seul rapport :

"les études épidémiologiques publiées à ce jour ne démontrent pas de manière certaine l'absence de relation de causalité chez un individu particulier".

Si des études comme l'étude H., l'éditorial de R.T. NAISMITH ou l'analyse G., critiqués par la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD, ne suffisent pas à prouver de manière incontestable ce lien existant entre la maladie et la vaccination, elles sont suffisamment sérieuses pour rendre tout aussi sérieuse cette hypothèse, puisqu'elles tendent à démontrer un accroissement du risque de sclérose en plaques du fait de la vaccination contre l'hépatite B.

C'est la raison pour laquelle la preuve exigée du demandeur à l'indemnisation peut être rapportée, s'agissant d'éléments de fait, en ayant recours à de simples présomptions, à la condition qu'elles soient graves, précises et concordantes, conformément à l' article 1353 du code civil .

Or en l'espèce, les Docteurs J. et G. relèvent, s'agissant de M. Jack A. :

- qu'aucun antécédent personnel ne le prédispose à une telle maladie ; il n'a connu que des troubles visuels et des problèmes d'arthrose et a déjà subi des vaccinations. Son état de santé était excellent jusqu'à l'été 1999,

- qu'aucun antécédents familiaux ne le prédispose davantage à des maladies neurologiques.

Par ailleurs, les Docteurs J. et G. soulignent ;

- le lien temporel entre la vaccination (janvier à juillet 1999) et l'apparition des premiers symptômes de la maladie (août 1999) quelques jours après la troisième vaccination,

La S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD, qui considère que la preuve de la vaccination n'est pas rapportée, fait valoir que l'histoire personnelle de M. Jack A. ne vaut pas présomption en faveur d'une imputabilité de la pathologie apparue, au vaccin administré.

Cette affirmation de la société rejoint celle selon laquelle seule une preuve scientifique absolue permet de fonder la responsabilité du producteur ; affirmation qui ne peut être retenue.

Ainsi,

- compte tenu d'une part, de ce que la littérature scientifique ne permet pas aujourd'hui d'écarter le lien existant entre la vaccination contre l'hépatite B et le diagnostic sur la personne vaccinée d'une sclérose en plaque,

- compte tenu d'autre part, de l'absence d'antécédents personnels et familiaux, relatifs à cette maladie,

- compte tenu enfin du lien temporel, souligné par les experts, entre le déclenchement de la maladie et la vaccination,

il convient de considérer qu'il existe des présomptions graves précises et concordantes permettant de dire que le lien causal entre la maladie et la prise du produit est suffisamment établi.

Encore faut- il cependant que le produit soit défectueux et que ce lien puisse être établi entre cette défectuosité et la maladie.

- Sur le caractère défectueux du produit

Aux termes de l' article 1386-4 du code civil , un produit est défectueux lorsqu'il n'offre pas la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre. Dans l'appréciation de cette exigence il doit être notamment tenu compte de la présentation du produit, de l'usage qui peut en être raisonnablement attendu et du moment de sa mise en circulation.

S'il est vrai que depuis le début de l'année 2009, la vaccination a cessé d'être un objectif prioritaire du Ministère de la Santé alimentant plusieurs campagnes de faveur, le vaccin n'a jamais fait l'objet d'un retrait en raison du risque qu'il présenterait. La notice du vaccin mentionnait bien en 1998, de possibles atteintes démyélinisantes du système nerveux central. Le V. établit un lien en 2002, entre la stimulation immunitaire du vaccin et la possibilité d'induire une poussée de sclérose en plaques (donc pour quelqu'un qui en serait déjà atteint).

Cependant, la société souligne les bienfaits de la vaccination, son adoption par 171 pays (en 2007), le nombre des vaccinations et de vies épargnées par le vaccin et le fait que le rapport bénéfice/risque n'a jamais été remis en question. Par ailleurs, il n'est pas démontré que le laboratoire ait manqué à son obligation d'information au regard des effets indésirables possibles du vaccin.

présentait bien un caractère défectueux puisque la notice en 1998 mentionnait la survenance possible d'effets indésirables tels que des atteintes démyélisantes et que par la suite, les vaccinations ont été ralenties.

La S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD a régulièrement relevé appel de ce jugement.

*

Dans ses dernières conclusions visées le 13 décembre 2010, elle demande à la cour d'infirmer le jugement en toutes ses dispositions et de débouter les consorts A., la CPAM des HAUTS DE SEINE et la CARPIMKO de toutes leurs demandes.

En tant que de besoin, de dire M. Jack A. mal fondé en son appel incident et de condamner reconventionnellement les consorts A. à lui payer la somme de 5.000 euros en application de l' article 700 du code de procédure civile .

Dans leurs dernières conclusions visées le 2 décembre 2010, les consorts A. et la CARPIMKO concluent à la confirmation de la décision entreprise sauf en ce qu'elle n'a pas fait droit à la demande de provision.

Formant appel incident de ce chef, ils demandent à la cour de condamner la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD à leur régler une provision de 100.000 euros ; de débouter la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD de l'ensemble de ses demandes ; de surseoir à statuer sur la créance de la CARPIMKO ; de condamner le laboratoire SANOFI PASTEUR à leur payer la somme de 5.000 euros en application de l' article 700 du code de procédure civile .

Dans ses dernières conclusions visées le 2 juillet 2010, la CPAM des HAUTS DE SEINE indique à la cour le montant définitif (125.417,01 euros) et le détail de sa créance.

Elle sollicite la condamnation de l'appelante à lui payer la somme de 1.200 euros sur le fondement de l' article 700 du code de procédure civile et celle de 966 euros par application de l'article L376-1 du code de la sécurité sociale.

Elle forme des réserves pour les prestations non connues à ce jour et pour celles qui pourraient être versées ultérieurement.

La cour renvoie à ces conclusions déposées et soutenues à l'audience, pour un plus ample exposé des moyens et prétentions des parties, conformément à l' article 455 du code de procédure civile .

MOTIFS DE LA DECISION

Il est constant qu'aux termes de l' article 1386-1 du code civil , le producteur est responsable du dommage causé par un défaut de son produit, qu'il soit ou non lié par un contrat avec la victime ; et il appartient au demandeur de prouver le dommage, le défaut du produit et le lien de causalité entre le défaut et le dommage.

- Sur la réalité de la vaccination effectuée les 26 décembre 1998, 29 janvier et 8 juillet 1999

La S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD conteste en appel comme elle l'avait fait en première instance, la réalité de la vaccination dont M. Jack A. a fait l'objet, alors qu'il n'est pas contesté que son métier l'y obligeait et qu'il résulte suffisamment du certificat du Docteur M. (11 mai 2001), de la copie de la feuille de soins (5 décembre 1998) et de la facture de la pharmacie ayant délivré le produit le 24 décembre 1998, que M. Jack A. a bien procédé à la triple injection requise pour ce vaccin. Le jugement sera sur ce point confirmé.

- Sur la réalité du dommage

Celle-ci n'est hélas pas contestable. M. Jack A. est atteint d'une forme sévère de sclérose en plaques dont les premiers symptômes sont apparus dès le mois d'août 1999, suivant la dernière injection du vaccin de juillet. Son état s'est depuis lors aggravé.

- Sur le lien entre la vaccination et le dommage

Il est constant que la preuve du lien de causalité existant entre la prise du produit ou le défaut du produit, et la maladie ne s'entend pas nécessairement de la preuve scientifique, objective de cette nocivité.

La S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD invoque largement cette absence de preuve scientifique du lien de causalité entre la vaccination et la maladie de M. Jack A..

Or, si "l'ensemble des études publiées converge pour établir qu'il n'existe aucun lien démontré' entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques, ainsi que le souligne largement la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD, il n'existe pas davantage de démonstration scientifique inverse, qui exclurait tout lien entre la sclérose en plaques et cette vaccination.

assistée de Me Vincent PERRAUT, avocat, substituant Me Cécile MERILLON-GOURGUES, avocat au barreau de PARIS

INTIMEE

****

Composition de la cour :

L'affaire a été débattue à l'audience publique du 06 Janvier 2011, Madame Annick DE MARTEL, Conseiller, ayant été entendu en son rapport, devant la cour composée de :

Madame Marie-José VALANTIN, Président,

Madame Annick DE MARTEL, Conseiller,

Madame Marie-Bénédicte MAIZY, Conseiller,

qui en ont délibéré,

Greffier, lors des débats : Mme Lise BESSON

La S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD est appelante d'un jugement du tribunal de grande instance de Nanterre, rendu le 4 septembre 2009 dans une affaire l'opposant aux consorts, Jack, Nelly, Lauriane et Christelle A. (Consorts A.) ainsi qu'à la CARPIMKO.

*

M. Jack A., né le 6 novembre 1951, a été vacciné contre l'hépatite B les 26 décembre 1998, 29 janvier 1999, 8 juillet 1999. En août 1999, alors qu'il était en vacances, il a constaté des tremblements intermittents du pied gauche, et alors qu'il avait repris son travail, des périodes d'asthénie importante. Son état s'est aggravé et les troubles sont devenus plus complexes et nombreux ; il a consulté en juillet 2000 et a été orienté vers un neurologue lequel en novembre 2000 a posé le diagnostic de la sclérose en plaques.

M. Jack A. a été hospitalisé en janvier 2001 ; son état n'a cessé de s'aggraver ; il a cessé de travailler ; son taux d'incapacité reconnue était de 80 %. Il serait actuellement de 90 % selon ses dernières écritures, ce qui a justifié sa demande d'expertise complémentaire.

M. Jack A., son épouse et ses enfants, ont saisi le tribunal de grande instance de Nanterre qui a désigné deux experts, MM. J. et G., dont le rapport a été déposé le 1er mars 2005. Au vu de ce rapport, les consorts A. ont demandé au tribunal de dire qu'il existe de fortes présomptions quant à l'existence d'un lien de causalité entre la vaccination et la sclérose en plaques dont M. Jack A. est atteint.

La CARPIMKO est intervenue volontairement à l'instance.

*

Par jugement rendu le 4 septembre 2009, le tribunal de grande instance a considéré que la sclérose en plaques dont était atteint M. Jack A. était en lien avec le défaut des vaccins produits par la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD.

Il a condamné la S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD à payer :

- aux consorts A., conjointement, la somme de 3.000 euros en application de l' article 700 du code de procédure civile ,

- à la CPAM DES HAUTS DE SEINE, 125.417,01 euros avec intérêts au taux légal depuis le 8 novembre 2008 et 800 euros en application de l' article 700 du code de procédure civile .

Il a ordonné une expertise complémentaire confiée au Docteur D. pour faire le point sur l'aggravation de l'état de M. Jack A. ; et sursis à statuer jusqu'au dépôt du rapport.

La S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD a été déboutée du surplus de ses demandes.

Le tribunal a estimé que l'imputabilité du dommage au produit administré résultait de plusieurs indices : état de santé sans problème de la victime avant les vaccinations, lien temporel entre les injections et le début des symptômes ; le fait que la littérature scientifique ne permet pas d'éliminer la présence d'un lien et la plus grande fréquence de développement de sclérose en plaques, proportionnellement, parmi les personnes vaccinées ; il a également considéré que le produit

Me Jean-Pierre BINOCHE

SCP JULLIEN, LECHARNY, ROL ET FERTIER

REPUBLIQUE FRANCAISE

AU NOM DU PEUPLE FRANCAIS

LE DIX FEVRIER DEUX MILLE ONZE,

La cour d'appel de VERSAILLES, a rendu l'arrêt suivant dans l'affaire entre :

S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD anciennement dénommée PASTEUR VACCINS

agissant poursuites et diligences de ses représentants légaux domiciliés en cette qualité audit siège

représentée par la SCP DEBRAY-CHEMIN, avoués - N° du dossier 09000808

assistée de Me Florence MONTERET- AMAR, avocat au barreau de PARIS

APPELANTE

****

1/ Monsieur Jack A.

né le 6 novembre 1951 à [...]

2/ Madame Nelly A.

née le 19 septembre 1953 à [...]

ès qualité de tuteur de M. Jack A.par décision rendue par le tribunal d'instance de BOULOGNE BILLANCOURT le 18 juin 2009

3/ Mademoiselle Lauriane A.

née le 2 octobre 1986 à [...]

Demeurant tous trois :

4/ Mademoiselle Christelle A.

née le 1er décembre 1972 à [...]

Demeurant [...]

5/ SOCIETE CARPIMKO - Caisse de retraite et de prévoyance

prise en la personne de ses représentants légaux domiciliés en cette qualité audit siège

représentés par Me BINOCHE, avoué - N° du dossier 661/09

assistés de Me Philippe CERTIN, avocat au barreau de PARIS

INTIMES - APPELANTS INCIDENTS

6/ CPAM DES HAUTS DE SEINE

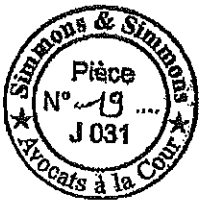
dont le siège social est [...]

prise en la personne de ses représentants légaux domiciliés en cette qualité audit siège

représentée par la SCP JULLIEN, LECHARNY, ROL ET FERTIER, avoués N° du dossier 20100241

Document 2 de 2

Cour d'appel
Versailles
Chambre 3



10 Février 2011

N° 09/07555

X / Y

Classement : Inédit

Contentieux Judiciaire

COUR D'APPEL

DE

VERSAILLES

Code nac : 61B

3ème chambre

ARRET N°

CONTRADICTOIRE

DU 10 FEVRIER 2011

R.G. N° 09/07555

AFFAIRE :

S.N.C. SANOFI PASTEUR MSD

C/

Jack A.

Décision déférée à la cour : Jugement rendu le 04 Septembre 2009 par le Tribunal de Grande Instance de NANTERRE

N° chambre : 2

N° RG : 08/3807

Expéditions exécutoires

Expéditions

Copies

délivrées le :

à :

SCP DEBRAY-CHEMIN

DÉBOUTE Monsieur Patrick BEAULATON de toutes ses demandes,

REJETTE toutes autres demandes des parties ;

CONDAMNE Monsieur Patrick BEAULATON au paiement des entiers dépens de première instance, d'appel et de l'arrêt cassé avec admission, pour ceux d'appel, de l'Avoué concerné au bénéfice des dispositions de l'article 699 du code de procédure civile.

LE GREFFIER **LE PRESIDENT**

Que dès lors, l'existence d'une corrélation entre l'affection de Monsieur BEAULATON et la vaccination subie n'est pas établie ;

***

Considérant que même dans l'hypothèse où une telle corrélation pourrait, en l'absence d'autre cause possible, être retenue, il incomberait encore à Monsieur BEAULATON de prouver le défaut du vaccin et le lien de causalité entre ce défaut et le dommage ;

Qu'en l'absence d'éléments suffisants sur l'étiologie de la sclérose en plaques et l'implication de la vaccination dans le processus de survenue de cette maladie, une inversion du rapport bénéfice-risque du vaccin ne peut être retenue ; qu'en effet le seul fait que Monsieur BEAULATON et d'autres personnes ont présenté après une vaccination contre l'hépatite B une grave affection reliée, en l'absence d'autre explication, à cette vaccination ne permet pas de mettre en évidence l'existence d'un risque disproportionné par rapport au bénéfice de la vaccination et de retenir que le vaccin est défectueux ;

Que par ailleurs, si la présentation du produit et donc l'information donnée à l'utilisateur lors de la vaccination doivent également être prises en compte dans l'appréciation du défaut, l'absence en 1992 dans le Vidal comme dans la notice de la mention de cas d'atteintes démyélinisantes ne peut être utilement retenue et n'est d'ailleurs pas invoquée par Monsieur BEAULATON qui s'appuie au contraire sur les indications portées dans l'édition de 1994, soit postérieurement à sa vaccination, pour en déduire, en vain, la démonstration d'un lien de causalité ;

Que dès lors, en l'état, l'existence d'un défaut du vaccin comme d'un lien de causalité entre celui-ci et le dommage subi par Monsieur BEAULATON n'est donc pas établie ;

Que par voie de conséquence, la responsabilité de SANOFI PASTEUR ne peut être engagée, la demande de provision de Monsieur BEAULATON devient sans objet ainsi que la sommation de SANOFI PASTEUR à la CPAM ;

Que le jugement sera donc infirmé ;

***

Considérant que l'équité ne commande pas l'application de l'article 700 du Code de procédure civile ;

PAR CES MOTIFS,

INFIRME le jugement en l'ensemble de ses dispositions ;

STATUANT À NOUVEAU,

Considérant qu'il n'est pas discuté que si Monsieur BEAULATON ne présentait pas de pathologie avant la vaccination, il faisait néanmoins partie d'un groupe à risque puisque génétiquement porteur, notamment, des gènes A2, DR3 prédisposant à des maladies du système nerveux (maladies démyélinisante : SEP-SLA-Guillin Barré) [p. 11 des conclusions de l'appelant, pièce n° 11, idem et p. 5 expertise Docteur EMILE] ;

Qu'il verse aux débats :
- de nombreuses attestations de proches ou de parents et des certificats des docteurs MOINS, généraliste, DAVID, homéopathe, cependant sans incidence sur le débat dès lors qu'elles portent sur la réalité des troubles ressentis après la première injection qui ne font l'objet d'aucune discussion ;
- un certificat du Docteur BAREL, dont la qualification de cardiologue ne suffit pas à justifier son affirmation selon laquelle un lien de causalité entre la vaccination et les troubles ressentis est établi ;
- les conclusions du Docteur ROGIER, expert judiciaire qu'il a saisi lui-même et celles du Docteur EMILE désigné par la Direction générale de la santé, selon lesquelles aucune autre causalité ne peut être trouvée que celle du vaccin pratiqué ;

Qu'en outre, il fait état dans ses conclusions (p. 13 et 14) des extraits des thèses soutenues par les docteurs COUSTANS, sans précision de date (p. 47, 50, 54), et GREZARS, en 1996 (p. 3 et 10), retenant une probabilité de causalité entre la vaccination et la sclérose en plaques ;

Que les professeurs RAUTUREAU et SALAMA et le Docteur WELSCH, dans leur rapport clôturé le 18 mars 2002, précisent que les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée ne permettent pas de conclure à l'existence d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de sclérose en plaques, que les études épidémiologiques ne montrent pas non plus d'association significative et qu'on peut exclure l'hypothèse d'un risque élevé mais que l'hypothèse d'un risque faible ne peut être rejetée (p. 10) ; qu'ils estiment que le rôle déclenchant de la vaccination dans la survenue de la maladie paraît probable (p. 12) ;

Considérant au vu des constatations expertales et des pièces versées aux débats que le fait que des troubles susceptibles d'être les premiers symptômes de la sclérose en plaques ont été rapportés par Monsieur BEAULATON peu de temps après la première injection et ont justifié la consultation du Docteur AUTRET en octobre 1992, alors que l'intéressé ne présentait pas d'antécédents connus, peut conduire à envisager l'éventualité d'un lien avec la vaccination ; que cependant, étant observé que l'ignorance de l'étiologie de la sclérose en plaques empêche d'écarter les éventuelles autres causes de la maladie, en l'absence de consensus scientifique en faveur d'un tel lien, ces seuls éléments ne constituent pas en l'état des présomptions graves, précises et concordantes permettant de retenir non plus l'éventualité de ce lien de causalité mais son existence ;

Que de plus et alors que de nombreuses études nationales et internationales et des expertises dans des affaires similaires ont été réalisées et versées aux débats et que des mesures d'enquête et de surveillance renforcées ont été mises en oeuvre par les autorités sanitaires, il n'existe pas à ce jour de consensus scientifique national et international en faveur d'un lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et les affections démyélinisantes ni d'association statistique significative permettant de déduire un tel lien même si un lien de causalité ne peut être exclu et si l'existence d'une faible augmentation du risque de sclérose en plaques associée à la vaccination est envisagée par quelques études et experts ;

Que si la directive a prévu que le producteur pouvait s'exonérer de sa responsabilité en prouvant que l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment où il a mis le produit en circulation ne lui a pas permis de déceler l'existence du défaut, elle a laissé aux Etats membres la faculté d'introduire ou non dans leur législation interne cette exonération pour risque de développement ; que dès lors le droit interne ne peut, en l'absence de transposition et d'option alors prise par le législateur français, être interprété à la lumière de la disposition prévoyant ce cas d'exonération de sorte que celui-ci ne peut être invoqué par le producteur d'un médicament défectueux ;

Que la responsabilité de ce dernier suppose nécessairement au préalable et non à titre supplémentaire que le demandeur apporte outre la preuve de l'administration du produit, que son dommage est imputable, au moins pour partie, à ce produit ; que ces exigences ne sont d'ailleurs pas contestées ;

Que les preuves mises à la charge du demandeur peuvent être apportées par tous moyens et notamment par présomptions pourvu qu'elles soient graves, précises et concordantes ; que cependant les différents éléments conditionnant la responsabilité du producteur ne peuvent être présumés ; qu'ainsi l'imputabilité comme le défaut du produit ne se déduisent pas de l'absence de certitude scientifique sur l'innocuité du produit ;

Que tout produit de santé comportant nécessairement une part de risque, la survenance d'effets indésirables ne suffit pas non plus à établir l'existence d'un défaut ; que le défaut peut être caractérisé par une inversion du rapport bénéfices-risques ou encore par des lacunes dans la présentation et donc l'information sur le produit ; que la mention d'effets indésirables non démontrés dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice ne permet donc pas de mettre en évidence un défaut ;

Que l'existence d'une prédisposition de la victime n'est pas en elle-même exclusive d'un défaut du produit ;

Que ce régime de responsabilité, très exigeant à l'égard de la victime et ne pouvant être assoupli quant aux règles posées en matière de preuve dès lors qu'il est issu d'une directive européenne d'harmonisation, est distinct des régimes applicables en matière d'accident du travail ou de vaccination obligatoire n'impliquant pas le producteur et ne conditionnant pas l'indemnisation du dommage à la preuve par le demandeur d'un lien de causalité certain entre le produit et le dommage et d'un défaut du produit en relation de causalité avec ce dommage ; que la victime ne peut donc s'en prévaloir à l'encontre du producteur ;

Que la responsabilité du producteur peut être aussi recherchée par la victime non pas au titre du défaut de son produit mais de la faute commise par celui-ci, sous réserve d'en apporter la preuve ;

Qu'enfin l'article L221-1 du Code de la consommation n'est pas applicable aux médicaments relevant selon l'article L 221-8 de ce Code d'une réglementation spécifique édictée par le Code de la santé publique ;

***

Considérant qu'il résulte de la discussion relative à la sincérité des mentions portées sur son carnet de santé que Monsieur BEAULATON a apporté la preuve de l'administration du produit en cause ; qu'il lui appartient d'établir que son dommage est imputable, au moins pour partie, à ce produit ; que ces exigences ne sont d'ailleurs pas contestées ;

Qu'ainsi, le Docteur SURUGUE, qui a procédé aux injections et dont la signature est conforme à celles figurant sur le carnet de vaccination, indique que celui-ci "bien qu'incomplet (me) permet de certifier qu'il" (Monsieur BEAULATON) "a bien eu les diverses injections aux dates précisées et le produit utilisé était à cette époque le vaccin GENHEVAC B" ; que, n'étant pas contesté que ce médecin a procédé à la vaccination de l'ensemble du personnel de la clinique, il n'est pas étonnant que 17 ans après les faits, il puisse se souvenir du produit utilisé que l'on retrouve d'ailleurs sur les carnets de vaccinations d'autres salariés de la Clinique, versés aux débats ; que par ailleurs, peu importe que d'autres produits que le vaccin GenHevac Hépatite B puissent être sur le marché à la même époque ;

Que le Docteur CAPIAUX, qui précise que les annotations relevées dans le dossier médical de Monsieur BEAULATON sont antérieures à sa connaissance de ce document, à l'exception des rayures portées au stylo rouge par ses soins, relative au DTP 1999 et au vaccin GenHevac Hépatite 1998 auxquels il n'a pas été procédé, relève que dans "l'encart réservé aux vaccinations il apparaît les mentions suivantes (...) Hépatite B : Genhevac B : 1ère injection : 20/3/1992, 2ème injection : 22/4/1992, 3ème injection 10/6/1992, rappel : 4/5/1993" ; que ces indications transcrites du dossier médical et non du carnet de vaccination sont claires et non équivoques, que dès lors, SANOFI PASTEUR ne peut affirmer qu'il s'agit de la simple reprise à l'identique du carnet de vaccination ; qu'en outre, ces indications expliquent le rajout de la date du 10 juin 1992 sur la case de la 3ème injection du carnet de vaccination ;

Qu'enfin, Madame BEAURY, dont il n'est pas contesté qu'elle était préparatrice en pharmacie dans la Clinique au moment des faits, confirme que cet établissement disposait du vaccin GenHevac Hépatite, peu important qu'elle-même ait été vaccinée antérieurement à la mise en circulation de celui-ci dès lors que les injections relatives à Monsieur BEAULATON sont postérieures à la commercialisation invoquée par SANOFI PASTEUR, soit 1989 ;

Considérant qu'il résulte de ce qui précède, que Monsieur BEAULATON démontre la sincérité des mentions portées sur son carnet de vaccination et la réalité de cette vaccination par le vaccin GenHevac Hépatite B ;

3° sur le fond

Considérant en application des articles 1147 comme 1382 du Code civil interprétés à la lumière de la directive 85/374/CEE du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux, que la responsabilité du producteur est soumise à la condition que le demandeur prouve, outre le dommage, le défaut du produit et le lien de causalité entre le défaut et le dommage et qu'un produit est défectueux lorsqu'il n'offre pas la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre compte-tenu de toutes les circonstances et notamment de la présentation du produit, de l'usage du produit qui peut être raisonnablement attendu et du moment de la mise en circulation du produit ;

Que l'existence d'une autorisation administrative ne constitue pas une cause exonératoire de la responsabilité du producteur ;

Qu'il est exact que Monsieur BEAULATON, d'une part, a fait valoir ses droits contre l'État et a accepté une indemnisation sous la forme d'une rente viagère de 70 000 francs (10 671,43 €), d'autre part, a saisi la CAISSE PRIMAIRE D'ASSURANCE MALADIE de la Sarthe (la CPAM) qui lui a alloué, dans le cadre de l'indemnisation des accidents du travail, une rente d'un montant annuel de 26 912,60 francs (4 102,80 €), étant observé que ces indemnisations sont intervenues postérieurement à l'assignation initiale du 20 octobre 1998 ;

Que cependant, l'article L 3111-9 précité n'exclut pas le recours de la victime à l'encontre du tiers responsable sur la base du droit commun et, de la même manière, l'article L 451-1 du Code de la sécurité sociale, qui prohibe l'exercice dans les formes du droit commun de toute action en réparation des accidents et maladies professionnelles contre l'employeur n'exclut pas la possibilité pour la victime d'exercer également un recours selon le droit commun contre les tiers responsables afin d'obtenir une réparation intégrale de son préjudice ;

Que, dès lors, sans qu'il soit nécessaire de suivre les parties dans le détail d'une discussion se situant au niveau d'une simple argumentation, il y a lieu de constater que Monsieur BEAULATON est recevable en son action à l'encontre de la société SANOFI PASTEUR MSD aux fins de recouvrement de la partie de la créance qui n'a pas été transférée à des tiers du fait de la subrogation de l'État de l'article L 3111-9 et obtenir le montant de son préjudice qui serait supérieur aux indemnités reçues ;

2° sur la sincérité des mentions portées sur le carnet de santé et la réalité de l'injection du vaccin GenHevac Hépatite B produit par la société AVENTIS PASTEUR MSD

Considérant que sur les conclusions d'incident de SANOFI PASTEUR s'interrogeant sur la valeur de la copie du carnet de vaccination versé aux débats par Monsieur BEAULATON, il a été fait injonction à ce dernier de produire toutes pièces complémentaires en vue d'établir la sincérité des mentions portées sur ledit carnet et la réalité de l'injection du vaccin GenHevac Hépatite B, le conseiller de la mise en état laissant à la Cour le soin d'apprécier l'ensemble des pièces ainsi produites ;

Considérant qu'il est cependant acquis qu'à la suite d'une sommation de SANOFI PASTEUR, Monsieur BEAULATON a produit le 22 juin 2009 son carnet de vaccination contre l'hépatite B mentionnant quatre vaccinations les 20 mars 1992, 22 avril 1992, 10 juin 1992 et 4 mai 1993 ; qu'au titre de la 1ère injection, il est mentionné "Genhevac B" sans nom et signature du praticien l'ayant pratiquée ; que les cases réservées aux trois autres injections portent uniquement une signature sans indication du produit administré ;

Qu'il n'est pas discuté que la page du carnet de vaccination antérieurement photocopiée et versée, par erreur, aux débats était celle de Monsieur GIRARD, collègue de travail de Monsieur BEAULATON, qui par ailleurs a attesté le 9 mai 1999 avoir aussi subi cette vaccination obligatoire pratiquée par le même médecin ; qu'à la différence du carnet de vaccination de Monsieur BEAULATON, la page du carnet de Monsieur GIRARD porte outre les dates de chaque injection, le cachet du Docteur SURUGUE pour la première et pour chacune d'entre elles le nom du vaccin administré et la signature du praticien ;

Qu'en exécution de l'ordonnance du 12 novembre 1999, Monsieur BEAULATON verse une attestation du Docteur SURUGUE, médecin anesthésiste réanimateur (pièce n° 191 de l'appelant), du Docteur CAPIAUX, médecin de médecine du travail (pièce n° 192, idem), et de Madame BEAURY, préparatrice en pharmacie (pièce n° 193, ib.), toutes conformes aux dispositions de l'article 202 du Code de procédure civil ;

SUR CE,

Considérant que, dans ses dernières conclusions en cause d'appel auxquelles il convient de se référer pour le détail de son argumentation, Monsieur BEAULATON soutient que sa demande est recevable dès lors que l'indemnisation obtenue dans le cadre de la législation du travail ne constitue pas une réparation intégrale de son préjudice ; que la réalité de sa vaccination résulte des pièces fournies dans le cadre de l'incident puis à l'issue de l'ordonnance du Conseiller de la mise en état du 12 novembre 2009 ; que le lien de causalité résulte de présomptions graves, précises et concordantes, en l'espèce, la chronologie des événements, l'ensemble de son dossier médical faisant apparaître l'absence de toute pathologie antérieurement à la vaccination et la littérature médicale ; que la responsabilité de SANOFI PASTEUR découle non seulement des dispositions de l'article L 221-1 du Code de la consommation relatif à la sécurité des produits donc des articles 1135 et 1147 du Code civil mais également de l'article 1384 § 1 du chef de la garde de la structure du produit, enfin des articles 1153 et 1382 interprété à la lumière de la directive 85/374/CEE du 25 juillet 1985, du fait de la fabrication d'un produit de santé présentant un caractère de dangerosité sans que le producteur se soit assuré qu'il ne présentait aucun risque ;

Considérant que, dans ses dernières conclusions en cause d'appel auxquelles il convient de se référer pour le détail de son argumentation, SANOFI PASTEUR soutient que la situation de cumul des indemnisations dans laquelle se trouve déjà Monsieur BEAULATON, mise en perspective avec le principe indemnitaire, prohibe la possibilité pour lui de prétendre à une nouvelle indemnisation et rend ses demandes irrecevables ; qu'elle estime que l'utilisation du vaccin GenHevac Hépatite B ne peut résulter du carnet initialement produit, ni du "vrai" carnet produit ultérieurement en raison de ses incohérences, ni des dernières attestations versées aux débats ; que sur le fond, si le lien de causalité peut résulter de présomptions pourvu qu'elles soient graves, précises et concordantes, les seuls indices de l'absence d'antécédents de Monsieur BEAULATON et la coïncidence chronologique entre la survenance des symptômes et les différentes injections ne suffisent pas à caractériser la causalité entre la vaccination et la pathologie présentée par celui-ci, étant observé qu'aucun élément scientifique ni médical ne vient soutenir une telle argumentation qui reviendrait à admettre une causalité par défaut ; que par ailleurs, il ne peut y avoir un défaut du produit dès lors que le lien de causalité est réfuté en 2010 par la communauté scientifique et que *de facto*, la connaissance de ce lien ne pouvait exister en 1992-1993 ; qu'enfin, en tout état de cause, elle serait fondée à se prévaloir de la cause d'exonération de responsabilité que constitue le risque de développement, transposée dans l'article 1386-11 du Code civil ;

***

1° sur la recevabilité de l'action de Monsieur BEAULATON

Considérant que SANOFI PASTEUR estime que Monsieur BEAULATON ne peut cumuler des indemnisations pour un même préjudice et a déjà été intégralement indemnisé ;

Considérant qu'il résulte des dispositions de l'article L 3111-9 du Code de la santé publique (anciennement article L 10-1), dans sa version applicable au moment des faits, que la réparation d'un dommage imputable à une vaccination obligatoire est supportée par l'État, lequel est subrogé, à concurrence de la somme payée dans les droits et actions de la victime contre les responsables du dommage ;

Vu la sommation formulée par Sanofi Pasteur MSD,
- "Voir dire la CPAM de la Sarthe fondée à solliciter qu'il soit sursis en l'état à statuer sur l'évaluation du préjudice de Monsieur Patrick BEAULATON et sur son imputation.",
- condamner toute partie succombante aux entiers dépens ;

L'ordonnance de clôture a été rendue le 7 octobre 2010 ;

CELA ETANT EXPOSE, LA COUR,

Considérant que Monsieur Patrick BEAULATON (Monsieur BEAULATON) a indiqué que, étant brancardier à la CLINIQUE DU PRÉ au MANS, il a subi à la demande de son employeur, une vaccination contre l'hépatite par vaccin GenHevac Hépatite B produit par la société PASTEUR VACCINS, en quatre injections les 20 mars, 22 avril, 10 juin 1992 et 4 mai 1993 ; qu'une quinzaine de jours après la première injection, il a présenté des troubles de l'équilibre et de la vue suivis d'un épisode de démyélinisation, qu'une semaine après la seconde injection, il a éprouvé des difficultés motrices des membres inférieurs entraînant des chutes, qu'en octobre 1992, soit après la 3ème injection de juin, le Professeur AUTRET qu'il a consulté, a évoqué une première poussée de maladie démyélinisante et indiqué qu'en cas de deuxième poussée le diagnostic de sclérose en plaques serait confirmé, qu'en janvier 1993, un examen ophtalmologiste a décelé une névrite optique et que le diagnostic de sclérose en plaques a été jugé probable, qu'enfin, après la 4ème injection de mai 1993, il a constaté une aggravation de sa symptomatologie neurologique avec des troubles de l'équilibre importants et l'apparition de tremblements des membres supérieurs ;

Qu'il précise qu'il a été classé en invalidité catégorie B en mai 1994 et a bénéficié d'un reclassement dans le service médical de la CRAM en janvier 1995, qu'au terme d'une hospitalisation en mars de la même année, le Professeur AUTRET a conclu à une évolution de la maladie sur un mode progressif et qu'au terme d'une consultation à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière en 1996, il a été conclu à une maladie inflammatoire du système nerveux central ayant évolué par poussées incomplètement régressives jusqu'en septembre 1995, sa pathologie suivant une évolution progressive depuis 1998 ;

Que, par exploit d'huissier de Justice du 20 octobre 1998, Monsieur Patrick BEAULATON, imputant l'apparition de cette maladie à la vaccination, a fait assigner la société PASTEUR VACCINS aux droits de laquelle s'est trouvée la société AVENTIS PASTEUR MSD et, actuellement, la société SANOFI PASTEUR MSD (SANOFI PASTEUR), la CLINIQUE DU PRÉ et la CPAM de la Sarthe devant le Tribunal de grande instance du MANS qui a rendu les jugements précités dont celui du 3 décembre 2003 déféré à la Cour en suite de l'arrêt de cassation du 22 mai 2008 ;

Que les premiers juges, relevant que les éléments réunis par le Professeur ROULEAU dans sa double approche (avant et après la vaccination) sont suffisamment précis et concordants pour permettre de considérer comme établi un lien de causalité entre la vaccination de Monsieur BEAULATON et les troubles qu'il a présentés ultérieurement, ont essentiellement retenu que la société AVENTIS PASTEUR MSD (actuellement SANOFI PASTEUR), en fournissant un produit susceptible de déclencher chez certains sujets une grave pathologie, a incontestablement engagé sa responsabilité du fait des produits défectueux sur le fondement de l'article 1147 du Code civil interprété à la lumière de la directive 85/374/CEE du 25 juillet 1985 dont elle ne peut s'exonérer en alléguant une insuffisance des connaissances techniques et scientifiques ou un aléa thérapeutique qui n'existe pas en l'espèce, puisqu'elle a elle-même envisagé dans ses notices d'utilisation la possibilité des conséquences dommageables actuellement dénoncées ;

➪ constater que Monsieur Beaulaton ne rapporte pas la preuve certaine d'un lien de causalité entre les vaccinations alléguées et la sclérose en plaques dont il est atteint,
Dans ses conditions,
➪ réformer le jugement en toutes ses dispositions,
Statuant à nouveau,
➪ débouter purement et simplement Monsieur Beaulaton et la CPAM de l'intégralité de leurs demandes,
Très subsidiairement, si la Cour considérait que la vaccination et la chronologie alléguées sont avérées et que cette vaccination est à l'origine des symptômes de Monsieur Beaulaton,
➪ constater encore que le Tribunal n'a pas caractérisé le défaut du produit ni, *a fortiori*, le caractère causal de ce défaut dans la survenance du dommage,
➪ constater d'ailleurs que Monsieur Beaulaton ne rapportait ni la preuve d'un défaut du vaccin ni la preuve d'un lien de causalité entre ce défaut et la pathologie dont il souffre,
Dans ses conditions,
➪ réformer le jugement dans toutes ses dispositions,
Statuant à nouveau,
➪ débouter purement et simplement Monsieur Beaulaton et la CPAM de l'intégralité de leurs demandes,
Plus subsidiairement, si la Cour considérait que la vaccination est à l'origine des symptômes de Monsieur Beaulaton et que le vaccin est effectivement défectueux,
➪ constater que l'état des connaissances scientifiques et techniques n'a pas permis à ce jour à la communauté Scientifique - ni *a fortiori* à Sanofi Pasteur MSD - de déceler un défaut du vaccin, que la Cour, après le Tribunal, serait la première à établir,
Dès lors,
➪ reformer le jugement en toutes ses dispositions,
Statuant à nouveau,
➪ décharger Sanofi Pasteur MSD de toute responsabilité,
A titre infiniment subsidiaire, si un principe de responsabilité était retenu contre Sanofi Pasteur MSD,
➪ constater que l'indemnisation totale des préjudices de Monsieur Beaulaton a été opérée,
➪ dire et juger que Sanofi Pasteur MSD n'aurait être tenue que des conséquences de la seule poussée de sclérose en plaques de juin 1992 qui a été rapprochée par l'Expert de la vaccination,
En tout état de cause,
➪ condamner Monsieur Beaulaton et la CPAM à verser chacun une somme de 5 000 € à Sanofi Pasteur MSD au titre des dispositions de l'article 700 du Code de procédure civile,
➪ condamner in solidum Monsieur Beaulaton et la CPAM aux entiers dépens de première instance et d'appel ;

Dans ses dernières conclusions déposées le 24 septembre 2010, la CAISSE PRIMAIRE D'ASSURANCE MALADIE de la SARTHE demande à la Cour de :
- donner acte à la CPAM de la Sarthe de ce qu'elle s'en rapporte à justice sur le mérite de l'appel formé par la société SANOFI PASTEUR MSD à l'encontre du jugement du Tribunal du Mans en date du 2 décembre 2003,
- statuer ce que de droit sur le mérite de cet appel,
- voir dire qu'en cas d'infirmation du jugement entrepris, la CPAM de la Sarthe est fondée à voir dire qu'aucune part des dépens, ni de première instance ni d'appel, ne saurait être mise à sa charge,
- condamner toute partie succombante à verser à la CPAM de la Sarthe la somme de 1 000 € en application de l'article 700 du Code de procédure civile,
En tout état de cause, et au cas où la Cour d'Appel estimerait confirmer le jugement entrepris,

- l'en débouter,
- confirmer le jugement rendu par le Tribunal de grande instance du Mans le 2 décembre 2003,
Y ajoutant,
- condamner la société AVENTIS PASTEUR MSD à verser à Monsieur BEAULATON une provision de 25 000 € à valoir sur ses préjudices,
- la condamner à lui verser la somme de 5 000 € sur le fondement de l'article 700 du Code de procédure civile,
- la condamner aux entiers dépens d'appel ;

Dans ses dernières conclusions déposées le 29 septembre 2010, la société SANOFI PASTEUR MSD S.N.C., nouvelle dénomination de la société AVENTIS PASTEUR MSD aux droits de la SA PASTEUR VACCINS, **demande à la Cour**, au visa des articles 1147 et 1382 du Code civil interprétés à la lumière de la directive CEE 85-374 du 25 juillet 1985, 287 et suivants, 299 et 700 du Code de procédure civile, de :
⇨ faire sommation à la CPAM de la Sarthe d'avoir à :
→ à préciser (et en justifier) à la Cour et aux parties les actions entreprises auprès :
- de l'Etat, afin de recouvrer sa créance, dans le prolongement de la décision de l'Etat du 17 octobre 2000 (pièce 153 de Monsieur Beaulaton) tendant à reconnaître sa responsabilité à l'égard de Monsieur Beaulaton),
- de l'employeur de Monsieur Beaulaton (la CLINIQUE DU PRÉ au Mans) dès lors qu'il lui a été accordé une rente au titre de la législation sur les accidents du travail (pièce 154 de Monsieur Beaulaton),
→ communiquer (et en justifier) le détail des sommes perçues dans ce cadre,
A titre principal,
⇨ constater que Monsieur Beaulaton a obtenu la prise en charge de l'indemnisation des conséquences de sa maladie dans le cadre des dispositions de l'article L 3111-9 du Code de la santé publique et qu'une rente lui est versée à ce titre depuis 2000,
⇨ constater que Monsieur Beaulaton a obtenu la prise en charge de l'indemnisation des conséquences de sa maladie dans le cadre de la législation sur les accidents du travail et qu'une rente lui est versée à ce titre depuis 2000,
⇨ constater que du fait de la reconnaissance par l'Etat de sa responsabilité, la CPAM a pu obtenir (sinon a obtenu) le remboursement des prestations servies à Monsieur Beaulaton,
Dans ces conditions,
⇨ dire que les actions de Monsieur Beaulaton et de la CPAM irrecevables,
⇨ réformer le jugement du tribunal du Mans,
Statuant à nouveau,
⇨ débouter purement et simplement Monsieur Beaulaton et la CPAM de l'intégralité de leurs demandes,
Subsidiairement,
⇨ constater que le Tribunal à retenu un principe de responsabilité de Sanofi Pasteur MSD en s'affranchissant du droit positif tel que posé par la Cour de cassation conformément aux dispositions des articles 1147 et 1382 du Code civil et leur interprétation à la lumière de la directive CEE 85-374 du 25 juillet 2005,
⇨ constater en particulier que le Tribunal a caractérisé un lien de causalité en se fondant sur des éléments qui ne lui permettaient pas, objectivement, de le faire et, partant, a opéré un renversement de la charge de la preuve,
⇨ au besoin, procéder à une vérification de la pièce présentée comme étant le carnet de vaccination de Monsieur Beaulaton, conformément aux dispositions des articles 287 et suivants du Code de procédure civile,

Vu l'arrêt rendu contradictoirement le 30 mars 2005 par la Cour d'appel d'ANGERS (1ère Chambre-B), sur l'appel de la société AVENTIS PASTEUR MSD venant aux droits de la société PASTEUR VACCINS, et qui a :
- infirmé le jugement entrepris,
- débouté Monsieur BEAULATON de toutes ses demandes,
- débouté la société AVENTIS PASTEUR MSD de ses demandes de dommages-intérêts et d'indemnité sur le fondement de l'article 700 du "Nouveau code de procédure civile",
- condamné Monsieur Patrick BEAULATON aux dépens d'appel et de première instance ;

Vu l'arrêt du 22 mai 2008 de la Cour de Cassation, 1ère Chambre Civile, qui, au visa de l'article 1353 du code civil, ensemble 1382 du même code interprété à la lumière de la directive CEE 85-374 du 25 juillet 1985, a cassé cet arrêt dans toutes ses dispositions et renvoyé l'affaire devant la Cour d'appel de Paris, au motif *"que si l'action en responsabilité du fait d'un produit défectueux exige la preuve du dommage, du défaut et du lien de causalité entre le défaut et le dommage, une telle preuve peut résulter de présomptions, pourvu qu'elles soient graves, précises et concordantes"* et *"qu'en se déterminant (...) en référence à une approche probabiliste déduite exclusivement de l'absence de lien scientifique et statistique entre vaccination et développement de la maladie, sans rechercher si les éléments de preuve qui lui étaient soumis constituaient, ou non, des présomptions graves, précises et concordantes du caractère défectueux du vaccin litigieux, comme du lien de causalité entre un éventuel défaut et le dommage subi par M. Beaulaton la cour d'appel n'a pas donné de base légale à sa décision ;"* ;

Vu l'acte du 3 juillet 20085 par lequel Monsieur Patrick BEAULATON a saisi la Cour de renvoi, l'affaire étant enregistrée au Greffe sous le n° RG-08-16254 ;

Vu l'acte du 26 septembre 2008 par lequel la société SANOFI PASTEUR MSD a saisi la Cour de renvoi, l'affaire étant enregistrée au Greffe sous le n° RG-08-18624 ;

Vu l'ordonnance du 17 septembre 2009 prononçant la jonction de la procédure enregistrée au Greffe sous le n° RG-08-18624 avec la présente procédure enregistrée au Greffe sous le n° RG-08-16254 ;

Vu l'ordonnance du Conseiller de la mise en état en date du 12 novembre 2009 qui a :
- fait injonction à Monsieur BEAULATON de produire toutes pièces complémentaires en vue d'établir la sincérité des mentions portées sur le carnet de vaccination produit le 22 juin 2009 et l'administration d'injections du vaccin Genhevac B,
- dit qu'il appartiendra à la Cour de statuer sur l'incident de vérification voire de faux soulevé par la société Sanofi Pasteur MSD ou de déterminer si elle trouve dans la cause les éléments de conviction suffisants pour statuer,
- renvoyé l'affaire à l'audience de mise en état du 7 janvier 2010 pour vérification des diligences et fixation,
- réservé les dépens ;

***

Dans ses dernières conclusions déposées le 23 juillet 2010, Monsieur Patrick BEAULATON demande à la Cour :
- de le recevoir en ses demandes, fins et conclusions et y faire droit,
- dire la société SANOFI PASTEUR MSD venant aux droits de la société AVENTIS PASTEUR MSD venant elle-même aux droits de la SA PASTEUR VACCINS, non recevable, en tout cas non fondée en son appel et en ses demandes, fins et conclusions,

Greffier, lors des débats : Marie-France MEGNIEN

ARRET :

- contradictoire
- par mise à disposition de l'arrêt au greffe de la Cour, les parties en ayant été préalablement avisées dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l'article 450 du code de procédure civile.
- signé par Jacques BICHARD, président et par Gilles DUPONT, greffier

* * *

Vu l'action en responsabilité intentée par Monsieur Patrick BEAULATON après l'administration du vaccin contre l'hépatite B Genhevac B, à l'encontre de la société AVENTIS PASTEUR MSD venant aux droits de la société PASTEUR VACCINS ;

Vu le jugement rendu contradictoirement le 2 novembre 1999 du Tribunal de grande instance du Mans qui a :
- déclaré irrecevables les demandes dirigées contre la CLINIQUE DU PRÉ,
- *Avant plus amplement dire droit,*
- ordonné une expertise confiée au Professeur Jacques RADAR aux fins de décrire l'état de santé de Monsieur Patrick BEAULATON avant et après la vaccination, déterminer le produit utilisé et donner son avis sur les causes des troubles présentés par l'intéressé pour déterminer les responsabilités encourues et les préjudices subis,
- dit n'y avoir lieu à application de l'article 700 du "Nouveau code de procédure civile",
- condamné Monsieur Patrick BEAULATON aux dépens de l'instance introduite contre la CLINIQUE DU PRÉ,
- réservé les autres dépens ;

Vu l'expertise du Professeur Jacques ROULEAU clôturée le 18 mars 2002, qui s'est adjoint le Professeur J. SALAMA, Chef du service de neurologie de l'hôpital Avicenne et le Docteur Marie WELSCH du Centre de pharmacovigilance de Strasbourg, en qualité de sapiteurs ;

Vu le jugement rendu contradictoirement le 2 décembre 2003 par le Tribunal de grande instance du MANS qui a :
- déclaré la société AVENTIS PASTEUR MSD entièrement responsable des troubles neurologiques présentés par Monsieur Patrick BEAULATON,
- dit que la société AVENTIS PASTEUR MSD sera tenue de réparer l'entier préjudice subi par Monsieur Patrick BEAULATON.

Avant plus amplement dire droit,
- ordonné une expertise *(aux fins d'évaluation du préjudice subi)* et désigné le Professeur Bernard MIGNOT,
- ordonné l'exécution provisoire du chef de l'expertise,
- réservé les dépens ;

Vu le rapport d'expertise du Professeur Bernard MIGNOT clôturé le 4 novembre 2004 ;

Grosses délivrées
aux parties le :

REPUBLIQUE FRANCAISE
AU NOM DU PEUPLE FRANCAIS

Simmons & Simmons Avocats à la Cour
Pièce N° 18
J031

COUR D'APPEL DE PARIS

Pôle 2 - Chambre 2

ARRET DU 17 DECEMBRE 2010

(n° , 13 pages)

Numéro d'inscription au répertoire général : **08/16254**

Décision déférée à la Cour : **Décision du 22 Mai 2008 -Cour de Cassation de PARIS**

DEMANDEUR :

Monsieur Patrick BEAULATON
16 Rue des Ajoncs
72700 SPAY

représenté par la SCP GOIRAND, avoués à la Cour
assisté de Maître Maïtena LAVELLE, avocat au barreau de Paris (P 503) plaidant pour la SCP LEDOUX ET ASSOCIES, avocats associés

DEFENDERESSES :

Société SANOFI PASTEUR MSD (venant aux droits de la STE PASTEUR VACCINS) prise en la personne de ses représentants légaux
8 Rue Jonas Salk
69367 LYON

représentée par la SCP GRAPPOTTE-BENETREAU-JUMEL, avoués à la Cour
assistée de Maître Etienne GOUESSE, avocat au barreau de Paris (R 145) plaidant pour la AARPI VIGUIE SCHMIDT PELTIER JUVIGNY, avocats associés

LA CAISSE PRIMAIRE D'ASSURANCES MALADIE DE LA SARTHE prise en la personne de ses représentants légaux
178 Avenue Bollée
72033 LE MANS CEDEX 09

représentée par la SCP HARDOUIN, avoué à la Cour
pas d'avocat

COMPOSITION DE LA COUR :

L'affaire a été débattue le 14 Octobre 2010, en audience publique, devant la Cour composée de :

Jacques BICHARD, Président
Marguerite-Marie MARION, Conseiller
Marie-Hélène GUILGUET-PAUTHE, Conseiller

qui en ont délibéré

1° Chambre Section B

N° RG 04/03730

Date : 04 Avril 2006

AFFAIRE :
NEDROMI
C/
SA LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE, SNC SANOFI PASTEUR MSD, CAISSE PRIMAIRE D'ASSURANCE MALADIE DE MONTPELLIER, APGIS

EN CONSEQUENCE

LA REPUBLIQUE FRANCAISE

Mande et Ordonne :

- à tous huissiers de justice sur ce requis de mettre ce présent arrêt à exécution

- aux Procureurs Généraux et aux Procureurs de la République près les Tribunaux de Grande Instance d'y tenir la main

- à tous Commandants et Officiers de la force publique de prêter main forte lorsqu'ils en seront légalement requis :

En foi de quoi la présente décision a été signée sur la minute par le Président et par le Greffier.

POUR EXPEDITION CERTIFIEE CONFORME

Montpellier, le 06 Avril 2006

P/ LE GREFFIER EN CHEF,

COUR d'APPEL de MONTPELLIER

Au fond

Confirme la décision entreprise en toutes ses dispositions par motifs ajoutés.

Dit n'y avoir lieu à application des dispositions de l'article 700 du nouveau code de Procédure civile.

Rejette toutes autres demandes ;

Condamne Monsieur NEDROMI aux entiers dépens de l'instance et d'appel avec droit de recouvrement à M° NEGRE et LA SCP SALVIGNOL GUILHEM, avoué, conformément à l'article 699 du Nouveau Code de Procédure Civile.

Le Greffier Le Président.

Ybs.

NEDROMI car le fait pour le vaccin de l'hépatite B d'être à l'origine de la sclérose en plaques laisse présumer le caractère défectueux de ce vaccin ;

Il est constant au regard des développements que Monsieur NEDROMI n'a pas rapporté la preuve du fait que le vaccin contre l'hépatite B serait à l'origine de la sclérose en plaques ni de manière scientifique, ni par présomption ; que de même il n'a pas rapporté la preuve du manquement des laboratoires au principe de précaution ;

Il est aussi constant et en droit qu'il n'existe aucun lien contractuel entre le patient et le laboratoire de telle sorte que Monsieur NEDROMI ne peut venir rechercher la responsabilité des laboratoires au titre des dispositions de l'article 1147 du code civil ;

Il est également constant que Monsieur NEDROMI n'a nullement rapporté la preuve d'un vice inhérent au vaccin que ce soit le GENHEVAC B ou l'ENGERIX B, car le défaut d'un vaccin exige la caractérisation objective non pas à partir d'un résultat mais à partir du produit lui-même, ce que Monsieur NEDROMI ne fait nullement ;

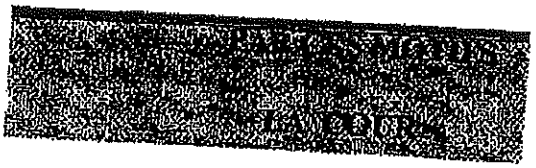
Il est enfin constant que depuis la date d'administration des deux vaccins à Monsieur NEDROMI ceux-ci n'ont nullement été retirés du marché par l'autorité habilitée à le faire, démontrant de ce fait leur absence totale de vice ;

Ainsi donc Monsieur NEDROMI sera débouté également en cette demande.

Ce débouté entraînera de facto celui des demandes de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Montpellier Lodève ;

La décision sera donc confirmée en toutes ses dispositions par motifs ajoutés.

Il n'est pas inéquitable de laisser à chacune des parties la charge de ses frais irrépétibles.



Reçoit Monsieur NEDROMI en son appel et le déclare régulier en la forme.

Déboute la SAS GLAXOSMITHLINE en sa demande de rejet des dernières écritures de Monsieur NEDROMI ;

Monsieur HERNAN, a abouti à des réponses radicalement différentes ;

C'est ainsi que la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 21/05/02 a proposé la clôture des enquêtes officielles et le retour à un suivi standard concernant les atteintes du système nerveux et ce au vu notamment de l'accumulation de données épidémiologiques n'ayant pas permis d'étayer l'hypothèse de la responsabilité vaccinales pour les maladies auto-immunes et neurologiques : la même commission dans son procès-verbal du 1/07/03 prend acte des données de pharmacovigilance accumulées et estime que ces données ne plaident pas en faveur de l'existence d'un risque ; ces données seront confirmées dans le procès-verbal de la même commission du 23/11/04 ;

Parallèlement l'OMS parle dans son relevé épidémiologique du 22/11/02 de coïncidence à ce propos ;

Enfin la conférence de Consensus invoquée par Monsieur NEDROMI à l'appui de ses thèses précise à l'issue de sa réunion des 10 et 11/09/03 qu'il n'existe pas de preuve de l'existence d'une relation de cause à effet entre la vaccination au titre de l'hépatite B et la survenance d'atteinte démyélinisantes et non démyélinisantes chez l'adulte comme chez l'enfant ;

En ce qui concerne la différence de régime entre les personnes soumises à vaccination obligatoire et les autres invoquée par Monsieur NEDROMI il est constant qu'il s'agit là d'une différence légale que seule la loi peut supprimer ; au surplus la cour de cassation dans un arrêt en date du 2/11/04 a rejeté le pourvoi d'une victime qui reprochait à la cour d'appel d'avoir rejeté sa demande en indiquant que cette décision avait été prise au regard de l'absence de preuve du lien de causalité entre la lésion et la vaccination et qu'ainsi la victime ne pouvait se prévaloir de la législation professionnelle ;

Enfin l'application du principe de précaution par les juridictions administratives résulte d'une règle s'imposant aux pouvoirs publics, qui n'est pas reconnu dans le cadre de la responsabilité civile ; c'est pourquoi ce principe ne peut s'appliquer aux laboratoires mais uniquement aux autorités publiques chargées de contrôler la mise sur le marché des différents médicaments et donc d'en ordonner le retrait en cas de risques avérés dans l'utilisation de l'un d'entre eux ;

C'est pourquoi au regard de l'ensemble de ces éléments la demande de Monsieur NEDROMI au titre du principe de précaution sera rejetée ;

Monsieur NEDROMI fait également plaider au regard des dispositions de l'article 1147 du code civil interprétés à la lumière de la directive le manquement à l'obligation contractuelle de sécurité résultat de la part des laboratoires à l'égard de Monsieur

Monsieur NEDROMI sur la base de cette théorie juridique indique qu'il peut être affirmé concernant la vaccination massive de la population adulte en France qu'un défaut de précaution a été commis par les laboratoires ; que l'existence du risque grave est avéré par les notices mêmes des vaccins ; que le doute scientifique est suffisamment discuté depuis 15 ans pour estimer qu'il est avéré sans autre développement ; qu'il reste à apprécier la gestion de ce risque par les laboratoires ;

Monsieur NEDROMI indique toujours que la France est un pays de faible endémie et où le taux des porteurs de l'hépatite B se situait entre 0.2% et 0.5 % dans les années 1990 ; que l'OMS a recommandé une vacoination massive pour les pays où le taux est supérieur à 2 % ; que le rapport bénéfice/risque du vaccin pour les adultes n'appartenant pas à une population à risque est extrêmement discutable ; qu'enfin il est choquant de constater que les personnes adultes n'ayant pas un intérêt réel à la vaccination sont en l'état de la jurisprudence moins protégées que les personnes ayant un intérêt réel à la vaccination qui bénéficient du régime d'indemnisation prévu par les règles relatives à la vaccination obligatoire ; qu'il convient donc de remédier à ce paradoxe ;

Il est cependant constant d'une part que les laboratoires ne sont pas à l'origine de la campagne de vaccination faite au cours des années 1990 qui au demeurant n'a, au titre des personnes non soumises à vaccination obligatoire, eu qu'un caractère incitatif et non pas contraignant ;

Il est aussi constant que Monsieur NEDROMI, qui se qualifie lui-même de personne non à risque au titre de l'hépatite B, avait à sa disposition, dès avant la première injection, la notice publiée par les laboratoires faisant état de cas constatés de sclérose en plaques et qu'il a demandé à 4 reprises, à deux médecins différents, et malgré cela à subir les injections de vaccin contre l'hépatite B, de telle sorte qu'il ne peut venir aujourd'hui reprocher un manquement à l'obligation d'information de la part des laboratoires ;

Il est aussi constant et contrairement à ce que soutenu par Monsieur NEDROMI que les données statistiques ne font nullement de la population française une population à risque ; que le rapport DARTIGUES en date du 15/02/02 indique qu'aucune donnée ne permet d'affirmer que la vaccination contre l'hépatite C augmente le risque de sclérose en plaques ; que l'OMS dans un communiqué en date du 2/10/98 indiquait que le vaccin contre l'hépatite B « présente un niveau exceptionnel d'innocuité et d'efficacité » et qu'on estime à 3 milliards de doses le nombre de vaccin diffusés dans le monde ;

Certes l'étude HERNAN a conclu à un risque statistiquement augmenté des cas de sclérose en plaques après vaccination contre le virus de l'hépatite B mais il est aussi constant qu'une contre analyse menée par les services de l'OMS, sur les critères de

Monsieur NEDROMI fait encore soutenir l'absence de facteur personnel susceptible de justifier le déclenchement de la maladie ; la même réponse peut être faite car d'une part Monsieur NEDROMI ne produit aucun examen précédant la 1[ier] injection pouvant rapporter cette preuve, qui au demeurant est encore à ce jour impossible au plan scientifique ;

En droit cette incertitude interdit le raisonnement qui consiste à établir un lien de causalité par élimination des autres causes possibles du préjudice allégué dans la mesure où la liste précise des causes n'existe pas dans l'état des données acquises de la science ;

Monsieur NEDROMI tire aussi argument de la mention faite dans le VIDAL au titre des EFFETS INDESIRABLES du vaccin de cas de sclérose en plaques ;

Il est cependant constant et en droit qu'il appartient au laboratoire d'apporter une information complète au patient et qu'ainsi les laboratoires ne pouvaient pas passer sous silence l'existence de cas rapportés de sclérose en plaques de manière concomitante avec la vaccination au titre de l'hépatite B ; il est tout aussi constant et dans les faits que l'existence de cas rapportés ne signifie nullement l'existence de cas prouvés puisque Monsieur NEDROMI oublie de citer la dernière phrase afférente à cette information : « la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie » ;

Ainsi donc cette mention de la part des laboratoires ne signifie nullement la reconnaissance de leur part d'une responsabilité dans cette concomitance en l'absence d'éléments médicaux concordants ;

Ainsi donc Monsieur NEDROMI sera débouté en sa demande de reconnaissance de la théorie de la présomption d'imputabilité ;

Monsieur NEDROMI fait ensuite soutenir le manquement par les laboratoires au principe de précaution qui est venu compléter l'obligation de prévention ; il indique que ce principe de précaution a été introduit en droit français par une loi du 2/02/95 codifiée dans le code rural et a ensuite été constitutionnalisé par les parlementaires et reconnu par le droit communautaire ; il ajoute que ce principe a aussi été appliqué par le juge national.

Monsieur NEDROMI précise que ce principe suppose la démonstration d'un risque grave dont la réalité est discutée scientifiquement et que l'originalité de la reconnaissance de la faute de précaution découle de son incidence en matière de causalité ; que la composante inhérente à la précaution que constitue le doute scientifique justifie l'atteinte au caractère certain du lien causal ; que l'infléchissement de la rigueur de la charge de la preuve est possible pour permettre de substituer à une causalité certaine une causalité probable ;

A ce jour il n'est pas contesté dans le monde scientifique que les causes déclenchantes de la sclérose en plaques demeurent inconnues ; par voie de conséquence le troisième postulat de la théorie de la présomption ne peut être rempli puisque le demandeur ne peut pas démontrer que l'ensemble des autres causes possibles (en dehors de la vaccination au titre de l'hépatite B) de ce dommage ont été circonscrites et donc exclues;

Ce seul fait conduit à rejeter la théorie de la présomption invoquée par Monsieur NEDROMI ;

De plus Monsieur NEDROMI ne démontre nullement l'existence du risque thérapeutique qu'il invoque car en effet et contrairement au risque de contamination virale par transfusion sanguine, qui est un risque scientifiquement avéré et établi, le risque de survenue d'une sclérose en plaques à la suite d'une vaccination au titre de l'hépatite B est purement hypothétique et n'a jamais été scientifiquement démontré ;

En effet l'étude HERNAN invoquée par Monsieur NEDROMI ne porte que sur un nombre limité de patients (11) et a largement été controversée dans le monde scientifique dès sa parution, de nombreux professeurs de médecine de par le monde attestant, sur des études de cas plus significatives, l'absence de toute relation de cause à effet entre la vaccination au titre de l'hépatite B et le déclenchement de la sclérose en plaques ; l'OMS a publié un communiqué lors de la parution de l'étude HERNAN indiquant : « qu'elle ne considère pas que les résultats de cette étude fournissent des éléments convaincants en faveur de l'hypothèse que la vaccination soit associée à un risque accru de sclérose en plaques » ; enfin le Comité consultatif près l'OMS, reprenant les théories de Monsieur HERNAN et l'appliquant à un échantillon plus large n'a identifié aucune corrélation entre la vaccination hépatite B et la survenue de la sclérose en plaques et cela à aucun moment dans les 5 ans qui ont suivi la vaccination ;

De plus les autres études produites par Monsieur NEDROMI sont tout aussi largement contredites à la fois par les études faites par d'autres collèges d'expert mais aussi par la réalité des faits puisqu'à ce jour des centaines de millions de personnes ont été vaccinées de par le monde sans qu'une épidémie de sclérose en plaques ne s'en soit suivie ;

Monsieur NEDROMI fait aussi soutenir la concordance chronologique entre la vaccination et l'apparition de la maladie ; s'il est exact qu'une certaine concordante de temps existe entre ces deux éléments il n'en demeure pas moins qu'elle ne peut établir à elle seule une présomption de causalité dans la mesure où Monsieur NEDROMI ne démontre nullement l'exclusion de l'ensemble des autres causes possibles de sa maladie ; or il est constant que l'étiologie de l'ensemble des maladies auto-immunes du système nerveux central est à ce jour encore inconnue ;

En conséquence Monsieur NEDROMI sera débouté de l'ensemble de ses demandes préliminaires ;

Par voie de conséquence toujours il appartient à Monsieur NEDROMI de rapporter la preuve, outre du dommage invoqué, du défaut du produit mis en cause et du lien de causalité entre le défaut et le dommage ;

Il est constant que dans le cas d'espèce Monsieur NEDROMI ne rapporte nullement la preuve directe du lien de causalité prouvant exister entre la maladie dont il est atteint et les vaccinations au titre de l'hépatite B qu'il a reçu courant 1994 et 1995 ainsi que cela résulte des conclusions du rapport d'expertise judiciaire produit aux débats ;

C'est pourquoi Monsieur NEDROMI fait soutenir que la création d'une présomption de causalité n'est pas contraire aux dispositions de l'article 1315 du code civil concernant la charge de la preuve ; il ajoute d'une part que s'il est avéré que le vaccin produit par le génie génétique et ce jusqu'à son injection, met en œuvre un principe actif qui conditionne son efficacité de sorte qu'il a nécessairement un dynamisme propre entraînant chez le patient une réaction dépendant de nombreux facteurs individuels non totalement maîtrisés ; que c'est ainsi qu'il peut être à l'origine d'effets secondaires ; que l'histologie et l'étiologie de la sclérose en plaques sont inconnues ; que donc les limites actuelles de la science ne permettent de donner aucune réponse à cette question que ce soit dans un sens ou dans l'autre ; il indique d'autre part qu'une indication sur le VIDAL d'un lien possible entre le vaccin et la sclérose en plaques a été posée et peut être constatée sur les notices des vaccins dont Monsieur NEDROMI a bénéficié ; que ce risque a été objectivé depuis ; que c'est ainsi que lors de la dernière conférence de consensus de l'année 2003 les conclusions ont été réservées en attente de la publication de l'étude de Monsieur HERNAN, qui a été publiée au mois de septembre 2004 et qu'il résulte de cette étude que chez l'adulte il peut être retrouvé une association statistiquement significative entre la vaccination et la maladie ; que c'est ainsi que le mécanisme de la présomption de causalité pourra être retenu pour solutionner les difficultés à établir le lien de causalité ;

Il résulte des dispositions de l'article 1353 du code civil « que les présomptions qui ne sont point établies par la loi sont abandonnés aux lumières du magistrat qui ne doit admettre que les présomptions graves, précises et concordantes » ;

En droit il appartient donc au demandeur de rapporter la preuve que le fait invoqué puisse, au regard des données acquises de la science, être une cause génératrice du dommage ; qu'il soit a priori hautement probable que ce facteur a été à l'origine dudit dommage et qu'enfin l'ensemble des autres causes possibles de ce dommage aient pu être circonscrites et exclues ;

connaissances scientifiques il n'est pas possible de décrire l'étiologie de cette maladie. Avant les trois injections Monsieur NEDROMI ne présentait pas de signes de sclérose en plaques. Dans les jours qui ont suivi chacune des injections litigieuses il n'a été noté aucun symptôme ou trouble particulier évocateur de la sclérose en plaques. Il n'y a pas de lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition de la sclérose en plaques » ;

Il résulte des faits non contestés par les parties que Monsieur NEDROMI a reçu, à sa demande, une première injection de vaccin contre l'hépatite B de type GENHEVAC PASTEUR le 7/02/94, une deuxième injection de type ENGERIX B le 6 Août 1994 et une troisième de GENHEVAC B PASTEUR le 19/09/94 ; il a aussi reçu une injection de GENHEVAC B PASTEUR le 6/07/95 au titre du rappel ; il est constant que les premiers symptômes de la sclérose en plaques sont apparus au mois de janvier 1995 caractérisés par une névrite optique rétro bulbaire bilatérale et un syndrome cérébello-vestibulaire ;

Monsieur NEDROMI rappelle à titre préliminaire que les vaccins ont été délivrés en 1994 et 1995 ; que donc les dispositions de la loi de 1998 et en particulier l'article 21 ne sont pas applicables à son cas ; que par contre la cour devra interpréter le droit national à la lumière de la directive du 25 juillet 1985 ; il ajoute que le débat est réduit à la question de la causalité pouvant exister entre la vaccination par le vaccin de l'hépatite B et l'apparition de la sclérose en plaque et que la simple reconnaissance du lien d'imputabilité entre le vaccin et la maladie permet de présumer le défaut du produit ;

Monsieur NEDROMI indique encore que l'étude du lien causal ne peut être faite qu'après avoir déterminé le système de loi applicable au cas d'espèce. Il précise à ce propos que les produits de santé constituent un secteur déterminé de production et ne sont pas soumis au régime général du droit communautaire ; il ajoute que les produits de santé justifient une appréhension particulière de la causalité pouvant exister avec des effets indésirables ; il précise enfin que les dispositions de l'article 13 de la directive du 25 Juillet 1985 ont été interprétées en droit français comme permettant le maintien de l'ensemble des régimes de responsabilité antérieur et notamment le régime général de l'obligation prétorienne de sécurité élaborée par la jurisprudence de manière à palier le retard du législateur français dans la transposition du texte communautaire ;

Il est cependant constant en droit français que dans le cas d'espèce il convient de statuer au regard des dispositions des articles 1147 et 1382 du code civil interprétés à la lumière de la directive CEE n° 85-374 du 25 Juillet 1985 ; toute discussion de la part de Monsieur NEDROMI autre que cette interprétation des textes n'est que pure construction juridique qui ne peut recevoir application devant les juridictions nationales ;

préjudice ;

Vu les écritures de la SAS GLAXOSMITHLINE en date du 13/02/06 par lesquelles elle demande à la cour de confirmer la décision entreprise et subsidiairement d'ordonner une nouvelle mesure d'expertise médicale aux fins de rechercher le lien de causalité pouvant exister entre la vaccination et l'apparition de la maladie ; plus subsidiairement d'ordonner une expertise médicale aux fins de déterminer les différents chefs de préjudice de Monsieur NEDROMI ;

Vu les écritures de la SCN SANOFI PASTEUR MSD en date du 6/02/06 par lesquelles elle demande à la cour de confirmer la décision entreprise ;

Vu les écritures de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Montpellier Lodève en date du 13/12/04 par lesquelles elle demande à la cour de lui donner acte de ce que son recours s'élève à la somme de 596.190,37 euros ; de l'autoriser à prélever cette somme sur les sommes allouées à Monsieur NEDROMI ; de lui allouer en outre la somme de 760 euros au titre de l'indemnité forfaitaire ;

Vu les écritures sur incident en date du 20/02/06 de la SAS GLAXOSMITHLINE tendant au rejet des dernières écritures de monsieur NEDROMI ;

Vu les écritures en réponse de Monsieur NEDROMI en date du 20/02/06 dans lesquelles il indique que la SAS GLAXOSMITHLINE ne demande ni le report ni la révocation de l'ordonnance de clôture mais seulement le rejet de ses écritures ; que par suite cette demande devra être rejetée ;

Il est constant que dans ses dernières écritures Monsieur NEDROMI communique diverses pièces dont 5 décisions judiciaires qui sont censées être connues de toutes les parties ; il communique aussi l'article HERNAN, déjà communiqué et analysé par la SAS GLAXOSMITHLINE en ses écritures page 12 ; il communique enfin deux études de Monsieur FAURE et de Mme DUNBAR qui ne sont que deux études de plus apportées par Monsieur NEDROMI à l'appui de ses thèses et qui n'apportent aucun élément fondamentalement nouveau par rapport à l'ensemble des pièces qu'il a déjà produit ;

En conséquence la demande de la SAS GLAXOSMITHLINE sera rejetée et les dernières écritures et pièces communiquées par Monsieur NEDROMI seront déclarées recevables ;

Vu les conclusions du rapport d'expertise déposé par Mrs les professeurs AUGUSTIN, JANBON et GENETET le 10/02/02 à la suite de leur désignation par ordonnance de référé en date du 17/05/01 desquelles il résulte « que Monsieur NEDROMI est atteint d'une sclérose en plaques et en l'état actuel des

Vu les écritures de Monsieur NEDROMI en date du 16/02/06 par lesquelles il demande à la cour de rejeter les pièces produites en Anglais par les laboratoires ; de constater que la directive communautaire ne porte pas atteinte aux droits de la victime pouvant se prévaloir d'un régime spécial de responsabilité existant au moment de la notification de la directive ; de constater que les juridictions nationales ont toujours reconnu un régime particulier applicable aux produits de santé notamment en matière de démonstration du lien causal entre le préjudice et le produit litigieux, d'écarter la directive du 25/07/85 pour éclairer les dispositions du droit commun applicables au cas d'espèce ; en tout état de cause de constater que la reconnaissance d'une présomption de causalité ne remet nullement en cause la charge de la preuve telle que prévue par l'article 1135 du code civil et par la directive communautaire ; de constater qu'en l'espèce la difficulté concernant l'établissement du lien causal concerne non la réalisation particulière d'un risque thérapeutique établi mais l'existence même de ce risque ; de constater l'insuffisance des mécanismes probatoires ; de dire qu'une présomption de causalité doit trouver application au cas d'espèce du fait d'une part de l'existence d'un risque thérapeutique plausible et de l'impossibilité corrélative d'établir de manière certaine un lien causal entre le vaccin et le dommage ; vu la concomitance du temps entre la vaccination et l'apparition de la maladie, vu l'absence de facteurs personnels à la victime susceptible de justifier le déclenchement de la maladie ; dire que le lien de causalité entre la vaccination de l'hépatite B et la sclérose en plaques est présumée faute aux laboratoires requis de démontrer l'innocuité de leur vaccin ; vu l'article 1147 du code civil interprété à la lumière de la directive si le régime général est inapplicable au cas d'espèce de constater que le fait pour le vaccin de l'hépatite B d'être à l'origine de la sclérose en plaques laisse présumer le caractère défectueux de l'hépatite B ; de dire que les laboratoires ont manqué à leur obligation contractuelle de sécurité résultat ; subsidiairement vu le principe de précaution, de dire que Monsieur NEDROMI appartenant à la population adulte non exposée à un risque particulier de contamination par le virus de l'hépatite B a été indûment vacciné ; de dire que les laboratoires se sont rendus coupables à son égard d'un défaut de précaution ; de constater que le défaut de précaution légitime la reconnaissance d'une présomption de causalité nécessaire à l'affirmation d'un lien d'imputabilité malgré le doute scientifique inhérent au débat ; de dire le défaut de précaution commis par les laboratoires en relation avec le développement de la maladie de la sclérose en plaques ; de condamner in solidum les laboratoires à indemniser les préjudices subis par Monsieur NEDROMI du fait du développement de la maladie ; d'allouer à Monsieur NEDROMI la somme de 250.000 euros en réparation de son préjudice global et unique pour les effets indésirables et secondaires pouvant être attachés au vaccin ou si mieux aime d'allouer la somme de 80.000 euros en réparation de son préjudice moral spécifique et celle de 67.500 euros à valoir sur son indemnisation définitive et avant dire droit d'ordonner une mesure d'expertise médicale pour déterminer les différents chefs de

CAISSE PRIMAIRE D'ASSURANCE MALADIE DE MONTPELLIER, prise en la personne de son Directeur en exercice, domicilié en cette qualité au siège social sis
29 Cours Gambetta
34000 MONTPELLIER
représentée par la SCP NEGRE - PEPRATX-NEGRE, avoués à la Cour

APGIS, prise en la personne de son représentant légal en exercice, domicilié en cette qualité au siège social sis
28 bis Rue du Sorbier
75977 PARIS CEDEX 20
assignée à personne habilitée le 17/12/04.

ORDONNANCE DE CLOTURE DU 16 Février 2006

COMPOSITION DE LA COUR :

L'affaire a été débattue le **21 FEVRIER 2006**, en audience publique, devant la Cour composée de :

M Gérard DELTEL, Président
M Yves BLANC-SYLVESTRE, Conseiller
Mme Gisèle BRESDIN, Conseiller
qui en ont délibéré.

Greffier, lors des débats : Mme Myriam RUBINI

Ministère public :

La procédure a été communiquée le 10 novembre 2005 au MINISTERE PUBLIC, pris en la personne du Procureur Général près la Cour d'appel de Montpellier, représenté par Monsieur NANNINI Substitut Général

ARRET : REPUTE CONTRADICTOIRE

- prononcé publiquement par M Gérard DELTEL, Président.

- signé par **M Gérard DELTEL, Président**, et par **Mme Myriam RUBINI, Greffier** présente lors du prononcé.

Vu le jugement du Tribunal de Grande instance de Montpellier en date du 1/06/04 qui a débouté Monsieur NEDROMI en toutes ses demandes et subséquemment la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Montpellier Lodève et l'appel formé contre cette décision par Monsieur NEDROMI en date du 18/06/04 ;

A06.1B 1897

Simmons & Simmons Avocats à la Cour Pièce N° 17 J 031

COUR D'APPEL DE MONTPELLIER

1° Chambre Section B

ARRET DU 04 AVRIL 2006

Numéro d'inscription au répertoire général : **04/03730**

NEGRE AVOCATS 34000 MONTPELLIER Tel 08

Décision déférée à la Cour : *Jugement du 01 JUIN 2004 TRIBUNAL DE GRANDE INSTANCE DE MONTPELLIER N°RG 03/3712*

APPELANT :

Monsieur Moktar NEDROMI
né le 16 Mai 1970 à MONTPELLIER (34000)
de nationalité Française
Le Domaine de l'esplanade
14 Rue du Bicentenaire de la République
34830 CLAPIERS
représenté par la SCP ARGELLIES - TRAVIER - WATREMET, avoués à la Cour
assisté de la SCP SCHEUER-VERNHET-JONQUET, avocats au barreau de MONTPELLIER

INTIMEES :

SOCIETE LABORATOIRE GLAXOS MITHKLINE, prise en la personne de son Président en exercice, domicilié en cette qualité au siège social sis
100 Route de Versailles
78163 MARLY LE ROI
représentée par la SCP NEGRE - PEPRATX-NEGRE, avoués à la Cour
assistée de Me Jacques-Antoine ROBERT, avocat au barreau de PARIS

SNC SANOFI PASTEUR MSD venant aux droits de SNC AVENTIS PASTEUR MSD en suite de son rachat, prise en la personne de son Gérant en exercice, domicilié en cette qualité au siège social sis
8 Rue Jonas Salk
69007 LYON CEDEX 07
représentée par la SCP SALVIGNOL - GUILHEM, avoués à la Cour
assistée du CABINET ELKAIM-PAGANI-MONTERET AMAR avocats au barreau de PARIS

die n'est souvent pas réalisée au stade des premiers symptômes. Dans plusieurs études, la date des premiers symptômes est souvent incertaine et il est difficile de se prononcer alors sur un intervalle fiable entre le facteur exposant (en l'occurrence la vaccination) et la maladie. Il est même parfois difficile d'affirmer que la maladie n'existait pas avant la vaccination. En effet, il n'y a pas de marqueur diagnostic spécifique. Le diagnostic de sclérose en plaque repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs. De plus, cette difficulté diagnostique varie selon les trois formes de la maladie qui peut être récurrente/rémittente, secondairement progressive et progressive primitive. Ce dernier tableau, représentant 10 à 15 % de cas est très difficile à dépister et il n'est pas toujours possible de savoir, lors de survenue de signes cliniques, s'il s'agit réellement d'une première poussée. Il est vrai que des critères diagnostiques ont été définis. En 1983 étaient retenus les critères de Poser, basés sur des arguments cliniques et biologiques. Ceux-ci ont été révisés avec les progrès faits en matière d'imagerie et l'apport de l'IRM. Depuis l'année 2000, sont utilisés les critères de MacDonald incluant des aspects IRM[29]. Ces critères, s'ils permettent une fiabilité diagnostique pour certains auteurs, sont cependant des critères en constante évolution[30]. Il est important que l'expert rende compte de cet état des lieux au juge.

- *Les autres causes du dommage* : il est habituel d'évoquer les notions d'état antérieur ou de terrain prédisposant. La prédisposition est un terme, s'il est fréquemment rencontré en jurisprudence, qui ne recouvre pas toujours de connotations médicales précises. En ce qui concerne la sclérose en plaque, on ne connaît pas les signes qui, par exemple, pourraient permettre de distinguer une sclérose en plaque iatrogène d'une sclérose en plaque naturelle. Une susceptibilité génétique est évoquée mais elle ne suffit pas à tout expliquer. Des facteurs environnementaux interviennent vraisemblablement. L'hypothèse d'une stimulation virale est évoquée mais ce ou ces virus ne sont pas identifiés.

Le rôle d'autre vaccin a déjà été évoqué et des études ont contribué à étayer le doute. Ainsi, dans les années 1960, s'est posée la question des risques de la vaccination contre la grippe. Il existe également des formes frontières et des diagnostics différentiels parfois difficiles à faire.

Le juge doit pouvoir comprendre, à travers le rapport d'expertise, que la sclérose en plaque est une maladie auto-immune dont on ne connaît ni l'origine, ni les facteurs déclenchants.

L'expert ne peut donc pas se prononcer en termes de lien certain et direct. Et ce doute de l'expert doit être clairement exprimé. Se basant sur des études statistiques et sur les connaissances médicales actuelles, il devra préciser à la fois les raisons du caractère hypothétique du lien de causalité et le degré de vraisemblance qu'il accorde à cette hypothèse. Il fournira ainsi au juge des éléments qui pourront être retenus par celui-ci comme des indices plus ou moins graves et plus ou moins concordants. Par exemple, il pourra estimer que, vu les études réalisées, un risque ne peut être exclu mais qu'il est infime ou préciser que le risque ne peut être retenu. Mais il est très important que l'expert soit prudent et qu'il fasse part de ses observations de manière explicite. Il devra également donner un avis objectif sans s'immiscer dans la solution juridique.

Marc Girard, conseil en pharmacovigilance et expert près la CA de Versailles, proposait une idée de base qui était de se représenter la causalité comme une échelle croissante allant de « exclu » à « probable » et de tenter, dans chaque affaire, de positionner la victime sur cette échelle[31]. À charge ensuite pour les juges de déterminer les seuils à partir desquels ils prendront la décision de retenir le lien de causalité juridique, notion différente du lien de causalité scientifique.

Cette attitude prudente, nécessaire dans le domaine de l'expertise, est d'autant plus à rappeler en la matière que l'imputation à la vaccination contre l'hépatite B de nouvelles complications neurologiques est actuellement discutée. L'expert est un technicien. *L'expertise médicale constitue une procédure de recherche d'une réalité médicale. Le médecin n'est pas un juriste et son appréciation ne doit jamais se substituer à celle du juge : il doit seulement lui fournir toutes les informations médicales, sans en tirer les conséquences juridiques dont seul le magistrat a la responsabilité*[32]. Cette frontière entre l'avis technique demandé et les conséquences juridiques doit, plus que jamais, exister dans le domaine des complications neurologiques postvaccinales.

[29] W McDonald et al. "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis" Ann Neurol. 2001; 50:121–127.

[30] Grand'Maison F. « Les nouveaux critères diagnostiques de la sclérose en plaque ». SP Quebec. 2002 Vol 26(98) :3–4.

[31] Girard M. « Expertise médicale : questions et réponses sur l'imputabilité médicamenteuse » : D. 2001, Chron. p.1251.

[32] Lambert-Faivre Y. *Droit du dommage corporel.* Précis Droit privé, 5e ed., DALLOZ, 2004, § 30, p. 97.

la recherche sur cette maladie. Plusieurs études épidémiologiques ont cependant été réalisées. La méthode utilisée a souvent été celle des études cas/témoins : cette méthode consiste à sélectionner un certain nombre de patients atteints de sclérose en plaque et un groupe de témoins indemnes de sclérose en plaque, ressemblant le plus possible aux cas témoins (âge, sexe, lieu d'habitation, mode de vie...). Dans chaque cas est recherché de façon rétrospective s'il y a eu ou non vaccination contre l'hépatite B. Ces études cas/témoins sont sujettes à de nombreux biais liés d'une part à la constitution de groupes témoins et, d'autre part, à la nature rétrospective de la constitution de données.

Jusqu'en 2000, différentes études ont été conduites. Nous pouvons notamment citer quelques études de cohortes ou de cas/témoins[15–19] qui n'avaient pas montré de résultats statistiquement significatifs associant la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'atteintes démyélinisantes.

Après la reconnaissance, par les juridictions françaises d'une indemnisation possible de patients atteints de SEP après vaccination, de très nombreuses études ont été réalisées et beaucoup ont été publiées[20–23]. La plupart ne démontraient pas de lien significatif entre la vaccination et la survenue de la maladie. Divers experts avaient donc conclu à l'absence de lien entre la vaccination et la survenue de la maladie[24–26].

Récemment ont été publiés les résultats d'une enquête prospective menée par une équipe de Boston. Cette étude a été réalisée à partir d'une base de données de médecine générale britannique (General Practice Research Database : GPRD). Cette étude relance le débat scientifique puisqu'elle semble démontrer qu'il existe une incidence accrue de survenue de SEP dans les trois ans suivant une vaccination contre l'hépatite B[27].

L'imputabilité d'accidents médicamenteux se discute habituellement autour de plusieurs arguments : le rôle causal du fait générateur, la chronologie et les autres causes du dommage.

- *Le rôle causal du fait générateur* : pour se prononcer, l'expert s'appuie habituellement sur des études concernant le mécanisme physiopathologique et apporte des éléments de réponse en comparant, par exemple, la prévalence d'une population exposée par rapport à une population témoin. En ce qui concerne la sclérose en plaque, l'étiologie n'est pas bien connue. Les études, en matière de prévalence, sont contradictoires comme nous l'avons vu auparavant. Il est important que l'expert soit clair dans les propos qu'il rapporte. Il doit expliquer les études réalisées, leurs valeurs et leurs limites. Il est important que, par exemple, l'expert souligne que les études réalisées dans ce domaine sont essentiellement des études cas/témoins et que le niveau de preuves de ces études est faible car soumis à de nombreux biais. Il doit citer les études qui semblent démontrer un lien entre la maladie et la vaccination mais également citer les études qui démontrent l'inverse et rapporter la part de ces études (par exemple, rappeler qu'une étude récente semble retrouver un lien alors que six autres études relativement récentes également n'ont pas retrouvé de lien significatif). Il faut que l'incertitude scientifique ressorte clairement du rapport de l'expert.
  Il peut également, pour étayer sa discussion, rapporter les avis et conseils qui étaient donnés par la communauté scientifique. Par exemple, en matière de vaccination par l'hépatite B, beaucoup d'auteurs s'accordent à dire que la vaccination des sujets à risque doit être poursuivie. Même les auteurs de la dernière publication qui semble démontrer un possible lien entre la vaccination et la survenue d'une sclérose en plaque préconisent le maintien de la politique actuelle de vaccination systématique. Inversement, dans les années 1970, de nombreux auteurs recommandaient de s'abstenir de prescrire le Distilbène. Ces éléments peuvent être des arguments supplémentaires permettant au juge d'étayer ses présomptions.
- *La chronologie* : la concordance de temps entre la maladie et le facteur potentiel est un élément insuffisant mais important. Son analyse repose habituellement, là encore, sur une bonne connaissance des mécanismes physiopathologiques et des études statistiques. En matière de sclérose en plaque, même si des études offrent des résultats intéressants[28], elles ne peuvent servir de support à des arguments fiables en matière d'expertise. La chronologie est d'autant plus difficile à établir que la découverte de la mala-

[15] Quast U et al. "Vaccination of patients with encephalomyelitis disseminata". Vaccine 1991;9:228–30.

[16] Myers LW et al. "Swine influenza virus vaccination in multiple sclerosis". J Infect. Dis 1977 :136 :546–554.

[17] Confavreux C et al. "Vaccinations and the risk of relapse in patient with multiple sclerosis". N Engl J Med 2001 ;344 :319–326.

[18] Bamfort CR et al. "Swine influenza vaccination in patients with multiple sclerosis" Arch Neurol 1978 ;35 :242-243.

[19] Sturkenboom MC et al. "Demyelination, multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: a population based study in the UK" Neurology 2000 ;54 : A166.

[20] Confavreux C et al. "Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis". N Engl J Med 2001 ;344 :319–326.

[21] Asherio A et al. "Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis". N Engl J Med 2001 ;344 :327–332.

[22] DeStefano F et al. "Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults". Arch Neurol 2003 ;60 :504–509.

[23] Touze E et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event · a case control study.

[24] Duclos P. "Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B". Expert Opin Drug Saf 2003 ;2 :225–231.

[25] Anonymous. "Expanded programme on immunization. Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis". Wkly Epidemiol Rec 1997 ;72 :149-152.

[26] Monteyne P et al. "Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis?" Vaccine 2000 ;18 :1994–2001.

[27] Herman MA et al. "Recombinant hepatitis vaccine and the risk of multiple sclerosis". Vaccine 2002 ;1 :461–466.

[28] Ascherio A, Zhang SM, Herman MA et al. Hépatitis vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl. J. Med. 2001, 344 :319–326.

sabilité entre la vaccination et la survenue de la maladie en se basant sur des présomptions.

Les présomptions, selon l'article 1349 du code civil sont « les conséquences que la loi ou le magistrat tire d'un fait connu à un fait inconnu » : à la charge d'une preuve difficile est substituée la charge d'une preuve facile. Ces présomptions, lorsqu'elles ne sont pas légales sont, ainsi que le dispose l'article 1353 du code civil, abandonnées à la lumière et à la prudence du magistrat qui ne « doit admettre que des présomptions graves, précises et concordantes ».

S'agissant du lien de causalité, comme le soulignent certains auteurs[10], le procédé est connu et a déjà été utilisé notamment à propos des contaminations transfusionnelles par le virus du SIDA ou de l'hépatite C[11]. Il est vrai que l'utilisation de présomptions dans ce domaine paraissait moins critiquable. Tout d'abord parce que le risque de contamination est connu et prouvé. Ensuite parce que le renversement de la charge de la preuve est possible grâce à la traçabilité des produits sanguins[12].

Toujours est-il que suffisamment motivées, les présomptions sont un système de preuve largement utilisé par les juges.

Il faut reconnaître qu'il existe une difficulté réelle pour un patient à établir un lien de causalité dans le domaine sanitaire, surtout en matière d'imputabilité médicamenteuse. L'évolution du droit positif tendant à favoriser le consommateur et à l'aider dans la recherche des preuves, il paraît peu probable que les juges exigent une certitude absolue dans ce domaine. Si les conditions de gravité, précision et concordances suffisantes entre les différents indices posés à l'article 1353 du code civil, sont réunies à l'appui du raisonnement judiciaire, l'imputabilité pourra être admise.

Ainsi, dans une affaire similaire, la Cour d'appel de Versailles[13], quelques jours avant l'arrêt de la Cour de cassation (le 12 septembre) a rendu une décision retenant une responsabilité sur des présomptions de lien de causalité mais qu'elle a motivé sur le rapport des experts. Une femme avait présenté, cette fois-ci, un syndrome de Guillain Barré après une vaccination par l'hépatite B. Les experts avaient affirmé que le délai court (15 jours) entre l'injection et les troubles ne permettait pas d'exclure le lien de causalité entre la vaccination et l'affection. Les études produites aux débats établissaient que l'administration du vaccin peut être suivie d'un certain nombre d'effets indésirables, au rang desquels figure le syndrome en cause. Les juges ont estimé que ces éléments constituaient un faisceau de présomptions graves, précises et concordantes établissant le lien de causalité certain et direct entre la vaccination de l'intéressée par l'hépatite B et l'affection qu'elle a subie. Ce type de décision sera certainement approuvé par la Cour de Cassation car les juges ont tiré leurs présomptions d'éléments justifiés.

Nous pouvons également rapporter un arrêt rendu par la 3e chambre civile de la cour d'appel de Versailles en avril 2004[14]. Cette affaire ne concerne pas la vaccination contre l'hépatite B mais la motivation avec laquelle les juges ont justifié le recours à la présomption est intéressante. Les juges ont tiré ces présomptions des analyses scientifiques. Une jeune femme a appris qu'elle était atteinte d'un adénocarcinome de l'utérus (tumeur maligne). Or, la mère de cette jeune femme avait été traitée pendant sa grossesse par du Distilbène fabriqué et distribué par la société UCB pharma. La jeune femme a assigné le laboratoire en responsabilité, estimant que la survenue de sa tumeur était en rapport direct avec l'exposition à laquelle elle avait été soumise in utero. La cour d'appel a confirmé le jugement rendu le 24 mai 2002 par le Tribunal de Grande Instance de Nanterre qui avait retenu la responsabilité du laboratoire. Les juges avaient fondé leurs présomptions sur des éléments avancés par les experts : « si la démonstration de la causalité ne peut être incontestable, elle n'en est pas moins hautement probable » ; « cette absorption n'étant ni nécessaire, ni suffisante comme facteur causal...elle est un facteur de risque majeur de survenue de l'adénocarcinome ». Ces présomptions apparaissent suffisamment graves, précises et concordantes.

Les juges du fond ont donc souvent recours, dans leurs décisions, aux présomptions pour rechercher l'existence du lien de causalité. L'arrêt du 23 septembre 2003 de la 1re chambre civile ne constitue, a priori, qu'un arrêt d'espèce, les conditions de recours aux présomptions n'étant pas réunies.

Mais, dans la mesure où les conditions sont remplies, il n'y a aucune raison pour que la Cour de cassation refuse d'admettre ce recours en matière de SEP et de vaccination contre l'hépatite B, bien que ce lien apparaisse critiquable d'un point de vue scientifique.

Le juge raisonne en équité et la certitude du lien juridique semble différer de la certitude du lien scientifique. « Aux lumières du technicien dans l'article 232 du NCPC s'opposent les lumières du magistrat dans l'article 1353 du CC ».

Toujours est-il que cette jurisprudence en matière d'imputabilité vaccinale doit amener à une certaine prudence en matière d'expertise. Les juges appuyant leur décision sur les données des rapports d'expertise, le médecin se doit d'être, plus que jamais, clair et objectif dans ses conclusions. Cette prudence est d'autant plus préconisée que les études scientifiques actuelles concernant les effets secondaires de la vaccination contre l'hépatite B sont contradictoires.

2. La preuve scientifique par l'expertise

Les cas de survenue de sclérose en plaque sont peu nombreux, ce qui a constitué une difficulté méthodologique dans

[10] Serinet Y-M, Mislawski R. « Vaccination contre l'hépatite B : les conditions de la responsabilité du fait des produits défectueux ». D. 2004, Jur. p 898.

[11] depuis, la Cour de cassation a reconnu dans ces domaines l'existence d'une présomption de droit. Exemple : Cass.1e civ., 9 mai 2001, Bull. civ. I, n° 130.

[12] Code de Santé Publique art. R 1221 et suivant.

[13] CA Versailles, 3e ch., 12 septembre 2003, D. 2003, IR p.2550.

[14] CA Versailles, 3e ch., 30 avril 2004, obs. A Gossement, D. 2004, Jur. p.2071,

études scientifiques viennent nuancer les données médicales, nous incite à revenir sur cette jurisprudence et, notamment, sur certains jugements administratifs ou arrêts de la Cour de cassation.

L'analyse de ces différentes décisions semble révéler que la causalité juridique est une notion différente de la causalité scientifique. Et plus que jamais, l'expert, dans ce domaine, doit rendre des conclusions claires, objectives et prudentes. Aussi, après avoir revu les principaux arrêts et décisions rendues dans ce domaine (1), nous aborderons les problèmes de l'expertise en responsabilité (2)

1. La preuve judiciaire par présomption

Deux des arrêts les plus remarqués furent ceux rendus par la Cour de cassation le 23 septembre 2003[4]. Ces arrêts ont déjà été beaucoup commentés et, notamment, dans cette revue[5] mais il nous semble nécessaire, pour étayer notre raisonnement, de reprendre les éléments d'une de ces décisions.

Une femme soumise, en raison de sa profession, à l'obligation vaccinale contre l'hépatite B, avait reçu trois injections du vaccin « Engerix B » fabriqué par le laboratoire pharmaceutique Smithkline Beecham[6]. Un mois plus tard, elle apprit qu'elle était atteinte d'une sclérose en plaque. Attribuant l'apparition de sa maladie à la vaccination, elle assigna le fabricant du vaccin en réparation de son préjudice. Le Tribunal de Grande Instance de Nanterre, dans un jugement rendu le 5 juin 1998,[7] fit droit à sa demande sur le fondement de l'obligation de sécurité de résultat du fabricant et ordonna l'indemnisation de la patiente. L'engagement de la responsabilité du producteur nécessitait pour le demandeur qu'il apporte la preuve du défaut du produit, du dommage bien sûr et du lien de causalité entre les deux[8]. Le laboratoire fit appel de cette décision près de la cour d'appel de Versailles. Il contestait le lien de causalité entre la vaccination et la maladie en faisant observer que l'étiologie de la sclérose en plaque demeurait inconnue et que, ni la vaccination, ni le virus de l'hépatite n'avaient été identifiés comme facteurs déclenchants de la maladie. Mais la Cour d'appel de Versailles ne s'arrêta pas à cette absence de preuve scientifique. Elle confirma la décision des juges de 1e instance. Elle estima, d'une part, que le dommage causé à la personne vaccinée établissait une absence de sécurité à laquelle l'utilisateur du produit pouvait légitimement s'attendre et démontrait la défectuosité du produit. D'autre part, elle décida qu'il existait des présomptions suffisamment graves, précises et concordantes permettant de conclure que, pour la victime, la vaccination avait eu un rôle précipitant ou déclenchant de sa maladie, établissant ainsi la preuve d'un lien de causalité entre l'une et l'autre. Le laboratoire forma un pourvoi en cassation, sur le fondement de la violation des articles 1147 et suivants du code civil[9]. Il contestait dans un premier moyen, la certitude du lien de causalité, en reprochant aux juges du fond de s'être contentés d'une simple possibilité d'un risque faible ou d'une concomitance et d'avoir inversé la charge de la preuve en exigeant en réalité du fabricant qu'il établisse l'impossibilité de tout lien causal. Dans un second moyen, il réfutait que l'on puisse déduire de la seule constatation du dommage l'existence d'un défaut du produit et reprochait que l'on n'ait pas pris en compte les avertissements mentionnés dans les précautions d'emploi du vaccin et dans le dictionnaire Vidal pour apprécier la sécurité à laquelle on pouvait légitimement s'attendre et dénia que la réparation de l'aléa thérapeutique fût entrée dans le champ des obligations du laboratoire.

La première chambre civile a cassé l'arrêt de la Cour d'appel de Versailles. Après avoir rappelé dans un attendu que « la responsabilité du producteur est soumise à la condition que le demandeur prouve, outre le dommage, le défaut du produit et le lien de causalité entre le défaut et le dommage », elle a relevé que les juges avaient constaté que l'étiologie de la sclérose en plaque était inconnue et que ni les expertises ni les études scientifiques ne concluaient à l'existence d'une association entre la vaccination et la maladie. Elle a ainsi estimé que la Cour d'appel avait violé la loi puisqu'il résultait de ses constatations que « le défaut du vaccin, comme le lien de causalité entre la vaccination et la maladie ne pouvaient être établis ».

Au premier abord, cette décision paraissait rassurante puisqu'il semble que la Cour de cassation ait refusé d'admettre l'existence d'un lien de causalité entre la vaccination et la maladie, ce lien « étant hypothétique et basé sur des présomptions qui n'étaient pas justifiées ».

Mais, en reprenant cette décision, il semble que les juges souverains aient simplement sanctionné les juges du fond pour leur contradiction. En effet, après avoir admis que l'étiologie de la sclérose en plaque était inconnue et que ni les études scientifiques ni les expertises ne concluaient à l'existence d'une association possible entre le vaccin et la maladie, les juges du fond retenaient quand même la responsabilité au motif que « la possibilité d'une telle association ne pouvait être exclue, qu'il existait une concordance entre la vaccination et la maladie » et que « aucune autre cause de déclenchement de la maladie » n'était retrouvée. Pour la Cour de cassation, ces éléments ne pouvaient constituer des « présomptions graves, précises et concordantes ».

Mais, il n'en résulte nullement que la Cour de cassation entend casser toutes les décisions qui retiendront une respon-

[4] Cass.1re civ., 23 septembre 2003, JCP 2004, I, 101, n°23 s, note G Viney ; JCP 2003, I, 1749, note P Mistretta et T Faict.

[5] Mercier C, Sicot I, Law Avocat EY. « Le rappel à la rigueur de la Cour de Cassation en matière de responsabilité du fait des produits défectueux ». Med et Droit 2004, 65 :50.

[6] devenu depuis le laboratoire Glaxo-Smithkline.

[7] TGI Nanterre, 5 juin 1998, D. 1999, Somm. p. 246, obs. J. Revel.

[8] les faits dataient d'avant la loi n° 98–389 du 19 mai 1998 relative à la responsabilité du fait des produits de mai 1998 mais, depuis longtemps les juges statuaient en interprétant les articles du code civil à la lumière de la directive européenne n°85/374 du 25 juillet de 1985.

[9] interprétés à la lumière de la directive CEE n° 85–374 du 25 juillet 1985, en particulier de ses dispositions aujourd'hui transposées aux articles 1386–4 et 1386–9 du code civil.

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
ELSEVIER
Médecine & Droit 2005 (2005) 89–93
MÉDECINE DROIT
http://france.elsevier.com/direct/MEDDRO/

Indemnisation

Complications neurologiques et vaccination contre l'hépatite B : l'impossible conciliation entre la preuve scientifique et la preuve judiciaire. Conséquences sur la pratique expertale

Cl. Rougé-Maillart (Médecin légiste, Maître de conférence, DEA de droit transdisciplinaire) [a,*], N. Jousset (Médecin légiste) [a], N. Guillaume (Médecin neurologue, Maître de conférence) [b], M. Penneau (Médecin légiste, Chef du service de médecine légale, Professeur des universités, DEA de droit pénal) [a]

[a] *Service de médecine légale, CHU d'Angers, France*
[b] *Service de neurologie, CHU d'Angers, France*

Simmons & Simmons Pièce N° 16... J 031 Avocats à la Cour

Résumé

Le débat concernant la prise en charge des effets secondaires imputables à la vaccination contre l'hépatite B n'est pas nouveau mais un arrêt rendu le 25 mai 2004 par la deuxième chambre civile de la Cour de cassation d'une part et une nouvelle publication dans le journal Neurology d'autre part nous incite à revenir sur cette jurisprudence.
© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hépatite (vaccination) ; Vaccination (hépatite)

Le 23 septembre 2003, la 1re chambre civile de la Cour de cassation avait cassé les arrêts rendus par la cour d'appel de Versailles, arrêts dans lesquels les juges du fond avaient retenu la responsabilité du laboratoire dans la survenue de sclérose en plaque après vaccination par l'hépatite B. Cependant, il semble que les juges suprêmes n'avaient sanctionné l'arrêt rendu par les juges du fond qu'en raison des contradictions avec lesquelles ils avaient retenu leurs présomptions, ne motivant ainsi qu'un lien de causalité hypothétique.

Plusieurs décisions rendues depuis semblent confirmer cette hypothèse. Ainsi, le 25 mai 2004, la 2e chambre civile a reconnu que la sclérose en plaque survenue dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B (vaccination réalisée dans le cadre professionnel) pouvait être considérée comme un accident de travail, sans discuter l'éventuel lien de causalité entre la maladie et le vaccin. Cette jurisprudence en matière de vaccination contre l'hépatite B doit amener à une grande prudence en matière de pratique expertale. Plus que jamais, l'expert doit, en terme d'imputabilité, être réservé, prudent et clair dans ses propos.

Le débat concernant la prise en charge des effets secondaires imputables à la vaccination contre l'hépatite B n'est pas nouveau[1]. En effet, depuis que les pouvoirs publics ont mené une politique de vaccination systématique, de nombreux vaccinés se sont plaints d'effets secondaires attribués, de manière parfois hypothétique au vaccin. Depuis, le débat est vif, tant sur le plan scientifique que juridique[2]. Depuis deux ans, les décisions judiciaires concernant l'indemnisation des complications neurologiques imputées à la vaccination contre l'hépatite B se sont multipliées. Un des derniers arrêts en date est celui rendu par la 2e chambre civile de la Cour de cassation le 25 mai 2004[3]. Celle-ci a reconnu comme accident de travail la survenue d'une sclérose en plaque après une vaccination préconisée par le médecin du travail. Ce nouvel arrêt de la Cour de Cassation, à l'heure où de nouvelles

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : ClRouge-Maillart@chu-angers.fr (C. Rougé-Maillart).

1246-7391/$ - see front matter © 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.meddro.2005.05.002

[1] Gromb S et Kinnan M-G. « vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaque ». Med et Droit 2001, 51 :22.
[2] Maury F. « Victimes du VHB : faut-il attendre une certitude scientifique ? ». Med et Droit 2004, 69 :125–146.
[3] Cass.2e civ., 25 mai 2004, Bull 2004 II n°237 p.201.

par certains membres de la commission nationale, et étudie sur un critère principal (baiss[illegible] la seule étude méthodologiquement acceptable (étude Moulin), de tenir compte dans la réévaluation du rapport bénéficie risque du MEDIATOR® : i) du métabolisme du benfluorex, conduisant à la formation d'un dérivé fenfluraminique, ii) de ses effets indésirables neuropsychiatriques, iii) des rares cas d'HTAP et de valvulopathies notifiés ou décrits pouvant faire évoquer un problème qualitatif similaire à celui ayant amené au retrait du marché des anorexigènes fenfluraminiques sérotoninergiques, iv) d'une utilisation du produit essentiellement en France (88% des ventes). Certains membres de la Commission nationale ont par ailleurs tenu à faire connaître leur opinion en se prononçant pour un rapport bénéfice/risque défavorable du MEDIATOR®. Ce dossier sera présenté en Commission d'AMM le 5 avril 2007.

- quatre études versus produits de référence, les fibrates, comprenant au total 163 patients, en 1998 dyslipidémie (IIa, IIb et IV).

Une méta-analyse de l'efficacité de MEDIATOR® sur les TG a été réalisée ; elle comporte 6 études (Louvet, Tomassi, Moulin, Velusi, Del Prato et Biancchi), d'effectif varié de 10 à 242 patients, contre placebo avec tirage au sort. L'efficacité du benfluorex est très modeste sur les TG et non démontrée sur les autres paramètres lipidiques.

Action hypoglycémiante

Plusieurs mécanismes d'action sont évoqués : effet insulino-sensibilisateur chez l'Homme avec effet sur les transporteurs de glucose, effet direct sur le foie et réduction du contenu musculaire en TG.

Les études analysées en 1990, lors de la validation de l'indication dans le diabète sont anciennes: 3 études *versus* placebo où l'on observe une diminution de l'HbA1c de 0,8% (Tomassi) sous régime seul, de 0,9% sous régime seul et sulfamide (Velussi) et de 1,7% (Louvet) sous MEDIATOR® et sulfamide versus placebo et sulfamide. Une étude plus récente (1998), l'étude de Del Prato *versus* placebo et *versus* metformine montre une baisse de 0,86% entre le groupe placebo et le groupe benfluorex mais la qualité de tous ces essais est médiocre.

Finalement, l'étude Moulin est la plus récente. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée en double aveugle de 18 semaines qui étudie l'efficacité et la sécurité d'emploi de 450 mg/jour de benfluorex *versus* placebo chez 325 patients diabétiques de type 2 en surpoids (IMC entre 25 et 40 kg/~~m2~~m^2) mal équilibrés (HbA1c entre 7 et 10%) par un sulfamide à dose maximale tolérée depuis au moins 2 mois et intolérants ou ayant une contre-indication à la metformine. Trois sous-groupes ont été définis : HbA1c>8%, âge >65 ans et clairance de la créatinine < 80 ml/min. Cette étude comporte 2 phases : une période en double aveugle de 18 semaines pour démontrer la supériorité du benfluorex *versus* placebo sur l'HbA1c et une période en ouvert de 16 semaines centrée sur le profil de sécurité à long terme en association à un sulfamide ou à l'acarbose.

Les résultats ont montré une diminution de l'HbA1c de 0,82% dans le groupe benfluorex par rapport à la valeur de base et de 1% par rapport au placebo ($p < 0,001$). Cette baisse est significative dès la quatrième semaine et est maintenue jusqu'à 6 mois. On observe également une diminution significative de la glycémie à jeun dès la quatrième semaine sous benfluorex par rapport au placebo. Il existe une perte de poids respectivement de 1,3 kg et de 0,7 kg sous benfluorex et placebo avec une efficacité sur l'HbA1c indépendante de l'évolution pondérale. La baisse de l'HbA1c sous benfluorex par rapport à la valeur de base est plus importante pour les patients dont l'HbA1c de base est > 8% par rapport aux patients dont l'HbA1c ≤ 8%. Lors de la phase en ouvert, l'effet est reproductible dans le groupe initialement traité par placebo.

Au total, l'étude est conforme aux recommandations pour le développement des antidiabétiques oraux (EMEA 2002), et l'effet hypoglycémiant est notable avec une diminution de l'HbA1c de 1% *versus* placebo. Ces résultats sont par ailleurs cohérents avec les études antérieures. L'efficacité en seconde intention en association à un sulfamide semble donc démontrée et ceci indépendamment de la perte de poids, mais les experts ont soulevé des réserves méthodologiques. Par ailleurs, l'efficacité en prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas démontrée.

En conclusion, le GT DEUG de la Commission d'AMM propose le retrait de l'indication de MEDIATOR® dans les dyslipidémies par insuffisance d'efficacité avec maintien de l'indication « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » dans l'attente de la soumission de résultats complémentaires d'études en cours devant permettre de positionner plus précisément ce produit dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

6 – Résultats de l'étude de prescription/utilisation

Les laboratoires Servier ont présenté aux membres de la Commission les résultats de l'étude de prescription basée sur l'exploitation de l'observatoire Thalès. Deux périodes de 1 an ont été analysées : mai 2004 à mai 2005 et mai 2005 à mai 2006. Il apparaît que 80,3% des prescriptions de MEDIATOR® en 2004-2005 et 80,5% en 2005-2006 sont réalisées dans le cadre de l'AMM chez des patients dyslipidémiques et/ou diabétiques, et qu'environ 11% des prescriptions concernent des patients obèses, hors du cadre de l'AMM (11,5% en 2004-2005 et 10,7% en 2005-2006).Ces taux restent donc stables au cours du temps. Par ailleurs, il n'y a pas de saisonnalité des prescriptions, qu'elles soient destinées aux obèses seulement ou à l'ensemble des patients. Enfin, sur les deux périodes, le profil des patients concernés reste stable (âge, sexe, IMC).

7 - Discussions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission considèrent que le libellé de l'indication retenue par le GT DEUG dans le diabète n'est ni clair, ni conforme aux données des études cliniques. Ils ont d'autre part tenu à souligner que les laboratoires SERVIER n'ont pas déposé de demande de renouvellement de l'AMM de benfluorex en Espagne et en Italie. Ils estiment par ailleurs nécessaire, par rapport à une efficacité du produit jugée modeste

Concernant les HTAP, 3 nouveaux cas potentiels ont été notifiés et ont fait l'objet d'une expertise :

- Le premier cas concerne une femme de 50 ans avec un indice de masse corporelle (IMC) à 38kg/m2, un diabète de type 2, une hypothyroïdie et une HTA, traitée par MEDIATOR® 3 comprimés par jour de 2000 à 2003. En 2003, apparaît une dyspnée d'aggravation progressive. En octobre 2005, une HTAP pré-capillaire est mise en évidence et est jugée moyennement sévère avec une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) à 79 mmHg. Une origine multifactorielle est évoquée car, à la prise de benfluorex, s'ajoutent une obésité et un déficit ventilatoire restrictif sur paralysie de la coupole diaphragmatique droite. L'expertise conclut à une HTAP idiopathique ;
- Le deuxième cas concerne une femme de 51 ans avec un IMC de 41 kg/m2, avec un syndrome d'apnée du sommeil, une BPCO post-tabagique, un diabète de type 2 et des antécédents de phlébite. Cette patiente, traitée par MEDIATOR® durant 3 mois 10 ans auparavant, présente en décembre 2006 une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) à 60 mmHg avec à la scintigraphie pulmonaire des séquelles minimes post-emboliques. L'expertise conclut à une possible HTAP idiopathique, mais, en l'état et compte tenu de la chronologie, les pathologies associées et les données sont insuffisantes pour retenir ce dossier.
- Le troisième cas concerne une femme de 58 ans avec un IMC à 49 kg/m2, un diabète de type 2 et une HTA. Cette patiente, traitée par MEDIATOR® pendant 10 ans, présente en décembre 2006 une PAPm à 46 mmHg. L'expertise considère que l'HTAP idiopathique est possible mais que le dossier est beaucoup trop succinct pour permettre de statuer.

Par ailleurs, un cas de valvulopathie a été notifié au CRPV de Toulouse.

Les conclusions de l'enquête concernant les troubles neuro-psychiatriques ne sont pas modifiées par les données additionnelles. Elles confirment la réalité de la survenue de confusions sous MEDIATOR® et la nécessité de détailler dans la rubrique « Effets indésirables » du RCP, le terme de confusion, comme cela a été proposé à la Commission nationale du 29 novembre 2005.
Le nombre de cas notifiés d'HTAP idiopathiques, après expertise et prise en compte des nouveaux cas d'HTAP rapportés depuis 2005, est de 3, soit 1 cas pour 41 841 426 boîtes vendues ou 1 cas pour 17 204 533 mois de traitement. L'incidence naturelle l'HTAP idiopathique est quant à elle de 1 à 2 cas par million et par an. Ainsi, selon l'avis du rapporteur et compte tenu de l'incidence naturelle des HTAP idiopathiques, le nombre de cas d'HTAP d'allure idiopathique retrouvés dans l'enquête ne constitue pas un signal significatif de toxicité du MEDIATOR® dans la classe organe cardiovasculaire.

4 - Etude expérimentale sur un modèle animal permettant d'étudier le potentiel du benfluorex à engendrer des HTAP

Concernant le projet de modèle expérimental chez l'animal, le laboratoire a déposé un projet d'étude chez le rat Fawn-hooded, modèle génétique susceptible de développer spontanément une HTAP (accélérée par l'hypoxie). Après analyse de ce projet d'étude, les conclusions rendues par le groupe de travail préclinique de la Commission d'AMM ont été qu'il n'existe pas de modèle expérimental animal adapté à la question posée.

5 - Revue des données d'efficacité. Conclusion du groupe DEUG

Le Département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM de l'Afssaps a présenté aux membres de la Commission nationale de pharmacovigilance une revue des données d'efficacité de MEDIATOR®, reflet des conclusions du Groupe de Travail Diabétologie/ Endocrinologie/ Urologie/ Gynécologie (GT DEUG) de la Commission d'AMM.

L'AMM de MEDIATOR® a été octroyée en plusieurs étapes, en 1987 pour les hypertriglycéridémies et en 1990 pour le diabète.

Action hypolipémiante
Le mécanisme d'action sur les lipides est difficile à préciser malgré les données soumises. *In vitro*, le benfluorex inhiberait la synthèse des acides gras entraînant une baisse des triglycérides (TG). *In vivo* chez l'animal, le benfluorex inhiberait l'acyl-coenzyme A cholestérol : acyltranférase (ACAT), mais le retentissement clinique n'est pas démontré (pas de baisse du LDL-cholestérol) de même que l'effet indépendant de la prise alimentaire.
Dix études cliniques ont été soumises :

- six études versus placebo réalisées entre 1978 et 2006 (au total 394 patients), anciennes à l'exception de l'étude Moulin. Méthodologiquement, il y a un faible nombre de patients, une grande variabilité de la dyslipidémie selon les études et le LDL-cholestérol n'est pas toujours disponible. Dans l'étude Moulin, la plus récente, on observe une diminution de 7% des TG et de 6% du LDL-cholestérol ;

II. -MEDIATOR® (CHLORHYDRATE DE BENFLUOREX) : MISE A JOUR DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE, RESULTATS DE LA REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE ET RESULTATS DE L'ETUDE D'UTILISATION

1 – Introduction

Nom commercial	MEDIATOR®
DCI	Chlorhydrate de benfluorex
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé à 150 mg
Classe pharmacologique	Hypolipidémiant
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Servier

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 13 mars 2007
Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande du Comité technique de pharmacovigilance
Nom(s) du(des) rapporteur(s) : Pr. J.P. KANTELIP / Dr M. DAVID-LAROCHE – Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) de Besançon

MEDIATOR® (chlorhydrate de benfluorex) a obtenu une AMM lors d'une procédure nationale d'enregistrement en 1974, modifiée en 1987 et 1990. Les indications actuelles sont :
- adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies ;
- adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Ce médicament est commercialisé en France depuis 1976.

2 – Contexte

En décembre 2004, la notification de plusieurs cas d'effets indésirables, pouvant évoquer un effet de type amphétaminique avec MEDIATOR®, a conduit à une actualisation des données relatives aux effets indésirables neuro-psychiatriques observés avec cette spécialité. Par ailleurs, la notification d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire, rapportée lors du Comité Technique du 8 mars 2005, a justifié une extension de l'enquête aux hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP).

Les résultats de cette enquête officielle ont été présentés par le CRPV de Besançon au Comité Technique de Pharmacovigilance le 07 juin 2005 et à la Commission Nationale de Pharmacovigilance le 29 novembre 2005. La Commission avait demandé la réévaluation de la balance bénéfice/risque de Médiator®, une étude d'utilisation/prescription, une étude expérimentale sur un modèle animal permettant d'étudier le potentiel du benfluorex à engendrer des HTAP et une étude au niveau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) afin d'identifier un éventuel problème de pharmacodépendance. La réalisation de cette dernière étude n'a pas été jugée immédiatement nécessaire à cette étape de l'évaluation du dossier en raison du fondement théorique de cette demande (substance de type amphétaminique) et de l'absence d'un signal clairement identifié dans les données notifiées.
Les données disponibles ont été présentées au Comité technique de pharmacovigilance du 13 mars 2007 puis à la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 mars 2007.

3 - Actualisation de l'enquête de pharmacovigilance sur les HTAP et les troubles neuropsychiatriques

Le CRPV de Besançon a actualisé les données de pharmacovigilance du benfluorex concernant les HTAP et les effets indésirables neuropsychiatriques. Concernant les effets neuro-psychiatriques, 39 cas avaient été notifiés jusqu'à novembre 2005 auxquels s'ajoutent 4 nouveaux cas : 1 cas de dépression, 1 cas d'agitation et 2 cas de délire. Concernant les cas de délire, le premier concerne une femme de 33 ans sans antécédent psychiatrique, traitée par MEDIATOR® 3 comprimés par jour puis 2 comprimés par jour pendant 5 mois, qui a présenté sous traitement un délire de persécution avec confusion, traité par ZYPREXA®, TERCIAN® et XANAX®, d'imputabilité douteuse. Le deuxième cas de délire concerne un homme de 31 ans, avec psychose chronique, traité par MEDIATOR® 2 comprimés par jour pendant 3 ans, qui a présenté un délire avec agressivité, régressif à l'arrêt du traitement, d'imputabilité douteuse.

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

- **MEDIATOR® (CHLORHYDRATE DE BENFLUOREX)**

LABORATOIRE CONCERNE	*REPRESENTANTS*
SERVIER :	M. BAUDENA M. DEHESDIN M. FRANCILLARD Mme MAHLBERG GAUDIN M. MONTES Mme PARAIRE M. WAGNIART

- **ENQUETE OFFICIELLE DES CAS DE VALVULOPATHIES CARDIAQUES RAPPORTES AVEC CELANCE® (PERGOLIDE)**

LABORATOIRE CONCERNE	*REPRESENTANTS*
LILLY :	M. MEGLIO Mme MUZARD Mme SALAMA BIARD

- **SUIVI NATIONAL DE ZYBAN® (CHLORHYDRATE DE BUPROPION)**

LABORATOIRE CONCERNE	*REPRESENTANTS*
GLAXO SMITH KLINE ;	M. DAURY Mme DECOUT Mme MALBEZIN

- **SUIVI NATIONAL D'ARIXTRA® (FONDAPARINUX)**

LABORATOIRE CONCERNE	*REPRESENTANTS*
GLAXO SMITH KLINE ;	Mme CHAUMERLIAC M. DAURY Mme MALBEZIN

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée ni déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 mars 2007.

Unité de Pharmacovigilance :
Mme KREFT-JAIS
Mme CARDONA
Mme HALLE
Mme OUARET
Mme PAGE-LECOMPTE
Mme POROKHOV
Mme ROBINE

Interne en Pharmacie :
Mlle VERMILLARD

CRPV :
Mme BEYENS
Mme DAVID-LAROCHE
Mme LE BELLER

Etaient excusés :
M. DOUARD
M. ESCHALIER
M. HANSLIK
M. LIOTE
M. VERNOIS

SURBUM :
M. FAGOT
Mme ROULEAU

Unité Psychotropes et Stupéfiants :
Mme CELESTIN

Unité PTC 2 :
Mme HAY
Mme REY-QUINIO

Unité Affaires réglementaires :
Mme FOSSET

Stagiaire
M. MCHAIK

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le 29 mai 2007

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2007

ADOPTE

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. ANDREJAK (vice-président)
M. BALLU (représentant de la Direction Générale de la Santé, membre de droit)
Mme BARBAUD
Mme BAVOUX suppléante de Mme LAINE-CESSAC
M. BLAYAC suppléant de M. MONTASTRUC (pour les dossiers ZYBAN® et ARIXTRA®)
M. BONNETERRE
M. BOULU
Mme BOUXIN-METRO (représentant l'INSERM)
Mme BRUNET
M. CARLIER
M. GALEZOWSKI suppléant de M. HANSLIK
M. GIROUD
M. IMBS
M. JACQUES
Mme JOLLIET
Mme JONVILLE-BERA suppléante de Mme AUTRET-LECA
Mme JOUAN-FLAHAULT
M. KANTELIP suppléant de M. MERLE
Mme LEMER MALLE
Mme LILLO LE LOUET suppléante de Mme SGRO
Mme MIREMONT-SALAME suppléante de Mme COSTAGLIOLA
M. MONTASTRUC (pour les dossiers MEDIATOR®, CELANCE® et ZYVOXID®)
M. MUNERA
M. PELLETIER
M. SCHMITT
Mme SGRO
M. VIAL

Simmons & Simmons Avocats à la Cour
Pièce N° 15
J 031

2/ Comité technique du 8 novembre 2005

- Point sur les effets indésirables extrapyramidaux de la trimétazidine (Vastarel®, Centrophène® Gé)

A la suite de la notification spontanée d'un cas de syndrome parkinsonien au CRPV de Toulouse et de la publication dans la littérature de plusieurs observations, le CRPV de Toulouse a présenté à la demande de l'Afssaps un point sur les effets extrapyramidaux de la trimétazidine.

La trimétazidine est un dérivé pipérazinique dont le mécanisme d'action reste mal connu. Elle est indiquée dans :

- la prophylaxie de la crise d'angor (Service Médical Rendu « modéré »)
- le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes (Service Médical Rendu « modéré »)
- le traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel d'origine vasculaire (Service Médical Rendu « insuffisant »).

L'analyse des données de la littérature et des notifications spontanées, permet de mettre en évidence un signal, certes faible mais certain de survenue de syndrome parkinsonien sous trimétazidine. Le mécanisme reste inconnu mais une action sur les neurones dopaminergiques n'est pas exclue du fait de la structure chimique pipérazinique de la trimétazidine.

Le Comité Technique propose que la survenue exceptionnelle de syndrome parkinsonien soit ajoutée dans la monographie de la trimétazidine dans la rubrique « effets indésirables ». Une demande de modification de l'information a été envoyée par l'unité pharmacovigilance aux laboratoires concernés.

ANNEXES

SUJETS ABORDES LORS DES SEANCES DU COMITE TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE DU 14 OCTOBRE 2005 ET 8 NOVEMBRE 2005 ET NON PRESENTES EN COMMISSION NATIONALE

1/ Comité technique du 14 octobre 2005

- Etude sur les conditions d'utilisation du misoprostol dans l'interruption de grossesse

A la suite de 4 cas mortels de septicémie aux Etats-Unis lors d'IVG utilisant 200 mg de mifépristone par voie orale et 800 µg de misoprostol par voie intravaginale, une lettre a été adressée par l'Afssaps aux gynécologues, obstétriciens et pharmaciens hospitaliers afin de rappeler les conditions d'utilisation de la mifépristone : 600 mg de mifépristone par voie orale, suivis 36 à 48 heures après de l'administration d'un analogue d'une prostaglandine, 400µg de misoprostol par voie orale ou 1 mg de gémeprost par voie vaginale.
Cette lettre et le communiqué de presse sont accessibles sur le site internet de l'Afssaps depuis le 18 octobre 2005. Par ailleurs, un arbitrage européen a été déclenché en décembre 2005, où la question des doses et des voies d'administration de la mifépristone et du misoprostol à recommander lors d'une interruption de grossesse a été posée.

- Point sur les tendinopathies observées durant les traitements corticoïdes administrés par voie générale

Au cours du Comité technique de pharmacovigilance du 10 mai 2005, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Caen a présenté le cas d'un patient de 57 ans décrivant des douleurs bilatérales des tendons d'Achille au cours d'une corticothérapie par voie orale de 9 jours, suivies d'une rupture du tendon d'Achille droit 8 jours après le début d'un traitement par une fluoroquinolone administrée en solution auriculaire. Alors que ce type d'effet semblait connu, le CRPV de Caen a souligné qu'il ne figurait pas dans les différents Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des corticoïdes administrés par voie générale.
A l'issue de la présentation de ce cas, un point portant sur les tendinopathies observées sous corticothérapie par voie générale a été demandé par le comité technique.
Ce point s'est appuyé sur une analyse de la base nationale de pharmacovigilance ainsi que sur l'analyse de la littérature.
Il apparaît que les corticoïdes systémiques peuvent favoriser la survenue de tendinopathies, en présence de facteurs de risque médicamenteux (fluoroquinolones) ou pathologiques (lupus érythémateux systémique, dialysés et greffés rénaux, maladies rhumatismales). Parallèlement, la vingtaine de cas recensée dans la littérature chez des patients sous corticothérapie le plus souvent prolongée pour une affection broncho-pulmonaire chronique ne semble pas expliquée par la pathologie traitée ayant justifié l'utilisation de corticoïdes.
Le risque de rupture tendineuse, au niveau de lésions préexistantes, trouve des explications pharmacologiques qui s'appuient sur des travaux expérimentaux. Les effets d'une corticothérapie locale sont ainsi mieux compris. Cependant, aucune étude expérimentale effectuée après corticothérapie systémique n'a été identifiée par la recherche bibliographique.
La présence dans la base nationale de pharmacovigilance de plusieurs cas de tendinites, éventuellement suivies de ruptures, dans des indications non réputées en relation avec ces complications, en particulier dans 1 cas d'otite, est un argument à souligner en faveur du rôle propre de cette classe de médicament dans le cadre d'une administration par voie générale.

Au total, le Comité technique a proposé les modifications suivantes dans les RCPs des corticoïdes systémiques :
- Rubrique Effets indésirables : « possibilité de ruptures tendineuses (et douleurs ?) »
- Rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi : « préconiser la surveillance de l'apparition de signes tendineux pour mettre au repos les tendons et réévaluer la nécessité du traitement à un stade précoce »
- Rubrique Interactions : « à prendre en compte avec les fluoroquinolones »

La question reste en suspens pour les corticoïdes inhalés, les dermocorticoïdes et les autres formes locales (ophtalmiques, auriculaires).

VI – RESURGENCES DE DELIRES / ECHECS THERAPEUTIQUES SOUS RISPERDAL CONSTA®

Risperdal Consta® LP (rispéridone) est un antipsychotique atypique à action retard, bénéficiant d'une AMM nationale depuis octobre 2003, et commercialisé en France depuis mars 2005. Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques, en relais d'un traitement antipsychotique par rispéridone par voie orale. Le Risperdal Consta® LP doit être administré toutes les 2 semaines en injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier. La posologie initiale de Risperdal Consta® LP doit être établie en tenant compte de la dose de rispéridone orale. La posologie habituelle est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les 2 semaines. La posologie maximale ne doit pas dépasser 50 mg toutes les 2 semaines. L'administration de rispéridone par voie orale à posologie efficace doit être poursuivie pendant les 3 premières semaines de traitement par Risperdal Consta® LP, compte tenu de l'existence d'une période de latence de 3 semaines avant l'apparition de l'effet thérapeutique après la première injection de Risperdal Consta® LP.
La rispéridone est métabolisée par le cytochrome P450 2D6 en 9-hydroxy-rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction active.

Un premier point relatif à Risperdal Consta® et résurgences des délires a été présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance le 7 juin 2005.

Depuis mars 2004, 25 cas de résurgences de délires/hallucinations et d'échecs thérapeutiques ont été rapportés par notification spontanée en France chez des patients traités par Risperdal Consta® LP en relais d'un traitement oral par rispéridone. Dans 9 cas, aucun facteur de risque ni d'explication alternative à cette décompensation n'ont été retrouvés. Dans les autres cas, ont été notés un défaut d'observance, ou une absence de rispéridone orale en début de traitement par Risperdal Consta® LP, ou enfin un non-respect des recommandations concernant les doses de rispéridone orale/Risperdal Consta®.

Par ailleurs, le CRPV a analysé les observations notifiées dans le cadre de l'étude de phase IV DEPIST (Diagramme de l'Etat Psychotique utilisable par l'Infirmier dans la Schizophrénie Traitée au long cours). Sur 932 patients inclus, 3, 65% (34 observations) ont présenté des résurgences de délire/rechutes.

Plusieurs questions ont été soulevées par le CRPV pour expliquer ces observations : variabilité inter-individuelle ? Polymorphisme génétique au niveau de la métabolisation ? Modification de l'occupation des récepteurs ? Traitement de 3 semaines par rispéridone insuffisant en terme de durée ? Positionnement du Risperdal Consta® par rapport aux patients nécessitant de fortes doses de rispéridone orale ? Dosage plasmatique de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone après l'arrêt de la rispéridone orale utile ?

Lors de la présentation, il a été décidé de transformer le point en enquête officielle de pharmacovigilance, et l'enquête a été officiellement mise en place sous la responsabilité du Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier. Ce dossier doit être à nouveau présenté à la Commission nationale de Pharmacovigilance du 31 Janvier 2006.

syndrome parkinsonien induit par l'halopéridol. Enfin, la gravité de ces effets indésirables doit être soulignée: c'est en particulier le cas des dyskinésies tardives, dont on sait qu'il s'agit d'un tableau qui n'est jamais régressif à l'arrêt du médicament.
Le Résumé des Caractéristiques du Produit de VESADOL® semble suffisamment informatif puisqu'il précise très clairement la possibilité de survenue d'effets indésirables neurologiques dès les plus faibles doses, à type de syndrome extrapyramidal, de dyskinésies tardives ou encore précoces. On pourrait cependant ajouter le fait qu'en cas de survenue de syndrome parkinsonien, il convient d'arrêter le médicament. De même, la conduite à tenir devant les dyskinésies précoces (traitement par les médicaments anticholinergiques) devrait être précisée.
Par ailleurs, il a été rappelé que ce médicament qui contient de l'iode à raison de 0,8mg par comprimé expose les patients traités au long cours à un risque de surcharge iodé.

Au final, cette enquête a permis de rediscuter le rapport bénéfice / risque de ce médicament à la lumière des données actualisées. Le risque d'effets indésirables neurologiques graves et parfois irréversibles n'est plus acceptable au vu des alternatives thérapeutiques.

En date du 23 juin 2005, les laboratoires JANSSEN-CILAG ont informé le CRPV de Toulouse et l'Afssaps de leur décision d'arrêter la commercialisation de VESADOL®. Il convient de rappeler que cette spécialité s'est vue octroyer un Service Médical Rendu insuffisant en 2001 et que depuis janvier 2004, le médicament est déremboursé et que de ce fait le nombre de boîtes vendues continue à régresser significativement.

Dans le cadre de la décision de la cessation de la commercialisation de VESADOL®, les laboratoires JANSSEN-CILAG ont présenté le plan d'action suivant :
- information et arrêt de la distribution de VESADOL® aux grossistes : début décembre 2005
- information des professionnels de santé par un communiqué dans la presse médicale et pharmaceutique : courant décembre 2005
- arrêt de la commercialisation par les grossistes aux officines : 31 décembre 2005
- reprise des stocks existant chez les grossistes : janvier 2006
- écoulement des produits disponibles en officine au plus tard jusqu'au 30 septembre 2006 (l'écoulement des stocks ne devrait durer que 2 à 3 mois mais il sera possible jusqu'à la péremption du dernier lot produit).
- Radiation de l'AMM en septembre ou octobre 2006 lorsque la péremption du produit sera atteinte.

Conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Compte tenu de la cessation de commercialisation de VESADOL® par les laboratoires JANSSEN-CILAG avant la fin de l'année 2006, décision indépendante de l'enquête en cours, il n'apparait pas nécessaire de ré-évaluer le bénéfice-risque de ce médicament. La Commission Nationale de Pharmacovigilance a pris acte du plan d'action proposé par les laboratoires JANSSEN-CILAG sous réserve que le communiqué destiné aux professionnels de santé rappelle le risque de survenue d'effets indésirables extrapyramidaux sous VESADOL®. Le document final devra être validé par l'Afssaps et le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse en charge de l'enquête avant sa diffusion.

Depuis la Commission nationale de pharmacovigilance, le laboratoire a cessé les ventes auprès des grossistes et effectué une reprise des stocks existants chez ceux-ci.
Enfin, l'Afssaps et le laboratoire JANSSEN-CILAG ont convenu d'une abrogation de l'AMM le 15 avril 2006.

V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES OBSERVES AVEC LA SPECIALITE VESADOL® (HALOPERIDOL, BUZEPIDE METIODURE)

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse a présenté les résultats de l'enquête sur les effets indésirables neurologiques observés avec la spécialité VESADOL® (halopéridol, buzépide métiodure). Cette enquête a été mise en place à la suite du courrier d'un neurologue qui s'interrogeait sur le bien-fondé de l'utilisation de ce produit, pourvoyeur de mouvements iatrogènes anormaux, dans les troubles fonctionnels digestifs.
En accord avec l'Unité de Pharmacovigilance de l'AFSSAPS, il a été décidé que l'enquête porterait exclusivement sur les effets indésirables extrapyramidaux de ce médicament.

La spécialité VESADOL®, commercialisée en France et dans certains pays d'Afrique Noire par les Laboratoires JANSSEN-CILAG depuis 1970, est une association de buzépide métiodure et d'halopéridol. L'halopéridol est un neuroleptique, chef de file des butyrophénones, exerçant des effets extrapyramidaux puissants, des effets sédatifs et hypotenseurs faibles. Le buzépide est un ammonium quaternaire ayant des propriétés antimuscariniques. Ses effets sont similaires à ceux de l'atropine.
L'association d'un atropinique à un neuroleptique a, dans la spécialité VESADOL®, été proposée d'une part pour ses propriétés antispasmodiques digestives et d'autre part pour obtenir une réduction des effets extrapyramidaux du neuroleptique.

L'association halopéridol + buzépide est indiquée dans les «manifestations de l'anxiété associées à des troubles fonctionnels digestifs à composante spasmodique». L'AMM française indique que «cette spécialité contient un neuroleptique et doit être réservée aux cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance des thérapeutiques usuelles de l'anxiété». Dans cette indication, la posologie d'halopéridol est de 3 à 4 comprimés par jour, soit 0,9 ou 1,2 mg par jour d'halopéridol.

Bilan de l'enquête

Au total, 17 observations d'effets indésirables neurologiques extrapyramidaux ont été rapportés avec VESADOL® (14 observations étaient enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance en date du mois d'avril 2005 et 3 observations supplémentaires ont été fournies par les Laboratoires JANSSEN-CILAG). Ces observations se répartissent comme suit :

- 12 observations, dont 6 graves, de syndrome parkinsonien survenant dans un délai de 24 heures à plusieurs années chez des patients d'âge moyen 73 ans traités à la dose de 0,3 mg/j le plus souvent. Dans tous les cas, VESADOL® est le seul médicament suspect. L'imputabilité est possible dans 9 cas et probable dans 1 cas.
- 3 observations de dyskinésies tardives survenant dans un délai de 9 semaines dans un cas et plusieurs années dans l'autre (donnée non documentée dans le dernier cas). Elles concernent des patients âgés de 49 et 80 ans (1 cas d'âge inconnu) traités à des posologies de 0,3 et 0,9 mg/j (donnée non documentée dans un cas). VESADOL® est le seul médicament suspect dans 1 cas et l'imputabilité est douteuse dans les 3 cas. Dans 2 cas, une interaction médicamenteuse est suspectée (avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine dans 1 cas, un autre neuroleptique dans l'autre cas).
- 1 observation grave de dyskinésies aiguës et 1 observation grave de dystonie aiguë survenant dans un délai de 48 heures chez des sujets jeunes (14 et 22 ans) traités dans les deux cas à la dose de 0,3 mg/j. Dans ces 2 cas, VESADOL® est le seul médicament suspect et l'imputabilité est possible.

A partir des chiffres de vente fournis par le laboratoire, le taux de notification des effets indésirables extrapyramidaux peut être estimé à 1 pour 1.200.000 boîtes vendues. Ce chiffre doit bien sûr tenir compte d'une sous-notification notable, puisqu'il s'agit d'un effet indésirable « attendu ».

Discussion

Cette enquête montre que l'on retrouve, avec VESADOL®, les effets indésirables neurologiques habituellement décrits avec les neuroleptiques, c'est à dire des syndromes parkinsoniens, des dyskinésies tardives et enfin des dystonies-dyskinésies aiguës. Ces effets indésirables s'observent aux posologies usuelles malgré le faible dosage d'halopéridol présent dans VESADOL®. Comme attendu, les dyskinésies-dystonies aiguës se retrouvent plutôt chez les sujets jeunes et les syndromes parkinsoniens plutôt chez des sujets âgés. On constate que l'association d'un anticholinergique, le buzépide métiodure, à l'halopéridol n'empêche en rien la survenue du

Neuf cas, survenus hors France et issus des base des données des industriels, ont également été analysés. Parmi eux 3 cas sont survenus sous proguanil seul et 3 cas, survenus sous l'association chloroquine-proguanil, sont associés à des symptômes d'hypersensibilité.

L'analyse de la bibliographie fait apparaître qu'il existe une toxicité hépatique dose-dépendante de la chloroquine chez le patient atteint de porphyrie cutanée tardive (PCT), maladie dont la chloroquine à dose faible constitue par ailleurs un des traitements possibles (utilisation hors AMM). Dans les cas analysés pour l'enquête, cette pathologie sous-jacente n'est confirmée que chez un seul patient traité par chloroquine et suspectée chez un autre. Le proguanil, dont certains effets de nature immunoallergique sont déjà validés, semble être capable d'induire une atteinte hépatique dans un contexte d'hypersensibilité.

Discussion

Les observations où le médicament antipaludéen est le seul médicament suspect avec une imputabilité au moins plausible sont au nombre de 7 (2 sous chloroquine utilisée seule et 5 sous l'association chloroquine-proguanil). Il s'agit soit d'hépatites cytolytiques (3 cas), soit d'hépatites mixtes (4 cas). L'évolution, quand elle est connue, est favorable. Aucun cas d'hépatite fulminante n'a été rapporté en France.
L'analyse des observations fait souvent apparaître, lorsque le proguanil est présent, des manifestations évoquant une réaction d'hypersensibilité (fièvre, éruption, hyperéosinophilie...). Ces effets indésirables sont très rarement notifiés eu égard aux chiffres de vente des différentes spécialités étudiées.
La littérature fait état d'une toxicité hépatique dose-dépendante de la chloroquine en cas de PCT sous-jacente.
La chloroquine et le proguanil peuvent donc être responsables d'atteintes hépatiques de survenue exceptionnelle selon un mécanisme vraisemblablement différent.

Proposition et Conclusion

La rareté des effets indésirables hépatiques notifiés et l'absence de cas particulièrement sévères incitent à délivrer auprès des professionnels de santé une simple information sur la survenue possible de ce type d'effet indésirable.

Les modifications des rubriques « effets indésirables » et «mises en garde et précautions d'emploi » proposées consistent en :

- Rubrique « effets indésirables » du RCP des spécialités contenant de la chloroquine :

« très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive (cf. mises en garde et précautions d'emploi) ».

- Rubrique « effets indésirables » du RCP des spécialités contenant du proguanil :

« très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant principalement dans un contexte d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie...) ».

- Rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP des spécialités contenant de la chloroquine :

« Chez les sujets atteints de porphyrie cutanée tardive, la prise de chloroquine peut favoriser la survenue d'une atteinte hépatique et ce de façon dose-dépendante (cf. effets indésirables). »

Les membres de la Commission Nationale ont voté à l'unanimité pour l'adoption de ces modifications de RCP.

IV - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX ATTEINTES HEPATIQUES SOUS CHLOROQUINE ET/OU PROGUANIL

Objectifs de l'enquête

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Angers a présenté les résultats de l'enquête concernant la survenue d'atteintes hépatiques sous chloroquine et proguanil.
Cette enquête fait suite à une notification d'atteinte hépatique mixte chez une patiente traitée par une association chloroquine-proguanil dans le cadre d'une prophylaxie antipalustre et à l'existence d'autres cas d'atteintes hépatiques enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance alors que cet effet indésirable ne figure pas dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des différents médicaments concernés.

La période de recueil remonte à 1985 pour la chloroquine, molécule la plus ancienne, et à la date de commercialisation pour les autres médicaments. La fin de la période de recueil a été fixée au 30/06/2004.

Une analyse a été faite de toutes les notifications spontanées d'atteinte hépatique associée à un traitement par chloroquine et/ou proguanil faites aux CRPV et aux firmes, et enregistrées au 30/06/2004.
L'incidence des notifications a été estimée par mois de traitement prophylactique.
Une analyse des données de la littérature a également été réalisée.

Cinq spécialités contiennent l'un ou l'autre des principes actifs : NIVAQUINE® (Sanofi-Aventis) - chloroquine, PALUDRINE® (Astra Zénéca) - proguanil, SAVARINE® (Astra Zénéca) - associant chloroquine et proguanil, MALARONE® (GSK) - associant atovaquone et proguanil, et NOPALU® (Pharmacie Centrale des Armées) - associant chloroquine et proguanil.
Toutes ont l'indication de prophylaxie antipalustre. NIVAQUINE® et MALARONE® sont également indiquées dans le traitement curatif de l'accès palustre.

Résultats

Au total, 69 observations françaises ont été analysées. Elles se répartissent selon le tableau suivant:

	Atteintes cytolytiques	Atteintes mixtes	Atteintes cholestatiques	Anomalies isolées du BBH	Total
Chloroquine seule	12	4	2	10	28
Proguanil seul	0	0	0	0	0
Chloroquine + proguanil	17	7	4	2	30
Proguanil + atovaquone	7	1	1	2	11
Total	36	12	7	14	69

BBH : Bilan Biologique Hépatique

Atteintes cytolytiques sous chloroquine seule :
Un seul cas plausible C_2S_2 pour lequel la chloroquine est le seul médicament suspect a été notifié. Il s'agit d'une femme de 21 ans traitée pour un accès palustre. L'évolution a été très rapidement favorable.
Atteintes mixtes sous chloroquine seule :
Un seul cas plausible C_2S_2 pour lequel la chloroquine est le seul médicament suspect a été notifié ; il s'agit d'un homme de 48 ans traité pour un lupus, ayant eu une évolution favorable en moins d'un mois.
Atteintes cytolytiques sous chloroquine + proguanil :
Deux cas plausibles C_2S_2 pour lesquels l'association chloroquine-proguanil est le seul médicament suspect ont été notifiés. Il s'agit d'une femme de 23 ans ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité à J8 d'un traitement prophylactique et d'une femme de 39 ans ayant présenté une cytolyse modérée à J28 du traitement avec récidive à la reprise.
Atteintes mixtes sous chloroquine + proguanil :
Trois cas plausibles C_2S_2 ont été notifiés où l'association chloroquine-proguanil est le seul médicament suspect. Dans ces 3 cas, un mécanisme immunoallergique est suspecté, soit du fait des signes cliniques associés, soit du fait d'éléments chronologiques.
Atteintes hépatiques sous proguanil + atovaquone :
Aucun cas plausible C_2S_2 n'a été notifié avec l'association atovaquone/proguanil comme seul médicament suspect.

- un eczéma (2 cas) ;
- un abcès (1 cas) et une cellulite (1 cas).

Leur incidence est également inférieure à celle mentionnée dans l'article de Wise RP et Coll. relatif à l'analyse globale des données de pharmacovigilance du Prévenar® recueillies aux Etats-Unis durant deux années (JAMA, 2004; 292 : 1702-10).

Parmi les 10 cas d'infections invasives à pneumocoque rapportés durant le suivi national et l'enquête, le sérotype est non vaccinal ou inconnu dans 7 cas.

Dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance, un total de trois cas de syndrome de Kawasaki ont été notifiés au réseau national des CRPV. Un bilan actualisé de pharmacovigilance fait état de quatre observations supplémentaires peu documentées rapportées dans le monde depuis mars 2000 jusqu'à ce jour. Le pronostic vital de cette vascularite artérielle infantile est liée à la constitution d'anévrismes coronaires dans 15 à 25% des cas.

Limites de ce suivi

Le suivi a concerné 13% des pédiatres libéraux et 14% des doses vendues pendant cette période en France (total = 2 002 386 doses) ce qui lui confère une représentativité a priori satisfaisante.
L'estimation du nombre d'actes vaccinaux réalisés par les pédiatres participant au suivi intensif (274 511 actes) permet d'estimer que seuls les effets indésirables graves apparaissant avec une fréquence supérieure à 0,001% ont pu être détectés.
Par ailleurs, le niveau d'exhaustivité du recueil n'a pas été parfait dans la mesure où certains pédiatres ne déclaraient que les manifestations pouvant justifier un arrêt de la vaccination.

Conclusions

Bien que l'analyse globale des cas de pharmacovigilance n'ait pas mis en évidence de signal particulier, le CRPV de Tours a suggéré une réactualisation du RCP actuel par l'ajout de certains effets indésirables inattendus (graves ou non) tels que : abcès et cellulite au site d'injection, purpura vasculaire et effets neurologiques à type de cris anormaux, hypertonie. Prevenar® étant enregistré selon une procédure centralisée, le Groupe de Travail de Pharmacovigilance Européen analysera cette proposition dès la mise à disposition par la firme de l'ensemble des cas similaires rapportés dans le monde jusqu'à ce jour.

Enfin, aux sept observations de maladie de Kawasaki post-vaccinales citées précédemment s'ajoutent les résultats préliminaires d'une étude post-marketing menée aux Etats-Unis sur 3 années à partir de mars 2000 avec la mise en évidence d'un risque relatif non ajusté de cette pathologie statistiquement significatif après administration du Prevenar® (RR=2.02 [$_{95\%}$CI : 1.16-3.63 ; p=0.012]) d'où la question posée par ce signal potentiel tant sur le plan national qu'européen.
Afin d'infirmer ou de confirmer ce signal dans les meilleurs délais, l'Afssaps a sollicité le concours de l'unité INSERM 149 et de la CNAM impliquées étroitement dans un suivi national d'une cohorte de 300 000 nourrissons exposés/non exposés au Prevenar®. Dans cette étude, commanditée par la Direction Générale de la Santé en 2002 pour l'évaluation à long terme de l'impact épidémiologique de la vaccination et du profil de sécurité d'emploi du Prevenar®, les sujets inclus sont identifiés à l'aide de la base de données ERASME de la CNAMTS. Les représentants de l'Inserm récemment contactés, ont accepté d'analyser ce signal avec une mise à disposition de résultats préliminaires dans un délai de l'ordre de 2 à 3 mois, sous réserve de disposer de l'ensemble des données d'identification issues de la base de données ERASME.

III - SUIVI NATIONAL INTENSIF ET ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIFS AUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AVEC PREVENAR® (VACCIN CONJUGUE PNEUMOCOCCIQUE HEPTAVALENT)

Conformément à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) du 14 septembre 2001 relatif à la vaccination des enfants par le vaccin conjugué pneumococcique heptavalent Prévenar®, l'unité de Pharmacovigilance de l'Afssaps a confié au CRPV de Tours la coordination d'un suivi national intensif de pharmacovigilance de ce vaccin.

Méthodologie

Ce suivi était basé sur une sollicitation de l'ensemble des pédiatres libéraux français à notifier systématiquement durant 19 mois (28 février 2003 – 30 septembre 2004), tout effet indésirable grave et/ou inattendu post-vaccinal. Cette étude avait pour objectif la détection d'effets indésirables non encore identifiés pouvant modifier le rapport bénéfice/risque du Prévenar®.

Le 28 février 2003, un total de 2462 pédiatres français ont reçu de l'Afssaps une lettre présentant l'étude accompagnée d'une demande de participation. Seuls 349 (14%) d'entre eux ont renvoyé leur accord de participation. Plus de 91% de ces pédiatres (n=319) ont indiqué le nombre de vaccinations par Prévenar® et par jour qu'ils estimaient effectuer, soit un total de 274 511 actes vaccinaux pendant la période d'étude.

Le CRPV de Tours a présenté une analyse globale du suivi national intensif de pharmacovigilance et des cas de pharmacovigilance notifiés au réseau national des CRPV et à la firme entre le 2 avril 2001 (date de commercialisation du Prévenar® en France) et le 30 septembre 2004.

Résultats

La répartition des cas graves et inattendus non graves rapportés durant l'enquête de pharmacovigilance et le suivi national intensif est présenté dans le tableau ci-dessous :

	ENQUETE (02/04/2001 – 30/09/2004)	SUIVI NATIONAL INTENSIF (28/02/2003 – 30/09/2004)
Durée	3,5 ans	19 mois
N° cas graves ou jugés graves	107	24
N° cas inattendus non graves	46	8
Total cas graves ou inattendus non graves	153	32*

* Enfants âgés entre 2 et 28 mois (médiane :13 mois)

Par ailleurs, 340 cas non graves et attendus ont été notifiés.

L'incidence des notifications d'effets indésirables graves rapportés après administration de Prevenar® seul est de l'ordre de 5.5/ 100 000 actes vaccinaux [IC $_{95\%}$: 2.7 – 8.7] pour le suivi national et, de 2.5 [IC $_{95\%}$: 1.9 – 3.2] pour l'enquête.

L'incidence des effets indésirables attendus rapportés durant le suivi national et l'enquête, à savoir fièvre élevée (> 38°C), éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke, érythème polymorphe, convulsions fébriles ou non et hypotonie (pouvant être assimilée au syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) est inférieure à celle mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les effets indésirables inattendus étaient :
- une hypertonie isolée (5 cas dont 4 après Prévenar® seul) ;
- des cris anormaux (5 cas dont 1 après Prévenar® seul) ;
- un œdème aigu hémorragique (3 cas dont 1 après Prévenar® seul) ;
- un purpura vasculaire (3 cas) ;
- un purpura thrombopénique (3 cas) ;
- une érythrose palmo-plantaire (2 cas dont 1 après Prévenar® seul) ;

- une étude au niveau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) afin d'évaluer un éventuel problème de pharmacodépendance. A ce titre, une saisine de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes sera effectuée.

Enfin, il a été proposé d'étudier la possibilité d'interroger les registres d'HTAP existant dans 17 centres, afin de rechercher, dans une étude rétrospective cas-témoins, le rôle éventuel du benfluorex.

CONCLUSION

Devant les différentes questions posées par l'enquête de pharmacovigilance, plusieurs membres de la commission ont souhaité un réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit. La Commission s'est prononcée en faveur de cette réévaluation par 13 voix pour, 10 voix contre et 5 abstentions.

Sur les 3 cas où la prise de MEDIATOR® était postérieure à la prise d'anorexigènes, 2 cas présentaient une dyspnée avant la prise de MEDIATOR, et un cas une double atteinte valvulaire aortique et mitrale.

B. Notifications où MEDIATOR® n'est pas associé à la prise d'un anorexigène

Six notifications ont été rapportées chez des femmes (dont 2 présentaient une HTAP post capillaire sur valvulopathie et une autre une HTAP sur embolie pulmonaire) n'ayant pas de traitement anorexigène associé. Il est à noter que l'un des cas rapportés est très succinct et ne peut, dans ces conditions, être retenu.

C. Incidence des cas notifiés

Depuis le début de la commercialisation de MEDIATOR®, le nombre de boites de 30 comprimés vendues est de : 110 693 331, correspondant à 45 515 349 mois de traitement (estimation établie sur la base d'une posologie quotidienne moyenne à 2,4 comprimés).

Après élimination des HTAP post-emboliques (2) et post-capillaires (5), il reste 10 cas d'HTAP idiopathique soit :
- 1 cas notifié pour 11 069 333 boîtes vendues ;
- ou 1 cas notifié pour 4 551 534 mois de traitement.

Si on considère uniquement les diagnostics d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique en excluant les cas associés aux anorexigènes et les antécédents d'embolie pulmonaire et de valvulopathie, il reste 2 cas soit une incidence très faible de :
- 1 cas notifié pour 55 346 666 boîtes vendues ;
- 1 cas notifié pour 22 757 675 mois de traitement.

Conclusion du rapporteur :

Troubles neuro-psychiatriques : cette enquête confirme la réalité du risque de survenue de « confusions » en présence de Médiator®. Il est proposé que cet effet, déjà mentionné dans le RCP soit détaillé comme suit :
« troubles des fonctions cognitives : désorientation temporo-spatiale, troubles du comportement : agitation, délire, troubles de la perception : hallucinations. »

Hypertensions artérielles pulmonaires : compte-tenu de l'incidence des HTAP idiopathiques (1 à 2 de cas par million et par an), le nombre de cas d'HTAP idiopathique rapportés dans l'enquête ne constitue pas un signal significatif de toxicité du MEDIATOR® dans la classe organe cardio-vasculaire.

DISCUSSION

Les ventes de MEDIATOR® en Europe sont réalisées en quasi totalité en France. Les données DOREMA d'avril 2005 montrent une utilisation dans 46,3% dans les dyslipidémies, dans 33,5% dans le diabète, dans 9,6% dans l'obésité, dans 2,3% dans la régulation métabolique et dans 8,3% dans d'autres indications. L'effet anorexigène du benfluorex n'a pas été démontré. Toutefois, les membres de la Commission nationale craignent un mésusage, en particulier dans l'obésité. Dans ce contexte, une étude d'utilisation/ de prescription serait utile.
Il est à noter que le renouvellement quinquennal du produit intervient dans 2 ans et que des données d'efficacité dans le diabète de type 2 existent mais restent limitées et mériteraient d'être réévaluées.

Le bilan de pharmacovigilance confirme les données de sécurité d'emploi du MEDIATOR® déjà connues. Les effets neuro-psychiatriques décrits actuellement dans le RCP sous le terme « confusion » doivent être détaillés. Il n'y a pas actuellement assez de données pour affirmer l'existence de syndrome de sevrage. Le faible nombre de cas décrits d'HTAP idiopathique associées au MEDIATOR® doit être interprété par rapport à la sous-notification habituelle en pharmacovigilance.

Afin d'évaluer au mieux les risques potentiels de l'utilisation de MEDIATOR®, la Commission nationale de pharmacovigilance a demandé la réalisation de :
- une étude d'utilisation / prescription de MEDIATOR® ;
- une étude expérimentale sur un modèle animal permettant d'évaluer le potentiel de MEDIATOR® à engendrer des HTAP ;

B. Troubles psychiatriques au sevrage

Dix notifications de troubles psychiatriques apparaissant lors du sevrage ont été rapportés. Ils concernent 2 hommes de 27 et 34 ans et 8 femmes de 30 à 65 ans (âge moyen : 45,25 ans).

Le délai d'apparition des troubles après l'arrêt du MEDIATOR® est très variable : de 1 jour (après un traitement de 8 ans) à 3 semaines (après un traitement de 4 mois, 6 mois ou 15 mois).
La durée de traitement par MEDIATOR® est très variable : de 1 mois à 8 ans.

Trois cas ont nécessité une hospitalisation chez des femmes ayant par ailleurs des antécédents de troubles psychiatriques. Une évolution favorable a été constatée dans un des cas après traitement symptomatique par neuroleptiques, les deux autres cas sont d'évolution inconnue.

C. Autres troubles neurologiques

Douze notifications ont été rapportées. Elles concernent 8 hommes et 4 femmes :
- 2 cas de convulsions d'évolution favorable ;
- 2 cas de neuropathie, chez deux patients diabétiques présentant de multiples autres étiologies possibles ;
- 7 cas de paresthésies, d'apparition rapide et d'évolution favorable en quelques heures, dont deux mésusages ;
- 1 cas de tremblement des mains.

D. Abus

Deux cas d'abus ont été rapportés :
- chez un homme augmentant les doses de MEDIATOR® à 10 comprimés par jour pendant 11 mois, sans effet indésirable associé ;
- chez un sportif, consommant (sur prescription médicale) des doses croissantes (1comprimé/semaine au début et jusqu'à 9 comprimés/jour) de MEDIATOR® comme « dopant » et présentant une excitation lors du sevrage.

2. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

Dix-sept notifications dont 2 doublons ont été rapportées.

A. Notifications où MEDIATOR® est associé à un anorexigène :

Lors de la présentation du rapport MEDIATOR® en décembre 1998, 11 notifications d'«hypertension artérielle pulmonaire » avaient été rapportées (9 d'entre elles avaient été présentées lors de l'enquête « Anorexigènes et hypertensions artérielles pulmonaires » au Comité Technique du 28 avril 1995) :
- 7 ont été classées en HTAP idiopathique
- 3 en HTAP post-capillaire
- 1 en HTAP post-embolique

Le MEDIATOR® n'était jamais prescrit seul : il était associé à un ou plusieurs anorexigènes :
- ISOMERIDE® : 7 fois ;
- ISOMERIDE® + PONDERAL® : 2 fois ;
- ISOMERIDE ®+ FENPROPOREX® : 1 fois ;
- DININTEL® + TENUATE DOSPAN® + FRINGANOR® : 1 fois ;

La durée de traitement par MEDIATOR® était précisée dans 7 cas sur 11 et allait de plusieurs mois à 5 ans.

Par rapport à la prise d'anorexigènes, la prise de MEDIATOR® était :
- concomitante dans 5 cas ;
- antérieure dans 2 cas ;
- postérieure dans 3 cas ;
- imprécise dans 1 cas.

II - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX HYPERTENSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES ET AUX TROUBLES NEURO-PSYCHIATRIQUES OBSERVES AVEC MEDIATOR® (BENFLUOREX).

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 7 décembre 2004, plusieurs notifications d'effets indésirables pouvant évoquer un effet de type amphétaminique ont été rapportées avec MEDIATOR® (benfluorex). Une actualisation des données relatives aux troubles neuro-psychiatriques observés avec cette spécialité pharmaceutique a alors été décidée. Par la suite, du fait d'une notification d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire associée à la prise de MEDIATOR® rapportée lors du Comité Technique du 8 mars 2005, l'enquête menée par le CRPV de BESANCON a été étendue aux hypertensions artérielles pulmonaires.
MEDIATOR® est commercialisé en France depuis 1976 par les laboratoires SERVIER (BIOPHARMA), sous forme de comprimés dosés à 150 mg.
Ses indications sont :
- adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies ;
- adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

HISTORIQUE

Le benfluorex n'est pas classé parmi les anorexigènes, mais lors de l'enquête sur les effets indésirables de ces produits et étant donné les restrictions de leur délivrance, le Comité Technique de Pharmacovigilance a craint une dérive de l'utilisation du benfluorex comme anorexigène. Ainsi, le benfluorex a été inscrit sur la liste des substances interdites dans l'exécution et la délivrance des préparations magistrales en même temps que les anorexigènes le 10 mai 1995.

Le dossier relatif aux effets indésirables du benfluorex a été présenté lors de différentes réunions du Comité Technique de Pharmacovigilance en 1998 et au groupe de travail européen de Pharmacovigilance le 30 novembre 2000, entraînant les modifications de la rubrique « effets indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (ajout des effets indésirables en *italique* ci-dessous) :
- troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, *confusion*, somnolence, état vertigineux. Toutefois, ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles ;
- *très rares cas de réactions anaphylactiques, hypotension, choc, rash cutané, urticaire, œdème de Quincke ;*
- *élévation des enzymes hépatiques, hépatite (très rare).*

RESULTATS DE L'ENQUETE

1.Troubles neuro-psychiatriques

A. Troubles psychiatriques pendant le traitement

Trente cinq cas ont été rapportés dont 10 déclarés depuis l'enquête présentée en juillet 1999. Ils concernent 18 hommes (âge moyen : 58,5 ans) et 17 femmes (âge moyen : 60 ans).

Les troubles psychiatriques sont variés :
- agressivité (4), nervosité (3), irritabilité (1) ;
- cauchemars (2), angoisse (1), stupeur (1), dépression (1) ;
- désorientation (7), confusion (5), aggravation des troubles cognitifs (1) ;
- agitation (3), troubles du comportement (3) ;
- délire (2), bouffées délirantes aiguës (1).

Les cas graves ayant nécessité une hospitalisation sont :
- 4 cas de confusion (dont un provenant de la littérature) chez des patients ayant des traitements associés ;
- 3 cas de désorientation temporo-spatiale ;
- 2 cas de bouffées délirantes aiguës, avec d'autres troubles associés, d'évolution rapidement favorable après traitement symptomatique par neuroleptiques.

I – ADOPTION DU PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU MARDI 27 SEPTEMBRE 2005

Le procès-verbal de la séance du mardi 27 septembre 2005 a été adopté sans modification.

TABLE DES MATIERES

I – ADOPTION DU PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU MARDI 27 SEPTEMBRE 2005 4

II - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX HYPERTENSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES ET AUX TROUBLES NEURO-PSYCHIATRIQUES OBSERVES AVEC MEDIATOR® (BENFLUOREX). 5

III - SUIVI NATIONAL INTENSIF ET ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIFS AUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AVEC PREVENAR® (VACCIN CONJUGUE PNEUMOCOCCIQUE HEPTAVALENT) 9

IV - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX ATTEINTES HEPATIQUES SOUS CHLOROQUINE ET/OU PROGUANIL 11

V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES OBSERVES AVEC LA SPECIALITE VESADOL® (HALOPERIDOL, BUZEPIDE METIODURE) 13

VI – RESURGENCES DE DELIRES / ECHECS THERAPEUTIQUES SOUS RISPERDAL CONSTA® 15

ANNEXES 16

LABORATOIRES :

ASTRA ZENECA

Enquête officielle relative aux atteintes hépatiques sous chloroquine et / ou proguanil

GLAXO SMITH KLINE

Enquête officielle relative aux atteintes hépatiques sous chloroquine et / ou proguanil

JANSSEN CILAG

Enquête officielle relative aux effets indésirables neurologiques observés avec la spécialité VESADOL® (halopéridol, buzépide métiodure)

Résurgences de délires / échecs thérapeutiques sous RISPERDAL CONSTA® (rispéridone)

SANOFI AVENTIS

Enquête officielle relative aux atteintes hépatiques sous chloroquine et / ou proguanil

SERVIER

Enquête officielle relative aux hypertensions artérielles pulmonaires et aux troubles neuro-psychiatriques observés avec MEDIATOR® (benfluorex)

WYETH LEDERLE

Suivi national intensif et enquête de pharmacovigilance relatifs aux effets indésirables observés avec PREVENAR® (vaccin conjugué pneumococcique heptavalent)

Direction de l'Evaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le 31 janvier 2006

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(Procès-verbal de la réunion du mardi 29 novembre 2005)

Etaient présents :

M. CARON (président),
M. ANDREJAK (vice-président),
Mme AUTRET-LECA, Mme BARBAUD, M. BONNETERRE, M. BOULU, Mme BRUNET, M. CARLIER, Mme COSTAGLIOLA, M. DOUARD, M. ESCHALIER, M. BENICHOU (suppléant de Mme FOURRIER-REGLAT), M. GIROUD, M. HANSLIK, M. IMBS, M. JACQUES, Mme JEAN-PASTOR (suppléante de Mme JOLLIET), Mme JOUAN-FLAHAULT, M. LAGIER, Mme LAINE-CESSAC, Mme LEMER-MALLE, M. LIOTE, M. MERLE, M. MONTASTRUC, M. MUNERA, M. PELLETIER, M. SCHMITT, Mme SGRO, M. VIAL
Mme GUYOT (Représentant la Direction Générale de la Santé)
Mme CASTOT (Représentant le Directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).

Déclaration publique d'intérêts :

M. BOULU, ayant un conflit d'intérêts majeur avec les laboratoires SANOFI-AVENTIS, est sorti de la séance lors du traitement du dossier concernant l'enquête officielle relative aux atteintes hépatiques sous chloroquine et/ou proguanil

Simmons & Simmons
Pièce
N° 44
J 031
Avocats à la Cour

5. Que devez-vous faire si vous avez été traité par benfluorex par le passé ?

A l'occasion de leur prochaine consultation médicale de suivi, les patients ayant été exposés au benfluorex par le passé devront rappeler à leur médecin cette exposition. Il est recommandé aux médecins de procéder à cette occasion à un interrogatoire et à un examen clinique en vue de rechercher des symptômes ou des signes évocateurs d'une valvulopathie. Une telle constatation rendrait alors nécessaire la réalisation d'examens complémentaires, voire une consultation spécialisée.

2. Dans quel contexte les médicaments composés de benfluorex ont-ils été retirés ?

En 2005, les résultats d'une enquête de pharmacovigilance portant sur les risques d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de troubles neuropsychiques ont conduit à ajouter dans l'information destinée aux médecins et dans la notice patients les effets indésirables suivants : confusion, désorientation, agitation et hallucinations ; puis à supprimer en 2007, après réévaluation du rapport bénéfice/risque du benfluorex, son indication dans le traitement de certaines anomalies lipidiques, les hypertriglycéridémies.

Au printemps dernier, l'Afssaps a examiné de nouvelles données issues d'une série de cas de valvulopathies notifiés au système national de pharmacovigilance et issues d'une publication rapportant 5 cas d'HTAP et un cas de valvulopathie. La forte suspicion d'un risque de valvulopathie a été confortée par les résultats de deux études, l'une menée au CHU de Brest et l'autre réalisée par les laboratoires Servier

Très récemment, une troisième étude menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a confirmé la mise en évidence d'une augmentation du risque de valvulopathie chez les patients traités par benfluorex.

Ainsi, l'Afssaps a procédé à la ré-évaluation du bénéfice-risque du benfluorex dans les conditions actuelles d'utilisation. Au vu des données d'efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2 et du risque avéré de valvulopathie, la balance bénéfice-risque dans l'indication actuellement validée d' « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » a été jugée défavorable. Cette évaluation amène l'Afssaps à suspendre les autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités contenant du benfluorex et à les retirer du marché. Le retrait des pharmacies des spécialités contenant du benfluorex sera effectif le 30 novembre 2009.

3. Qu'est-ce qu'une valvulopathie ?

Les valvules cardiaques peuvent présenter des anomalies dans leur fonctionnement, liées ou non à des atteintes de leur structure, d'origine congénitale ou secondaire à certaines affections (par exemple un vieillissement anormal, un rhumatisme articulaire aigu, une infection.). Ces anomalies des valvules peuvent entraîner des rétrécissements ou des fuites par défaut d'étanchéité - on parle alors d'insuffisance - se traduisant à l'auscultation du cœur par un ou plusieurs souffle(s).

Une valvulopathie peut être asymptomatique ou se manifester par des symptômes tel qu'un essoufflement survenant à l'effort voire au repos. Il s'agit d'une pathologie qui touche environ 2,5% de la population générale mais dont la fréquence augmente avec l'âge (8,6% entre 65 et 74 ans et 12,2% au-delà de 75 ans). Par conséquent, la découverte d'une atteinte valvulaire en cas d'exposition au benfluorex ne signifie pas nécessairement que cette affection est imputable au médicament.

<u>Quelles sont les conditions de survenue d'une valvulopathie sous benfluorex ?</u>

Il n'a pas été mis en évidence de durée de traitement ou de dose à partir desquelles pourraient se développer des atteintes des valves cardiaques. Ainsi, des insuffisances valvulaires fonctionnelles peuvent se développer précocement, sans aucun symptôme. Compte-tenu de cette absence de symptôme, le diagnostic de ces lésions peut, par conséquent, être tardif après plusieurs années d'exposition au benfluorex.

4. Que devez-vous faire si vous êtes traité par benfluorex au moment du retrait ?

Si vous êtes actuellement traité par benfluorex, vous devez arrêter votre traitement. L'arrêt du traitement n'aura que peu de conséquences cliniques sur l'équilibre glycémique. Vous devez consulter, sans urgence, votre médecin traitant qui vous prescrira un autre médicament afin d'équilibrer si nécessaire votre diabète.

A l'occasion de cette consultation, votre médecin procédera à un interrogatoire et à un examen clinique afin de dépister d'éventuels symptômes (essoufflement à l'effort) ou signes évoquant une atteinte valvulaire. Des examens complémentaires, voire une consultation spécialisée, seront demandés par votre médecin, si nécessaire.

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Simmons & Simmons
Pièce N° 13
J 031
Avocats à la Cour

26 Novembre 2009

Questions / Réponses

Point d'information sur la suspension des autorisations de mise sur le marché et le retrait des médicaments contenant du benfluorex

En France, trois spécialités pharmaceutiques disposaient d'une autorisation de mise sur le marché : Mediator 150 mg®, commercialisé par les laboratoires Servier depuis 1976, et deux médicaments génériques mis sur le marché par les laboratoires Mylan et Qualimed début octobre 2009.
Ces médicaments étaient indiqués comme adjuvant du régime adapté chez les personnes diabétiques présentant une surcharge pondérale.

La notification récente d'atteintes valvulaires cardiaques, encore appelées valvulopathies (voir question 3), a conduit l'Afssaps à procéder à la ré-évaluation de la balance bénéfice-risque des médicaments à base de benfluorex. Cette dernière a été jugée défavorable et amène l'Afssaps à suspendre les autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités contenant du benfluorex et à les retirer du marché.

1. **Qu'est-ce que le benfluorex ?**
2. **Dans quel contexte les médicaments composés de benfluorex ont-ils été retirés ?**
3. **Qu'est-ce qu'une valvulopathie ?**
4. **Que devez-vous faire si vous êtes traité par benfluorex au moment du retrait ?**
5. **Que devez-vous faire si vous avez été traité par benfluorex par le passé ?**

1. Qu'est-ce que le benfluorex ?

Le benfluorex est une substance active qui a une activité hypoglycémiante (diminution du taux de glucose dans le sang) par l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Une action au niveau hépatique avec augmentation de la synthèse du glycogène (réserves de glucose) a également été évoquée. Le benfluorex n'améliore pas la sécrétion d'insuline.

Cette substance active entre dans la composition de trois spécialités pharmaceutiques

- Médiator® commercialisé en France depuis 1976 au total entre 1,5 et 2 millions de patients ont été traités par cette spécialité depuis sa commercialisation.

- Deux génériques de Médiator®, mis sur le marché par les laboratoires Mylan et Qualimed en octobre 2009 Benfluorex 150mg Mylan® et Benfluorex 150mg Qualimed ®.

Ces médicaments étaient indiqués comme adjuvant au régime adapté chez les personnes diabétiques présentant une surcharge pondérale.

Au moment de la suspension, environ 200 000 patients étaient en cours de traitement, dont une grande majorité de patients diabétiques avec un surpoids.

J Heart Valve Dis
Vol. 20. No. 3
May 2011

5. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: A case-control study. PloS One 2010;5:e10128
6. Tribouilloy C, Rusinaru D, Henon P, et al. Restrictive organic mitral regurgitation associated with benfluorex therapy. Eur J Echocardiogr 2010;11:614-621
7. Bhattacharyya S, Shapira AH, Mikhailidis DP, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular disease. Lancet 2009;374:577-585

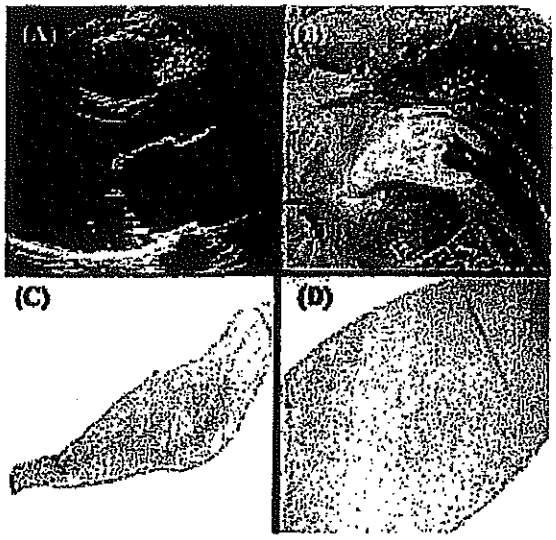


Figure 1: A) Transthoracic echocardiography in parasternal view, showing thickened mitral leaflets predominantly at the free margin. B) Macroscopic view of the heart, showing thickened mitral leaflets and subvalvular apparatus with a glossy white diffuse fibrosis. C,D) Microscopic view showing massive fibromyxoid infiltration of the aortic cusps (C) and mitral chordae tendineae (D).

fibromyxoid infiltration encasing the aortic cusps and mitral apparatus, mainly the leaflet free margins and mitral chordae tendineae (Fig. 1C and D).

Discussion

Unlike other amphetamine derivatives, which were withdrawn from the drug market at the end of the 1990s, benfluorex was widely prescribed in Europe between 1976 and 2009 for the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus. Like dexfenfluramine, benfluorex may exert a serotoninergic effect via its metabolite, norfenfluramine (2), which is a potent agonist of 5-HT(2B) receptors. The activation of these receptors (which are plentiful in human cardiac valves) induces the up-regulation of transforming growth factor-β, which in turn results in valve cell proliferation and an increased production of glycosaminoglycans and collagen (7). This is thought to be the main mechanism of fenfluramine-induced fibrotic valvular disease, and may explain some of the similarities seen with carcinoid valvular disease. The severity of such abnormalities, which tend to appear after three to six months of drug exposure, is related to the cumulative dosage and the duration of treatment.

To date, three isolated cases of fibrotic valvular disease have been reported in patients taking benfluorex (2-4). More recently, two case-control studies (5,6), using a similar design, have shown the rate of exposure to benfluorex to be dramatically higher in patients with unexplained restrictive mitral regurgitation when compared to matched control patients; typically, 70% in cases versus 5% in controls (5). Likewise, Tribouilloy et al. described nine cases of unexplained valvular disease in patients who had received benfluorex for a mean period of 64 months (6).

The valvular abnormalities described in the present patient were quite similar to those reported previously, and also similar to those demonstrated with other fenfluramine derivatives (1), which suggested that the same pathophysiological mechanism was involved. In most cases - as in the present patient - both the mitral and aortic valves are affected, inconsistently associated with tricuspid involvement. The valve lesions always consisted of valvular thickening with retraction and restricted mobility, especially on the posterior mitral leaflet, with occasional involvement of the subvalvular apparatus that resulted mainly in valve regurgitation. When monitored, the histopathological features described on the excised valves of previously reported patients were analogous to those encountered in the present patient, with diffuse plaques of glossy white dense fibrosis extending along the leaflet surfaces. These were composed of myofibroblasts in an extracellular matrix, without any inflammation, and without any alteration of the valve architecture (1,3,6,7).

In conclusion, although a causal relationship could not be definitively established in the present patient, the clinical and pathological findings were similar to those described with fenfluramine, dexfenfluramine, ergot alkaloids, and dopamine agonists. Such findings were highly suggestive of a toxic valvular disease, most likely induced by benfluorex, as this was the only appetite-suppressant drug taken by the patient.

References

1. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med 1997;337:581-588
2. Noize P, Sauer M, Bruneval P, et al. Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. Fundam Clin Pharmacol 2006;20:577-578
3. Rafel Ribera J, Casanas Munoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahun N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. Valvular heart disease associated with benfluorex use. Rev Esp Cardiol 2003;56:215-216
4. Boutet K, Frachon I, Jobic Y, et al. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J 2009;33:684-688

Simmons & Simmons
Pièce
N° 12
J 031
Avocats à la Cour

Mitral and Aortic Valvular Disease Associated with Benfluorex Use

Yves Etienne[1], Yannick Jobic[1], Irene Frachon[2], Marjaneh Fatemi[1], Philippe Castellant[1], Isabelle Quintin-Roué[3]

Departments of [1]Cardiology, [2]Pneumology, and [3]Pathology, Brest University Hospital, Brest, France

Fenfluramine has been associated with an increased risk of pulmonary hypertension and valvular disease. Benfluorex is a fenfluramine derivative approved for the treatment of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. To date, only three isolated clinical cases of valvular disease and two recent case-control studies have been reported in patients exposed to benfluorex. Herein, the case is described of a patient with mitral and aortic valvular disease, with both echocardiographic and histopathological findings, who had been receiving benfluorex for several years, without any other etiology of valvular disease. The case is suggestive of toxic valvular lesions, similar to those observed previously during treatment with fenfluramine, pergolide, and cabergolide.

The Journal of Heart Valve Disease 2011;20:348-350

In the past, fenfluramine has been associated with the occurrence of cardiovascular side effects, including pulmonary hypertension and valvular heart disease (1), and was withdrawn from therapeutic use in 1997. Benfluorex is a fenfluramine derivative that has been approved since 1976 for the treatment of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Three isolated cases of valvular disease have been reported in patients exposed to benfluorex (2-4); more recently, two case-control studies have demonstrated a causal relationship between benfluorex use and the occurrence of unexplained mitral regurgitation (5,6). Herein are described the pathologic findings of mitral and aortic valvular disease associated with benfluorex use.

Case report

A 49-year-old woman was referred to the authors' cardiology clinic in February 2008, because of recent exertional dyspnea. A cardiac examination revealed newly discovered mitral and aortic valvular regurgitation, but there was no history of rheumatic fever, nor of any other disease with potential valvular involvement. She had been taking benfluorex (150 mg t.i.d) for five years to treat metabolic syndrome (abdominal obesity, with a body mass index of 31, increased triglyceride and decreased HDL-cholesterol levels), but had never received any appetite-suppressant drugs, ergot alkaloids, or dopamine agonists. Her concomitant medications included escitalopram as antidepressant treatment, and esomeprazole.

The patient was admitted to the authors' unit in April 2009, with an increasing dyspnea leading to nocturnal orthopnea with pulmonary congestion, as confirmed by a physical examination and chest X-radiography. Echocardiography showed thickened mitral and aortic valves (Fig. 1A), with retraction and fusion of the mitral chordae, in addition to grade 2 mitral and grade 3 aortic regurgitation with preserved left ventricular function (ejection fraction 60%). The initial outcome was favorable, with diuretic treatment reducing the patient's NYHA functional status to class I. Since an improvement in valvular abnormalities was to be expected after drug withdrawal, a surgical decision was delayed. However, two months later the patient presented with an acute respiratory distress syndrome that resulted in anoxic cardiac arrest and irreversible cerebral damage which led to death one week later. A macroscopic examination of the heart demonstrated a slightly thickened aortic valve, a gross thickening of the mitral leaflets and a subvalvular apparatus with a glossy white diffuse fibrosis but only slight commissural fusion, without calcification (Fig. 1B). A microscopic examination showed massive

Address for correspondence:
Dr. Yves Etienne, Cardiology Department, CHU Cavale Blanche, Brest University Hospital, 29609 Brest Cedex, France
e-mail: yves.etienne@chu-brest.fr

© Copyright by ICR Publishers 2011

108. Biswas SS, Donovan CL, Forbess JM, Royal SH, Landolfo KP. Valve replacement for appetite suppressant-induced valvular heart disease. *Ann Thoracic Surg* 1999;67:1819–22.
109. Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ, Kim J, Asinas LA, Flickner SR *et al.* Low prevalence of valvular heart disease in 226 phentermine-fenfluramine protocol subjects prospectively followed for up to 30 months. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1153–8.
110. Cannistra LB, Cannistra AJ. Regression of multivalvular regurgitation after the cessation of fenfluramine and phentermine treatment. *N Engl J Med* 1998;339:771.
111. Davidoff R, McTiernan A, Constantine G, Davis KD, Balady GJ, Mendes LA *et al.* Echocardiographic examination of women previously treated with fenfluramine—long-term follow-up of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2001;161:1429–36.
112. Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, Patterson JP, Corjay MH, Valentine PA *et al.* Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000;57:75–81.
113. Fowles RE, Cloward TV, Yowell RL. Endocardial fibrosis associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1998;338:1316.
114. Greffe G, Chalabreysse L, Mouly-Bertin C, Lanteime P, Thivolet F, Aulagner G *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine detected 7 years after discontinuation of treatment. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1541–3.
115. Volmar KE, Hutchins GM. Aortic and mitral fenfluramine-phentermine valvulopathy in 64 patients treated with anorectic agents. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1555–61.
116. Weissman NJ, Tighe JF, Gottdiener JS, Gwynne JT. Prevalence of valvular-regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2088–95.
117. Vanherweghem JL. Association of valvular heart disease with Chinese-herb nephropathy. *Lancet* 1997;350:1858.
118. Milroy CM, Clark JC, Forrest AR. Pathology of deaths associated with 'ecstasy' and 'eve' misuse. *J Clin Pathol* 1996;49:149–53.

59. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M *et al.* Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3777–84.
60. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JWA, Romijn JA *et al.* Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3348–56.
61. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008;159:R11–R14.
62. Tan LC, Ng KK, Au WL, Lee RK, Chan YH, Tan NC. Bromocriptine use and the risk of valvular heart disease. *Mov Disord* 2009;24:344–9.
63. Setola V, Hufeisen SJ, Grande-Allen KJ, Vesely I, Glennon RA, Blough B *et al.* 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Mol Pharmacol* 2003;63:1223–9.
64. Droogmans S, Cosyns B, D'Haenen H, Creeten E, Weytjens C, Franken PR *et al.* Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol* 2007;100:1442–5.
65. Noize P, Sauer M, Bruneval P, Moreau M, Pathak A, Bagheri H *et al.* Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20:577–8.
66. Rafel Ribera J, Casanas Munoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahun N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. Valvular heart disease associated with benfluorex. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:215–6.
67. Mast ST, Gersing KR, Anstrom KJ, Krishnan KR, Califf RM, Jollis JG. Association between selective serotonin-reuptake inhibitor therapy and heart valve regurgitation. *Am J Cardiol* 2001;87:989–93.
68. Rothman RB, Zolkowska D, Baumann MH. Serotonin (5-HT) transporter ligands affect plasma 5-HT in rats. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1139:268–84.
69. Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 2007;356:6–9.
70. Li R, Serdula MK, Williamson DF, Bowman BA, Graham DJ, Green L. Dose-effect of fenfluramine use on the severity of valvular heart disease among fen-phen patients with valvulopathy. *Int J Obes* 1999; 23:926–8.
71. Jollis JG, Landolfo CK, Kissio J, Constantine GD, Davis KD, Ryan T. Fenfluramine and phentermine and cardiovascular findings: effect of treatment duration on prevalence of valve abnormalities. *Circulation* 2000; 101:2071–7.
72. Lepor NE, Gross SB, Daley WL, Samuels BA, Rizzo MJ, Luko SP *et al.* Dose and duration of fenfluramine-phentermine therapy impacts the risk of significant valvular heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:107–10.
73. Ruzicka E, Linkova H, Penicka M, Ulmanova O, Novakova L, Roth J. Low incidence of restrictive valvulopathy in patients with Parkinson's disease on moderate dose of pergolide. *J Neurol* 2007;254:1575–8.
74. Muraki M, Mikami T, Kitaguchi M, Sugawara T, Isonishi K, Kaneko S *et al.* Effects of low-dose pergolide therapy on cardiac valves in patients with Parkinson's disease. *J Cardiol* 2005;46:221–7.
75. Yamashiro K, Komine-Kobayashi M, Hatano T, Urabe T, Mochizuki H, Hattori N *et al.* The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:935–41.
76. Worthington A, Thomas L. Valvular heart disease associated with taking low-dose pergolide for restless legs syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:828–30.
77. Droogmans S, Cosyns B, Van Camp G. Pergolide and valvular heart disease: the lower the better? *Eur J Echocardiogr* 2008;9:717–8.
78. Chung EJ, Yoon WT, Kim JY, Lee WY. Valvular heart disease in a patient with Parkinson's disease treated with a low daily dose and a low cumulative dose of pergolide. *Mov Disord* 2006;21:586–7.
79. Shively BK, Roldan CA, Gill EA, Najarian T, Loar SB. Prevalence and determinants of valvulopathy in patients treated with dexfenfluramine. *Circulation* 1999;100:2161–7.
80. Oeda T, Masaki M, Yamamoto K, Mizuta E, Kitagawa N, Isono T *et al.* High risk factors for valvular heart disease from dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 2009;116:171–8.
81. Hensrud DD, Connolly HM, Grogan M, Miller FA, Bailey KR, Jensen MD. Echocardiographic improvement over time after cessation of use of fenfluramine and phentermine. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1191–7.
82. Mast ST, Jollis JG, Ryan T, Anstrom KJ, Crary JL. The progression of fenfluramine-associated valvular heart disease assessed by echocardiography. *Ann Intern Med* 2001;134:261–6.
83. Weissman NJ, Panza JA, Tighe JF, Gwynne JT. Natural history of valvular regurgitation 1 year after discontinuation of dexfenfluramine therapy. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:267–73.
84. Gardin JM, Weissman NJ, Leung C, Panza JA, Fernicola D, Davis KD *et al.* Clinical and echocardiographic follow-up of patients previously treated with dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *JAMA* 2001;286: 2011–4.
85. Unger P, Nortier JL, Martinez MCM, Plein D, Vandenbossche JL, Vereerstraeten P *et al.* High prevalence of fenfluramine-related aortic regurgitation in women with end-stage renal disease secondary to Chinese herb nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:906–10.
86. Baseman DG, O'suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG, Dewey RB Jr. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004;63:301–4.
87. Flowers CM, Racoosin JA, Lu SL, Beitz JG. The US Food and Drug Administration's registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. *Mayo Clin Proc* 2003;78:730–1.
88. Dupuy D, Lesbre JP, Gerard P, Andrejak M, Godefroy O. Valvular heart disease in patients with Parkinson's disease treated with pergolide. Course following treatment modifications. *J Neurol* 2008;255:1045–8.
89. Elangbam CS, Wehe JG, Barton JC, Krull DL, Nyska A, Crabbs T *et al.* Evaluation of glycosaminoglycans content and 5-hydroxytryptamine 2B receptor in the heart valves of Sprague-Dawley rats with spontaneous mitral valvulopathy--a possible exacerbation by dl-amphetamine sulfate in Fischer 344 rats? *Exp Toxicol Pathol* 2006;58:89–99.
90. Liedo A, Deliva MA, Stromborn IM, Wilkie JL, Jungemann ME, Royer MG *et al.* Awareness of potential valvulopathy risk with pergolide and changes in clinical practice after label change: a survey among European neurologists. *Eur J Neurol* 2007;14:644–9.
91. Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK, Patrick KS, Muniz R. A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: an exploratory study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:687–98.
92. Flaherty KR, Bates JR. Mitral regurgitation caused by chronic ergotamine use. *Am Heart J* 1996;131:603–6.
93. Creutzig A. Ergotamine-induced heart valve fibrosis and coronary microangiopathy?. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:1736.
94. Joseph T, Tam SK, Kamat BR, Mangion JR. Successful repair of aortic and mitral incompetence induced by methylsergide maleate: confirmation by intraoperative transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 2003;20:283–7.
95. Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F, Weiller PJ. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev* 2002;10:334–6.
96. Ruzicka E, Linkova H, Penicka M, Roth J, Ulmanova O, Novakova L *et al.* Valvular heart disease is rare in Parkinson's disease patients treated with pergolide. *Eur J Neurol* 2006;13:82.
97. Schlesinger I, Katz M, Aharon-Perez J, Badarny S, Bloch I, Gross B *et al.* Frequency of restrictive valvular heart disease in patients with Parkinson's disease treated with pergolide, an ergot-derived anti-parkinsonian drug: a case-control echocardiographic study. *J Neurol* 2005;252:30.
98. Scozzafava J, Takahashi J, Johnston W, Puttagunta L, Martin WW. Valvular heart disease in pergolide-treated Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2006;33:111–3.
99. Waller EA, Kaplan J, Heckman MG. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1016–20.
100. Zadikoff C, Duong-Hua M, Sykora K, Marras C, Lang A, Rochon P. Pergolide associated cardiac valvulopathy based on Ontario administrative data. *Can J Neurol Sci* 2008;35:173–8.
101. Zadikoff C, Rochon P, Lang A. Cardiac valvulopathy associated with pergolide use. *Can J Neurol Sci* 2006;33:27–33.
102. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353:1976–7.
103. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betea D *et al.* Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2008;159:1–5.
104. Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M *et al.* Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract* 2008;62:1864–9.
105. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N *et al.* Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*, DOI: 10.1007/s11102-008-0134-2.
106. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:104–8.
107. Adams C, Cohen A. Appetite-suppressant drugs and heart valve abnormalities. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92:1213–9.

13. Weissman NJ, Tighe JF Jr, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:725–32.
14. Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1280–6.
15. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003;61:859–61.
16. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M *et al.* Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004;363:1179–83.
17. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29–38.
18. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39–46.
19. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S *et al.* Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004;19:656–62.
20. Tellier P. Fenfluramines, idiopathic pulmonary primary hypertension and cardiac valve disorders: facts and artifacts. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152:429–36.
21. Loke YK, Derry S, Pritchard-Copley A. Appetite suppressants and valvular heart disease—a systematic review. *BMC Clin Pharmacol* 2002;2:6.
22. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 1998;339:719–24.
23. Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, Hartley GG, Madlon-Kay R, Dick CD *et al.* The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *New Eng J Med* 1998;339:713–8.
24. Droogmans S, Franken PR, Garbar C, Weytjens C, Cosyns B, Lahoutte T *et al.* In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *Eur Heart J* 2007;28:2156–62.
25. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2008;129:318–24.
26. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ *et al.* Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000;102:2836–41.
27. Gustafsson BI, Tommeras K, Nordrum I, Loennechen JP, Brunsvik A, Solligard E *et al.* Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation* 2005;111:1517–22.
28. Mekontso-Dessap A, Brouri F, Pascal O, Lechat P, Hanoun N, Lanfumey L *et al.* Deficiency of the 5-hydroxytryptamine transporter gene leads to cardiac fibrosis and valvulopathy in mice. *Circulation* 2006;113:81–9.
29. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC *et al.* Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87:1188–96.
30. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007;116:2860–5.
31. Roldan CA, Gelgand EA, Decker P, Prasad A, Shively BK. Morphology of anorexigen-associated valve disease by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2002;90:1269–73.
32. Zolkowska D, Rothman RB, Baumann MH. Amphetamine analogs increase plasma serotonin: implications for cardiac and pulmonary disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:604–10.
33. Zolkowska D, Baumann MH, Rothman RB. Chronic fenfluramine administration increases plasma serotonin (5-hydroxytryptamine) to nontoxic levels. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:791–7.
34. Elangbam CS, Job LE, Zadrozny LM, Barton JC, Yoon LW, Gates LD *et al.* 5-hydroxytryptamine (5HT)-induced valvulopathy: compositional valvular alterations are associated with 5HT2B receptor and 5HT transporter transcript changes in Sprague-Dawley rats. *Exp Toxicol Pathol* 2008;60:253–62.
35. Setola V, Dukat M, Glennon RA, Roth BL. Molecular determinants for the interaction of the valvulopathic anorexigen norfenfluramine with the 5-HT2B receptor. *Mol Pharmacol* 2005;68:20–33.
36. Rajamannan NM, Caplice N, Anthikad F, Sebo TJ, Orszulak TA, Edwards WD *et al.* Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects. *J Heart Valve Dis* 2001;10:827–31.
37. Jian B, Xu J, Connolly J, Savani RC, Narula N, Liang B *et al.* Serotonin mechanisms in heart valve disease I: serotonin-induced up-regulation of transforming growth factor-beta1 via G-protein signal transduction in aortic valve interstitial cells. *Am J Pathol* 2002;161:2111–21.
38. Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT2B receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol* 2005;513:225–8.
39. Setola V, Roth BL. Screening the receptorome reveals molecular targets responsible for drug-induced side effects: focus on 'fen-phen'. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1:377–87.
40. McDonald PC, Wilson JE, Gao M, McNeill S, Spinelli JJ, Williams OD *et al.* Quantitative analysis of human heart valves: does anorexigen exposure produce a distinctive morphological lesion? *Cardiovasc Pathol* 2002;11:251–62.
41. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL *et al.* Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83:897–902.
42. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007;6:826–9.
43. Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM, Shah Y, Graham JR. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J* 1974;88:640–55.
44. Mason JW, Billingham ME, Friedman JP. Methysergide-induced heart disease: a case of multivalvular and myocardial fibrosis. *Circulation* 1977;56:889–90.
45. Hauck AJ, Edwards WD, Danielson GK, Mulfany CJ, Bresnahan DR. Mitral and aortic valve disease associated with ergotamine therapy for migraine. Report of two cases and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:62–4.
46. Redfield MM, Nicholson WJ, Edwards WD, Tajik AJ. Valve disease associated with ergot alkaloid use: echocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med* 1992;117:50–2.
47. Wee CC, Phillips RS, Aurigemma G, Erban S, Kriegel G, Riley M *et al.* Risk for valvular heart disease among users of fenfluramine and dexfenfluramine who underwent echocardiography before use of medication. *Ann Intern Med* 1998;129:870–4.
48. Kancherla MK, Saltz HI, Muiderink TA, Parker M, Bonow RO, Mehlman DJ. Echocardiographic prevalence of mitral and/or aortic regurgitation in patients exposed to either fenfluramine-phentermine combination or to dexfenfluramine. *Am J Cardiol* 1999;84:1335–8.
49. Gardin JM, Schumacher D, Constantine G, Davis KD, Leung C, Reid CL. Valvular abnormalities and cardiovascular status following exposure to dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *JAMA* 2000;283:1703–9.
50. Dahl CF, Allen MR, Urie PM, Hopkins PN. Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals. *BMC Med* 2008;6:34.
51. Peralta C, Wolf E, Alber H, Seppi K, Muller S, Bosch S *et al.* Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: an echocardiographic study. *Mov Disord* 2006;21:1109–13.
52. Junghanns S, Fuhrmann JT, Simonis G, Oelwein C, Koch R, Strasser RH *et al.* Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: a reader-blinded monocenter echocardiography study. *Mov Disord* 2007;22:234–8.
53. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease—a case-control study. *Neurology* 2006;67:1225–9.
54. Dewey RB 2nd, Reimold SC, O'suilleabhain PE. Cardiac valve regurgitation with pergolide compared with nonergot agonists in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:377–80.
55. Kim JY, Chung EJ, Park SW, Lee WY. Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2006;21:1261–4.
56. Corvol JC, Anzouan-Kacou JB, Fauveau E, Bonnet AM, Lebrun-Vignes B, Girault C *et al.* Heart valve regurgitation, pergolide use, and parkinson disease: an observational study and meta-analysis. *Arch Neurol* 2007;64:1721–6.
57. Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Mov Disord* 2007;22:1936–42.
58. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol* 2008;159:363–7.

quarter and worsening in 17% of patients. Only in this study progression occurred in some patients, while this was unlikely in the other follow-up studies. Most importantly, regression might occur in up to one-third of patients, even soon after 6 months. However, in patients with end-stage renal disease due to Chinese herbs, a high incidence of fenfluramine-induced AR (52%) has been observed even 6 years after stopping appetite suppressants.[85] In this case, the potential role for reversibility could have been altered because of long treatment with high dose of appetite-suppressants in these patients taken together with the metabolic disturbances due to renal failure. It is not clear from these studies if more damaged valves are less likely to regress.

For pergolide, only few follow-up data are available. When combining several case reports, regression of VHD has only been described in 12 out of 24 patients about who a follow-up has been reported.[16,19,86,87] Only one recent case-control study describes the echocardiographic follow-up in 10 patients in whom pergolide was recently stopped because of restrictive VHD.[88] After 13 months, a significant improvement was found in six patients for MR, but not for AR. In two patients who refused to stop pergolide, valvulopathy remained unchanged. However, this was a very small study and no follow-up data were reported on restrictive mobility.

Regarding causal relationship, cumulative dose and potential for reversibility of drug-induced VHD, only indirect clinical data exist since prospective randomized trials are difficult to conduct, because of evident ethical considerations. Echocardiography in small animals may overcome these limitations because recent reports show the feasibility of studying drug-induced VHD in rats.[24,27,34,89] Such model also has the potential to screen new candidate drugs for toxic valvular side effects and to evaluate new treatment strategies involving the 5-HT_{2B} receptor.

Practical recommendations for the use of potential valvulopathic drugs

The awareness of potential valvulopathy risk with pergolide among European neurologists has already led to more prudent use and more careful clinical and echocardiographical follow-up.[90]

Echocardiography is the method of choice for evaluating valvular morphology and function before, during, and after treatment of potential valvulopathic drugs. It allows reliable and reproducible quantification of valvular function and also valvular motion in terms of valve tenting area and distance. However, subtle and early changes in valvular function and motion (regurgitation and thickening) are more difficult to evaluate and subject to the echocardiographers' experience and interpretation.

Toxic valvular side effects in young patients taking slimming drugs for esthetical considerations or amphetamines for recreational purposes are unacceptable. Therefore, studies investigating MDMA for, for instance, post-traumatic stress syndrome or other amphetamine-like products with possible 5-HT2B activity, such as methylphenidate (Rilatine®) in attention deficit hyperactivity disorder,[91] should include careful echocardiographic valvular follow-up. This is not the case at this moment (see registered study protocols at www.clinicaltrials.gov). Moreover, it is not known yet what the long-term consequences are when valvular damage occurs at a young age. On the other hand, this reasoning cannot be extrapolated to older patients such as in Parkinson's disease in whom quality of life depends on the control of their symptoms. In this population, the risk-benefit ratio of a potential toxic treatment has to be taken into account. Only if insufficient motor control is achieved with classical dopamine-agonists, pergolide or cabergoline may be considered. Patients should be informed about the potential risk and carefully evaluated before and during their treatment with echocardiography. In this way, new or worsening of pre-existing VHD is easier to diagnose. Since the risk for VHD increases with age, blood pressure, drug dose and duration, and other yet unidentified factors, the lowest possible dose for symptom control should be aimed at. If nevertheless toxic valvulopathy develops, cessation of the treatment might lead to regression of valvular regurgitation.

At this moment, no guidelines have been issued by the ESC or ACC/AHA regarding the cardiac management and attitude towards the use of 'valvulopathic' drugs. This is mainly due to the limited and observational nature of studies available.

Future (pre)clinical studies might identify in greater detail which patients are at the risk of developing toxic valvulopathy. Also the exact pathophysiological mechanism(s) need to be further elucidated in order to predict the valvulopathic risk of certain drugs. This might also give the opportunity to develop specific prophylactic or therapeutic strategies.

Conflict of interest: none declared.

References

1. Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, Sadowsky NL. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med* 1966;274:359-68.
2. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, Chevalon B, Debieuvre D, Bensa P *et al.* Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J* 1996;9:1013-9.
3. Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, Flynn JA. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest* 2001;120:313-6.
4. Dhawan V, Medcalf P, Stegie F, Jackson G, Basu S, Luce P *et al.* Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neurol Trans* 2005;112:661-8.
5. Wilke A, Hesse H, Hufnagel G, Maisch B. Mitral, aortic and tricuspid valvular heart disease associated with ergotamine therapy for migraine. *Eur Heart J* 1997;18:701.
6. Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998;18:421-35.
7. Hendrikx M, Van Dorpe J, Flameng W, Daenen W. Aortic and mitral valve disease induced by ergotamine therapy for migraine: a case report and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1996;5:235-7.
8. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8.
9. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1061-6.
10. Sachdev M, Miller WC, Ryan T, Jollis JG. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. *Am Heart J* 2002;144:1065-73.
11. Hopkins PN, Polukoff GI. Risk of valvular heart disease associated with use of fenfluramine. *BMC Cardiovasc Disord* 2003;3:5.
12. Roldan CA, Gill EA, Shively BK. Prevalence and diagnostic value of precordial murmurs for valvular regurgitation in obese patients treated with dexfenfluramine. *Am J Cardiol* 2000;86:535-9.

In light of above-mentioned studies, concerns were also raised about the possibility of an association between selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs) and toxic valvulopathy because SSRIs also increases local concentrations of serotonin. In an echocardiographic retrospective study conducted by Mast *et al.*,[67] they could not find any difference in VHD between 292 SSRI and 5145 control patients. No other study has addressed this issue. It might be that serotonin increase by SSRIs is not high enough to induce VHD.[68] Furthermore, SSRIs have no 5-HT_{2B} agonistic properties compared with the fenfluramine derivatives.[26]

Until now, no toxic valvulopathy has been described with lisuride (also an ergolinic ergot-derived dopamine agonist) and non-ergot-derived dopamine agonists (such as pramipexole and ropinirole). This indirectly confirms the 5-HT_{2B} receptor hypothesis as these drugs are devoid of such activity.[69]

Influence of drug dose, treatment duration, and risk factors

Besides the aetiological association, some studies also addressed the issue of dose dependency and other risk factors that could influence the progression towards toxic valvulopathy. This has mostly been studied for the anorectic agents, pergolide, and cabergoline. Based on the data of these studies, such dose-dependent relation is very likely to exist.

In 1999, Li *et al.*[70] examined 74 case reports received by the FDA, meeting FDA case definition for valvulopathy. They found that patients with severe aortic or mitral VHD were more likely to have taken more than 60 mg fenfluramine a day. In another study, Jollis *et al.*[71] performed an echocardiogram in 1163 patients that had taken fen-phen compared with 672 controls. An increased risk of aortic valvulopathy was observed according to fen-phen treatment duration. The relative risk for aortic valvulopathy increased from 2.4 at 6 months of fen-phen treatment to 6.2 at 2 years. This was not found for the mitral valve. A smaller uncontrolled observational study (85 patients) of Lepor *et al.*[72] also suggested an increased risk of combined aortic and mitral valvulopathy with fen-phen daily treatment dose (>60 mg) and duration. In Hopkins' meta-analysis, appearance of new AR was strongly related to the duration of (dex)fenfluramine exposure, while this was not found for the mitral valve. In their recent observational study (Dahl *et al.*[50]) of 5743 patients, duration of fenfluramine use was strongly predictive for AR, MR, and TR.

For pergolide and cabergoline, convincing data about such dose-dependent relationship also exist. As already mentioned above, studies that investigated relatively high dosages of pergolide (>3–5 mg/day) found an increased risk of toxic aortic, mitral, and tricuspid valvulopathy, while this was not the case for studies reporting lower dosages.[16,55,73–75] This was also found in two recent studies, whereby high daily dosages or higher cumulative dose of pergolide and cabergoline increased the risk of valvulopathy.[17,18] In a recent meta-analysis by Corvol *et al.*,[56] the risk of developing valvulopathy was significantly correlated with pergolide cumulative dose. For cabergoline-induced valvulopathy, also an association was found with daily dose, cumulative dose, and treatment duration.[53,75] In contrast to the anorexigens, no separate data of the aortic or mitral valve with regard to dose relationship have been reported for the dopamine agonists pergolide and cabergoline.

Besides daily drug dose and duration exposure, other factors may influence the evolution towards toxic valvulopathy. Some case reports describe the development of severe valvulopathy even at low dosages of pergolide.[76–78] Moreover, two-third of patients does not develop valvulopathy, despite several years' exposure, suggesting that susceptibility is a key factor. Subgroups of patients may be at a higher risk of VHD. One cross-sectional study in 412 patients exposed to dexfenfluramine found that factors independently related to FDA defined aortic valvulopathy were older age, higher diastolic blood pressure at the time of echocardiography, and shorter time from drug discontinuation to echocardiogram.[79] In the study of Dahl *et al.*,[50] age and fenfluramine use in women were higher risk factors. For the dopamine agonists age, Parkinson's disease duration and sex seem not related to an increased risk of toxic valvulopathy.[53,56] However, these factors were secondary end-points in these studies. In a recent case-control study by Oeda *et al.*[80] conducted in 223 patients with Parkinson's disease receiving pergolide or cabergoline, age above 70 years and hypertension manifestly increased the risk of valvular regurgitation (relative risk 94). These data suggest that special attention should be paid when prescribing pergolide or cabergoline in older hypertensive patients.

Natural course of toxic valvulopathy: does reversibility exist?

Echocardiographic follow-up studies of patients with toxic valvulopathy show that regression of VHD may occur in some patients.

Hensrud *et al.*[81] described in 1999 the regression of VHD after 6 months in 8 of 15 subjects who had discontinued Fen-Phen, while no worsening was found. Similar findings were observed in a larger study of 50 patients with previous exposure to fenfluramines.[82] In serial echocardiograms obtained 12 months apart, MR and AR improved at least by one grade in 45 and 44% of patients, respectively. Non-significant progression of AR and MR was found in 4%. In a large double-blind placebo-controlled trial, 914 patients were followed 1 year after dexfenfluramine exposure of 3 months.[83] Compared with the placebo group, a greater proportion of patients previously treated with dexfenfluramine had a decrease in AR of at least one grade (5.8% of patients). There were no significant changes in MR or leaflet mobility and no progression of valvular regurgitation was found. In another large trial by Gardin *et al.*,[84] 1142 obese patients with longer anorexigen exposure (range from 1 to 63 months) were followed for 1 year. Significant echocardiographic regression of AR was noted in 6.4% of dexfenfluramine patients and 4.5% of fen-phen patients compared with 1.7% of controls. In this study, neither significant progression of VHD (0.2%) nor changes in mitral valve regurgitation or leaflet mobility and thickness were found. In the study by Dahl *et al.*,[50] follow-up echocardiograms were available in 1020 fenfluramine users. With a mean follow-up time of 30 months, most regurgitations remained unchanged while improvement was found in one

reports of case-control series of ergotamine or methysergide-induced VHD and no dose-dependent relation has ever been described.

Fenfluramine/phentermine and dexfenfluramine

In 1997, Connolly *et al.*[8] reported a series of case reports of young women that developed VHD several months after treatment with the anorectic agents (dex)fenfluramine and the combination Fen-Phen. Echocardiographically and histopathologically, these valves showed a striking resemblance to carcinoid syndrome and above-mentioned drugs. Based on this study and other case reports, the FDA reported that toxic valvulopathy was identified in 113 young women (mean age 44 year) that took slimming drugs and valvular replacement was needed in 24% of patients. These findings led to the rapid withdrawal of fenfluramine from the market in 1997.[9] Later on, several retrospective case-control and follow-up studies have been published confirming the association between (dex)fenfluramine use and VHD.[13,22,23,47-49] A subsequent meta-analysis conducted by Sachdev *et al.*[10] in 2002 showed that (dex)fenfluramine-induced VHD was less common than initially reported, but still present in one out of eight patients treated for more than 90 days. In another meta-analysis by Hopkins and Polukoff,[11] a much higher relative risk for aortic (RR 19,6) and mitral (RR 5,9) valvulopathy after (dex)fenfluramine exposure was found compared with previous reports when they corrected for several bias factors. The same group recently published the largest single centre observational study in 5743 patients that had taken fenfluramine before. In this study, the prevalence of FDA-positive AR or MR was 19.6% in women and 11.8% in men.[50] Valve surgery was performed on 38 patients (0.66%), 25 (0.44%) with clear evidence of fenfluramine-related aetiology.

Pergolide and cabergoline

In 2002, Pritchett *et al.*[14] reported the association between pergolide and VHD for the first time. This relation was confirmed in 2004 by Van Camp *et al.*[16] in a cross-sectional case-control study of 78 patients with Parkinson's disease treated with high dose pergolide. Restrictive VHD with MR, AR, and tricuspid regurgitation was found in 33% of patients treated with pergolide. Besides increased prevalence of valvular regurgitation, also an increase in mitral tenting areas and distances were found in the pergolide group compared with controls. Pergolide and also cabergoline are ergot-derived dopamine agonists with an ergolinic structure and 5-HT_{2B} agonist activity. Recent population-based studies have more clearly defined the relative risk associated with the use of different agonists in patients with Parkinson's disease. From these studies, a clearly increased risk for the development of toxic valvulopathy with pergolide and cabergoline use[16-18,51-54] was found. A recent review by Antonini and Poewe[42] calculated from these studies a prevalence of 22 and 34% of moderate to severe regurgitation in at least one heart valve in patients with Parkinson's disease treated with pergolide and cabergoline, respectively. All these studies were conducted in patients from Europe or North America. Similar to these studies, a Japanese study of Yamamoto *et al.*[53] reported an increased risk of valvular regurgitation in patients taking cabergoline. However, this Japanese and a Korean study were excluded from this analysis because average daily pergolide dose was 1.40 and 1.13 mg, respectively, compared with 3.0 mg in the other studies.[53,55] The low dose of pergolide used in Asian patients could explain why no increased rates of regurgitation were found. A recent meta-analysis and observational study by Corvol *et al.*[56] found a similar prevalence of 22% of moderate to severe valvulopathy in pergolide-treated patients compared with 7.1% in the control group. In another meta-analysis by Simonis *et al.*,[57] including seven cross-sectional studies with 477 patients treated with ergot-derived dopamine agonists pergolide or cabergoline, a prevalence of 26% of moderate to severe VHD was found compared with 10% in non-ergot-derived dopamine agonists and 10% in controls.

Cabergoline is also used for the treatment of prolactinoma. In contrast to Parkinson's disease, this population is younger with a more female predominance and most importantly, the cumulative dose is about 10 times less. Until now, seven cross-sectional studies have been published of which six did not find an association with clinically relevant regurgitation as reported by Kars *et al.*[58] However, one study shows a significant increase in moderate tricuspid regurgitation, and two studies show a mild increase in tricuspid regurgitation.[59-61] The clinical relevance of these findings is therefore still uncertain.

Bromocriptine

One recent cross-sectional case-control study from Singapore found an increased risk of valvular regurgitation in Parkinson's patients treated with bromocriptine compared with controls.[62] However, another study in Korea did not find increased frequencies of valvular regurgitation in patients treated with bromcriptine.[55] This might be due to a lower cumulative dose in the latter study. Bromocriptine is a weak partial 5-HT_{2B} receptor agonist and was not thought to be associated with toxic valvulopathy. More studies are needed to confirm this possible relation between bromocriptine and toxic valvulopathy.

3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy')

Besides above-mentioned drugs, also 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is a potent 5-HT_{2B} receptor agonist and induces fenfluramine like proliferations of human valvular interstitial cells *in vitro*.[63] Until now, only one cross-sectional case-control study has been published, suggesting an association between MDMA abuse and toxic valvuopathy.[64] An increased incidence of AR and MR was found in patients younger than 30 years old taking MDMA on a regular and recreational basis compared with age- and sex-matched controls. MDMA is not only used for recreational purposes, but is currently under investigation for the treatment of post-traumatic stress syndrome. By consequence, these findings may have important health implications, but need to be confirmed by larger trials.

Other drugs

Two case reports suggest an association between benfluorex, an amfetamine derivative also used as an anorexigen, and toxic valvulopathy.[65,66] Here too, more studies are needed to investigate this relation.

Table 1 Overview of key papers reporting drugs associated with valvular heart disease

Drugs	Disease	Study type	Affected valves	Dose-dependency	Reversibility
Ergot-derived drugs					
(Dihydro)Ergotamine[5,7,26,45,46,63,92,93]	Vascular migraine	CR, *in vitro*	AV, MV, and TV	Not reported	Not reported
Methysergide[1,26,43,44,46,94]	Vascular migraine	CR, *in vitro*	AV and MV	Not reported	Not reported
Ergoline derivatives					
Bromocriptine[62,95]	Parkinson	One CR, One CS-CT	AV, MV, and TV OR 3.32 (1.22–10.97)[62]	Yes (only one study)	Not reported
Pergolide[14–19,24,42,51,53,55,56,73–76,78,86–88,96–101]	Parkinson	CR, R-CT, CS-CT, M, *in vitro, in vivo*	AV, MV, and TV OR 3.1 (1.7–5.7), 22% risk moderate to severe VHD[42,56]	Yes[16–18,55,56]	Yes, in up to 50% of patients[19,52,86–88]
Cabergoline[4,17–19,42,53,59–61,102–106]	Parkinson	CR, R-CT, CS-CT, M, *in vitro*	AV, MV, and TV 34% risk moderate to severe VHD[42]	Yes[53,75]	Not reported
	Prolactinoma	CS-CT	TV[59]	Possible[59]	Not reported
Anorexigens and amfetamine derivatives					
(Dex)Fenfluramine[8–11,13,21–23,29,47,49,50,70,71,79,81–85,107–116]	Obesity	CR, R-CT, CS-CT, M, *in vitro*	AV, MV, and TV AR: OR 2.2 (1.7–2.7) MR: OR 1.6 (1.05–2.3)[10]	Yes[70–72]	Yes[82–84]
Fenfluramine and end-stage renal disease due to Chinese herbs[85,117]	Obesity	CS-CT	AV in 53% of patients[85]	Yes, fenfluramine[85]	No reversibility after 6 years[85]
Benfluorex	Obesity	Two CR	AV, MV, and TV	Not reported	Not reported
MDMA (Ecstasy)[32,63,64,89,118]	Recreational	CS-CT, *in vitro, in vivo*	AV and MV 28% positive FDA criteria[64]	Not reported	Not reported

CR, case report; R-CT, retrospective case–control trial; CS-CT, cross-sectional case–control trial; M, meta-analysis; *in vitro* evidence; *in vivo* evidence; AV, aortic valve; MV, mitral valve; TV, tricuspid valve; OR, odds ratio. All clinical studies are observational and not randomized.

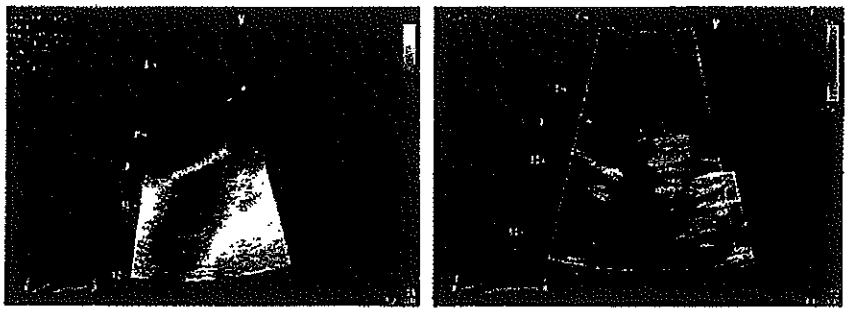


Figure 3 (A) Apical four-chamber view of two young subjects taking MDMA: retraction of the coaptation of the mitral leaflets toward the apex and (B) colour Doppler view illustrating mild to moderate mitral regurgitation. Reproduced with permission from Droogmans *et al.*[44]

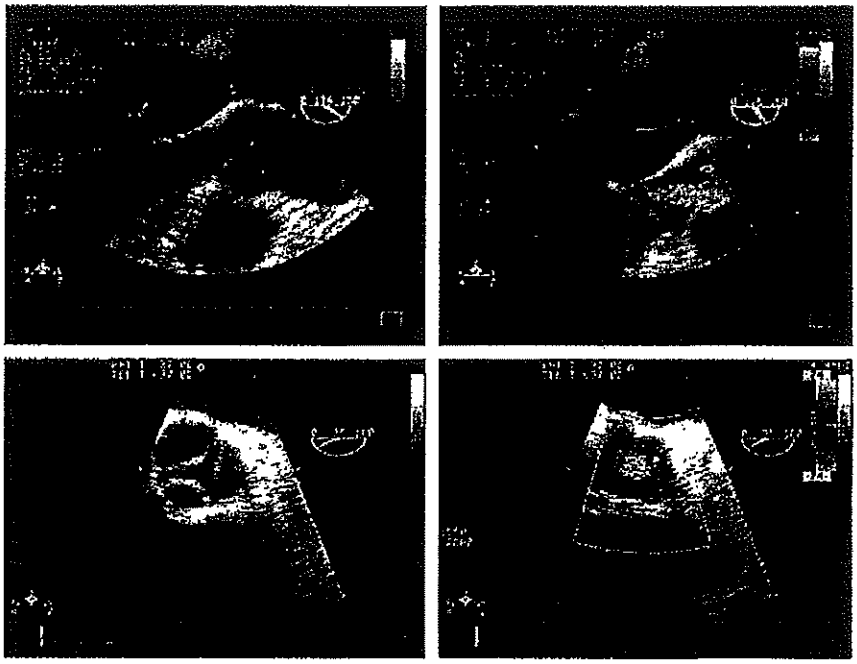


Figure 4 Transoesophageal echocardiography of two patients with toxic aortic valvulopathy due to pergolide (A and B) and fenfluramine (C and D). (A) Longitudinal view with systolic doming of aortic cusps and (B) corresponding regurgitant jet. (C and D) Transverse view at the level of the aortic valve with incomplete coaptation and aortic regurgitation.

Before the diagnosis of drug-induced VHD can be made, also other causes of restrictive VHD need to be excluded: remodelling of the left ventricle (i.e. ischaemic MR), rheumatic heart and other interstitial diseases, carcinoid syndrome, cardiac mass, infectious endocarditis (i.e. intravenous drug use), and congenital abnormalities. In rheumatic heart disease, valvular damage and thickening is usually more pronounced and to a certain extent commissural fusion of valvular leaflets occurs leading to valvular stenosis, which is not a typical feature of drug-induced VHD. As usual, blood pressure should be a part of the echocardiographic examination since it might influence the severity of MR and AR.

Drugs associated with valvular heart disease

For overview see *Table 1*.

Ergotamine and methysergide

Ergotamine and methysergide were the first drugs described to be associated with VHD since 1966.[1] Until the early 1990s, only sporadic cases were reported.[43,45] With the routine use of two-dimensional echocardiography and later on second harmonic imaging, valvular morphology and function were easier to evaluate. This led to a better echocardiographic and pathological correlation and an increased awareness and reports of toxic valvulopathy.[46] Ergotamine and methysergide are still used in some countries for the prophylactic treatment of vascular headache and before 1990 toxic valvulopathy remained mostly undiscovered until symptoms occurred such as fatigue, dyspnoea, chest pain, palpitations, and a new heart murmer.[7] At that point, valvular damage was already pronounced so that valvular replacement seemed the only therapeutical option. There are no

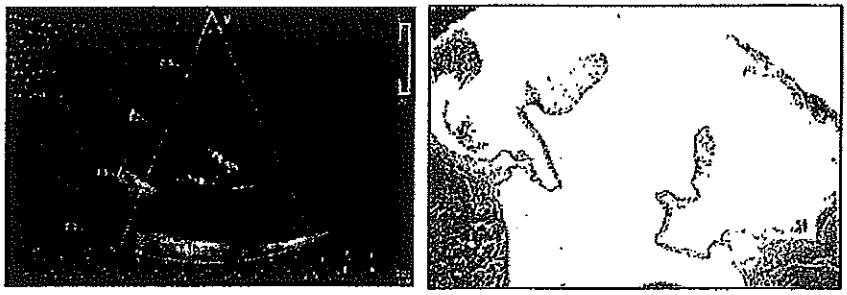


Figure 1 (A) Modified apical three-chamber view of an aortic regurgitation in a Wistar rat after 20 weeks treatment of pergolide. (B) Histopathological section at the aortic valve of the same rat at 50× magnification, HES. Note the myxoid thickened valvular leaflets. (A) Reproduced with permission from Droogmans et al.[24]

Figure 2 (A) Macroscopical view of a mitral valve in a 73-year-old patient treated with pergolide: pearly white fibrotic appearance of the valvular leaflets and subvalvular apparatus. (B) Photomicrograph of a mitral valve with plaque-like thickening on the valve, consisting of stromal cells with extracellular myxoid matrix. From upper to lower layer: plaque, ventricularis, spongiosa, and fibrosa. This figure first appeared in Eur Heart J 2003;24. Reproduced with permission from Droogmans et al.

exceeding the hepatic capacity for degradation (in case of hepatic metastasis) reach the systemic venous circulation. Serotonin is a key element hereby that induces right-sided VHD in 40% of patients.[27-29] The presence of left heart disease is less frequent as serotonin is normally degraded by monoamine oxidase in the lungs (except in pulmonary metastasis or patent foramen ovale).[25,30] In contrast, drug-induced VHD affects even more importantly the aortic and mitral valves.[31]

The serotonin 2B ($5HT_{2B}$) receptor has been postulated as the main pathway through which these drugs and serotonin induce VHD.[26,32-39] Overstimulation of this receptor leads to valvular fibroblast proliferation and activation with the production of collagen and glycosaminoglycans. This leads to superficial plaque-like thickening of the valvular leaflets and subvalvular apparatus composed of fibromyxoid tissue. Usually, no signs of calcification are present. Macroscopically, valves and tendinous cords are thickened, shortened, and may have a pearly white appearance (*Figure 2A* and *B*).[8,16] However, valvular lesions associated with anorexigens have been shown to have some different microscopic features whereby more glycosaminoglycan deposition and fewer vessels are found compared with carcinoid heart disease.[40] This suggests that a more specific and distinctive myxomatous process may be present in anorexigen-exposed valves. Yet, it is not clear if this is also the case for the ergot derivates.

Echocardiographical characteristics

Echocardiography is the key examination for the diagnosis of toxic valvulopathy. Typically, this is characterized by thickening of the valvular leaflets and thickening and shortening of the subvalvular apparatus of the mitral (*Figure 3A* and *B*) and tricuspid valve. In this way, the leaflets are more retracted towards the apex and their mobility is reduced during systole (tenting) with regurgitation as a consequence. For the aortic valve, this leads to systolic doming of the thickened leaflets with reduced mobility and incomplete coaptation during diastole and consequent regurgitation (*Figure 4A–D*).[16]

In younger patients (<50 years), the background prevalence of AR and MR in normal subjects is low or even absent.[41] Therefore, the FDA criteria mentioned above could be applied for the diagnosis of toxic valvulopathy. However, in older patients, i.e. with Parkinson's disease, underlying valvular sclerosis and calcification might be present with AR or MR. For this reason, the FDA criteria cannot be simply used in this subgroup of patients. Consequently, some authors used a scoring system from 1 to 4 (from very likely to unlikely) whereby restrictive tricuspid valve motion was given more power for defining ergot-like abnormalities compared with mitral and aortic restrictive function: 1, proven restrictive VHD (confirmed with histopathology, regression after interruption of ergot treatment, or both); 2, important valvular disease (regurgitant jet ≥2/4) suggestive of restrictive VHD or restrictive tricuspid disease even if <2/4; 3, mild to moderate (regurgitant jet <2/4) restrictive valvular disease; and 4, no restrictive valvular dysfunction.[16] Another method to describe the restrictive pattern of the tricuspid or mitral valve is to measure the tenting area and distance as described in ischaemic heart disease. However, this might be more subjective and less reproducible in this setting.[42]

European Journal of Echocardiography (2009) 10, 467–476
doi:10.1093/ejechocard/jep023

Simmons & Simmons
Pièce
N° 11
J 031
Avocats à la Cour

REVIEW PAPER

Role of echocardiography in toxic heart valvulopathy

Steven Droogmans[1,2], Dirk Kerkhove[1], Bernard Cosyns[1,2], and Guy Van Camp[1,2*]

[1]*Cardiology Department, UZ Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Jette, Belgium; and* [2]*In Vivo Cellular and Molecular Imaging Laboratory (ICMI), Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 103, 1090 Jette, Belgium*

Received 6 February 2009; accepted after revision 1 March 2009; online publish-ahead-of-print 26 March 2009

KEYWORDS
Echocardiography;
Toxic valvulopathy;
Anorexigens;
Ergot-derived dopamine agonists;
Amphetamines

The notion that drugs can induce valvular heart disease (VHD) has occurred since the 1960s and has received a lot of attention in recent years. This review focuses on different aspects of this distinct valvulopathy in seven sections: (i) historical background, (ii) drug-induced VHD, is this a real entity?, (iii) its morphological and echocardiographic features, (iv) drugs associated with VHD, (v) the influence of cumulative drug dose and risk factors, (vi) the natural course of toxic valvulopathy, and (vii) practical recommendations when using potential valvulopathic drugs.

Historical background

Pleuropulmonary and retroperitoneal fibrotic reactions have been described with the use of the ergot-derived drugs methysergide and ergotamine since 1966.[1-4] Afterwards, several additional case reports were published about cardiac pericardial and valvular fibrotic side effects of these drugs.[5-7] In 1997, fenfluramine and phentermine (Fen-Phen), both appetite suppressants, were withdrawn after the report of important valvular heart disease (VHD) in young women.[8] Subsequent retrospective echocardiographic studies confirmed the relation between (dex)fenfluramine and VHD.[9-13] Later on, other ergot-derived drugs as pergolide and cabergoline were also suspected of inducing valvular regurgitations.[14-19] This has led to the spontaneous withdrawal of pergolide by manufactures of the US market in 2007. The association between certain drugs and valvular lesions identified a 'new' cause of VHD which can be called 'drug-induced VHD' or 'toxic heart valvulopathy'.

Echocardiography and toxic valvulopathies: is this real?

The Fen-Phen story has led to a controversy in medical literature about the real incidence of fenfluramine-induced valvulopathy.[20] The main reason for this was that Fen-Phen was withdrawn after a few case reports (five confirmed histopathologically) demonstrating analogue changes as in carcinoid syndrome, while it had already been prescribed in nearly 5 million US adults.[8,9] Subsequent uncontrolled echocardiographic surveys showed initially high risks of fenfluramine-induced VHD [18% with light to moderate aortic regurgitation (AR) and 5% moderate to severe mitral regurgitation (MR); these were the criteria the FDA proposed for the diagnosis of toxic valvulopathy].[21] However, subsequent controlled studies showed a clearly reduced, but still present risk for AR (9.7%) and MR (2.9%).[21] This shows that several methodological issues initially overestimated the incidence of fenfluramine and VHD.[21] It is interesting to note that the incidence of echocardiographically detected toxic valvulopathy was highest in the USA when pharmaceutical companies had to reimburse several damage claims. This underlines the importance of blinding during echocardiographic acquisition and interpretation. Also, study patients did not routinely have echocardiography prior to drug therapy and it is, therefore, unclear how many may have had pre-existent valvular abnormalities. Moreover, the prevalence of regurgitant valvular lesions in obese patients not exposed to these drugs is not well-established.[13,22,23] Although discussion can persist about the real incidence of drug-induced VHD, all the clinical data available together with the reproducibility of drug-induced VHD in prospective small animal studies proves that toxic valvulopathy really exists (*Figure 1A* and *B*).[24]

Morphological and echocardiographic characteristics

Histopathological features

Drug-induced VHD shows clinical, histopathological, and pathophysiological similarities with the carcinoid syndrome.[25,26] The latter occurs in only 10% of patients with carcinoid tumours when hormonally vasoactive tumour products

* Corresponding author. Tel: +32 24776009; fax: +32 24776851.
E-mail address: guy.vancamp@uzbrussel.be

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2009.
For permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

3 Rafel RJ, Casanas MR, Anguera FN, *et al.* [Valvular heart disease associated with benfluorex]. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 215–216.
4 Hopkins PN, Polukoff GI. Risk of valvular heart disease associated with use of fenfluramine. *BMC Cardiovasc Disord* 2003;11, 3: 5.
5 Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, *et al.* Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–616.
6 Brenot F, Herve P, Petitpretz P, Parent F, Duroux P, Simmonneau G. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 1993; 70: 537–541.
7 Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006; 130: 1657–1663.
8 Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneweiss S, Abenhaim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 870–874.
9 Rothman RB. The age-adjusted mortality rate from primary pulmonary hypertension, in age range 20 to 54 years, did not increase during the years of peak "phen/fen" use. *Chest* 2000; 118: 1516–1517.
10 Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Hervé P. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives. *Chest* 1998; 114: Suppl. 3, 195S–199S.
11 Rudarakanchana N, Trembath RC, Morrell NW. New insights into the pathogenesis and treatment of primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2001; 56: 888–890.
12 Chaouat A, Coulet F, Favre C, *et al.* Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446–448.
13 Setola V, Dukat M, Glennon RA, Roth BL. Molecular determinants for the interaction of the valvulopathic anorexigen norfenfluramine with the 5-HT2B receptor. *Mol Pharmacol* 2005; 68: 20–33.
14 Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, *et al.* Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102: 2836–2841.
15 Li R, Serdula MK, Williamson DF, Bowman BA, Graham DJ, Green L. Dose-effect of fenfluramine use on the severity of valvular heart disease among fen-phen patients with valvulopathy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 926–928.
16 Souza R, Humbert M, Sztrymf B, *et al.* Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008; 31: 343–348.
17 Kurz X, Van EA. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 1772–1773.
18 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Répertoire des spécialités phramaceutiques. http://www.agmed.sante.gouv.fr Date last accessed: January 14, 2009.
19 Sztrymf B, Ioos V, Sitbon O, Parent F, Simmonneau G, Humbert M. [Pulmonary hypertension and obesity]. *Rev Pneumol Clin* 2002; 58: 104–110.

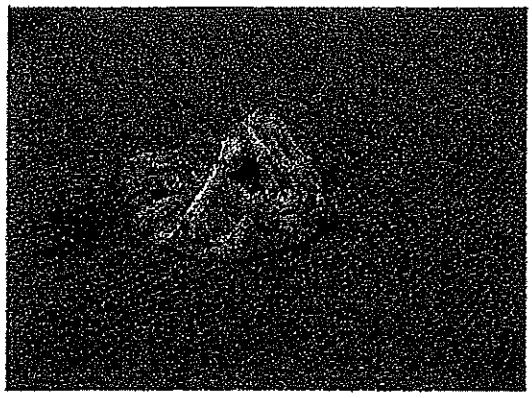


FIGURE 2. A mitral valve with marked thickening and retraction obtained from case 6.

metabolite norfenfluramine [1]. It is well accepted that norfenfluramine induces hypophagia through serotonin interaction [13]. Activation of 5HT serotonin receptors is also the mechanism proposed to be involved in cardiovascular side-effects, including valvular heart disease, as underlined by ROTHMAN *et al.* [14].

Following therapeutic regimens, it seems that less norfenfluramine metabolite is produced from benfluorex than from fenfluramine and dexfenfluramine. As previous reports suggest a dose-response relationship [15], this could explain the rather short duration of fenfluramine exposure (3–12 months) observed by SOUZA *et al.* [16], which contrasts with the benfluorex exposure of the present cases that range from 3 months to 10 yrs. However, two patients had a history of dexphenfluramine co-medication (although only for 3 months), making the interpretation of the benfluorex-associated risk complex and difficult.

Clinical findings of the five PAH cases from the present study are very similar to the published cases related to fenfluramine use. Benfluorex was introduced before PAH-related symptoms began and exposure was long enough to qualify as a suspected cause of PAH (table 1). In the recent study by Souza *et al.* [16] of 109 PAH cases associated with fenfluramine exposure, the work-up for associated or secondary causes was also negative and the median time between exposure and onset of symptoms was 4.5 yrs. In the valvular heart disease case, histological findings were identical to those described in the two previous reports with benfluorex [1, 3], as well as to that observed with the anorexigens fenfluramine and dexfenfluramine [17].

Benfluorex was approved in Europe more than 30 yrs ago. In 2006, benfluorex ranked 44 among the most sold medicines in France, just after Ventolin® (GlaxoSmithKline, UK: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé; personal communication). To the current authors' knowledge, benfluorex is marketed in four European countries (France, Italy, Portugal and Switzerland), as well as in many Asian countries. Since 1995, 12 notifications of possible benfluorex-associated PAH in France have been reported [18]. The present PAH and valvular heart disease case reports further raise the possibility that benfluorex could indeed play a role in the occurrence of these cardiovascular events. In addition, it is likely that this association has been overlooked because benfluorex is not labelled as an appetite suppressant and, as a result, is not routinely assessed for in the medical history of PAH patients. Thus, this may lead to under screening and under report. Another difficulty is the unremarkable presentation and clinical course of benfluorex-associated PAH cases. Similarly, in the recent report by SOUZA *et al.* [16], all characteristics of the disease were similar in 109 patients with fenfluramine-related PAH and 496 idiopathic and familial PAH patients [16]. In fenfluramine-associated PAH, a *BMPR2* mutation was present in 22.5% of PAH cases related to appetite suppressant, as compared with 25% of idiopathic PAH cases. In the five cases reported herein, only one patient was tested for *BMPR2* mutation and the result was negative. Finally, 8.3% of fenfluramine-associated PAH patients had a positive acute vasodilator challenge; similarly one of the five present study cases was an acute nitric oxide responder.

Overweight patients represent a particular subgroup of PAH. Even though obesity is not a risk factor itself, it coexists with related comorbidities which can act as risk factors for PAH. Sleep apnoea, ventilation-perfusion mismatch leading to hypoxemia, thromboembolic disease, left heart disease, hypothyroidism and exposure to anorexigens are all risk factors that can be found in obese patients [19]. The cases reported herein illustrate this complexity, including past exposure to both dexfenfluramine and benfluorex in two patients (table 1).

Based on the present case series which indicates the possible fenfluramine-like cardiovascular effects of benfluorex use, French pulmonary vascular specialists have been informed that benfluorex should be included in the list of agents possibly linked to pulmonary arterial hypertension. Cases of pulmonary arterial hypertension in patients with a benfluorex exposure should be reported to the medical authorities in order obtain a better picture of the situation. Therefore, the present authors encourage physicians to investigate and report all drug exposure in pulmonary arterial hypertension patients in order to collect more data and eventually influence authorities to review the benefits of such agents. More specifically, case–control studies similar to those previously performed to document the role of fenfluramine derivatives in PAH might be needed to analyse fenfluramine-like cardiovascular effects of benfluorex use.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank J. Barra, P. Le Mevel and G. Le Garff from the Groupe HTAP de Bretagne Occidentale (Hôpital de la Cavale Blanche, Brest, France).

REFERENCES

1 Noize P, Sauer M, Bruneval P, *et al.* Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 577–578.
2 Moulin P, Andre M, Alawi H, *et al.* Efficacy of benfluorex in combination with sulfonylurea in type 2 diabetic patients: an 18-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Care* 2006; 29: 515–520.

TABLE 2 Baseline haemodynamic data

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
mPAP mmHg	51	40	60	45	28
CI $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$	1.37	2.3	3.2	3.3	2.42
Pulmonary artery wedged pressure	9	3	12	12	12
Acute vasoreactivity#	Neg.	Pos.	Neg.	Neg.	NA
6MWD m	265	353	295¶	132+	218

mPAP: mean pulmonary arterial pressure; CI: cardiac index; Neg.: negative; Pos.: positive; 6MWD: 6-min walking distance; NA: not assessed. #: defined as a drop of mPAP by at least 10 mmHg to reach a value <40 mmHg, with a stable or increased cardiac output; ¶: with oxygen desaturation to a nadir of 86%; +: on 2 L $O_2 \cdot min^{-1}$.

and obesity hypoventilation syndrome, which had been treated with oxygen therapy and overnight noninvasive ventilation since 2002, with good compliance and normal overnight pulse oxymetry on such treatment. She complained of severe dyspnoea upon effort and was in NYHA functional class III.

Echocardiography demonstrated enlarged right ventricle associated with an sPAP of 74 mmHg. Right heart catheterisation confirmed precapillary pulmonary hypertension (table 2). The work-up for associated causes, including a pulmonary computed tomography scan, was negative and a diagnosis of PAH was established. At the time of PAH diagnosis, the patient's usual treatment included benfluorex 150 mg *t.i.d.* for 10 yrs for metabolic syndrome and nebivolol, a beta-blocker, which were both stopped at the first evaluation. She did not complain of significant shortness of breath when starting benfluorex. There was no history of other appetite suppressant intake. The patient was started on bosentan in February 2007.

Case report 5

A 55-yr-old female was treated with nocturnal noninvasive ventilation and oxygen therapy since April 2006 for an obesity hypoventilation syndrome and sleep apnoea syndrome. Her personal history was otherwise notable for diabetes mellitus and obesity (body mass index (BMI) of 41 $kg \cdot m^{-2}$). She complained of persistent dyspnoea and was in NYHA functional class III.

Echocardiography demonstrated enlarged right ventricle associated with an sPAP of 59 mmHg. Right heart catheterisation results are shown in table 2. The work-up for associated causes was negative. A diagnosis of PAH was established and the patient reported having taken benfluorex 150 mg *t.i.d.* for several years, which was stopped 1 yr before PAH diagnosis. She did not complain of significant shortness of breath when starting benfluorex. The patient had also taken dexfenfluramine (Isomeridex®, Servier, France) for <3 months several years before. No specific PAH treatment was started.

Case report 6

A 51-yr-old female was referred in November 2007 for acute dyspnoea, which had worsened progressively over the last

FIGURE 1. Pathology specimen obtained from case 1 following transplantation showing characteristic plexiform lesions. Scale bar=100 µm.

6 months. Her personal history included obesity (BMI 34 $kg \cdot m^{-2}$), idiopathic hypopituitarism with substituted thyroid and growth hormone deficiencies, and diabetes mellitus. An echocardiography, performed in 2000, showed normal cardiac function with no significant valvular abnormality. On presentation, a physical examination showed clinical features typical of acute pulmonary oedema due to left heart failure, which resolved after symptomatic treatment.

Transthoracic doppler echocardiography completed by transoesophageal echocardiography revealed grade III mitral and aortic insufficiencies with thickening of both valves, reduction of their mobility by retraction and an sPAPof 49 mmHg. Left heart catheterisation confirmed both valvulopathies and associated coronarography were normal. Surgical valvular replacement of mitral and aortic valves was performed 3 months after diagnosis. The macroscopic feature was characterised by marked thickening and retraction of the valves, especially the mitral valve (fig. 2). Histological examination revealed dense fibrosis made up of myofibroblasts in a matrix of mucopolysaccharides with no inflammatory infiltration.

The patient reported that she had taken benfluorex 150 mg *t.i.d.* since 2001, and dexfenfluramine for <3 months many years before diagnosis.

DISCUSSION

The present study reports six cases of PAH and valvular heart disease in patients exposed to benfluorex, a derivative of fenfluramine. This small case series linking benfluorex exposure and PAH does not demonstrate any causal relationship from benfluorex use to PAH. Well-designed studies are needed to further investigate fenfluramine cardiovascular-like effects of benfluorex use. However, pharmacology background and clinical findings both support the hypothesis that benfluorex may play a key role in this association.

Pharmacology of benfluorex and appetite suppressants reported to favour the occurrence of PAH is similar. Benfluorex, like dexfenfluramine and fenfluramine, is metabolised into active

significant shortness of breath at that time. This treatment was stopped at the time PAH was diagnosed. She was also started on conventional therapy (diuretic and anticoagulant) and continuous *i.v.* epoprostenol. However, the disease was not controlled with increasing epoprostenol doses and further addition of sildenafil and bosentan. The patient was then placed on the lung transplantation list and underwent a successful transplantation in January 2005. Pathological examination of the lungs revealed characteristic plexiform lesions (fig. 1), intimal hyperplasia and medial hypertrophy.

Case report 2

A 54-yr-old female was referred for chest pain in June 2002. Her medical history was notable for diabetes, dyslipidemia and depression. The patient was in NYHA functional class III and reported episodes of pre-syncope upon effort. Her symptoms had started 2 yrs prior to referral. Echocardiography demonstrated enlarged right ventricle associated with an estimated sPAP of 60 mmHg. Right heart catheterisation results are shown in table 2. The work-up was negative and a diagnosis of PAH was established. This patient denied ever having taking an appetite suppressant. Her usual medication included benfluorex 150 mg twice daily, which was started in 1999 for a metabolic syndrome. During this time the patient did not complain of significant shortness of breath. Benfluorex was stopped in September 2002 when PAH was diagnosed. She was started on conventional therapy and calcium channel blocker (amlodipine 10 mg once daily, up titrated to twice a day). Her most recent right heart catheterisation, performed in May 2005, was normal under calcium channel blocker. At the last evaluation in May 2007, the patient performed a 6-min walking distance of 450 m and maintained a NYHA functional class I.

Case report 3

A 51-yr-old female was referred in December 2006 because of elevated sPAP on echocardiography. Her past history was characterised by mild chronic bronchitis (active smoker, 30 packs·yr^{-1}), diabetes and sleep apnoea syndrome (successfully treated with continuous positive expiratory pressure). Two episodes of unexplained deep vein thrombosis had occurred previously (left inferior limb in 2001 and left superior limb in 2003). The patient mainly complained of dyspnoea that had started 10 yrs prior, leading to a NYHA functional class III.

Echocardiography demonstrated enlarged right ventricle associated with moderate right ventricular dysfunction and an sPAP of 82 mmHg. Right heart catheterisation confirmed severe precapillary pulmonary hypertension (table 2). A ventilation/perfusion lung scan showed an isolated subsegmental defect in the left lower lobe and a pulmonary angioscan ruled out chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. Other associated conditions were excluded and a diagnosis of PAH was established.

The patient reported having been treated with benfluorex 150 mg *t.i.d.* over a 3-month period 10 yrs prior to PAH diagnosis. This was suggested by her physician in an effort to reduce her weight. The patient had experienced shortness of breath within months of starting treatment with benfluorex. She denied ever taking any other appetite suppressant. Specific PAH therapy with bosentan was started in January 2007.

Case report 4

A 57-yr-old female was referred in February 2007 after the discovery of pulmonary hypertension during a work-up for persistent dyspnoea. Her medical history was notable for insulin-dependent diabetes mellitus, systemic hypertension

TABLE 1 Baseline clinical and functional data

	PAH					Valvular heart disease
	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Sex	F	F	F	F	F	F
Age at diagnosis yrs	50	54	51	57	55	62
BMI kg·m^{-2}	24.2	32	41.4	49	41	34
Duration of benfluorex exposure months	54	36	3	120	~120	60
Cumulative dosage g	248	328	40	1095	1642	821
Time between start of benfluorex use and symptoms yrs	4	1	<1	Several	Several	5
Time between start of benfluorex use and diagnosis yrs	4.5	3	10	10	11	5
Search for known drug related causes	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive (dexfenfluramine <3 months several years ago)	Positive (dexfenfluramine <3 months several years ago)
NYHA functional class	III	III	III	III	III	III

PAH: pulmonary arterial hypertension; BMI: body mass index; NYHA: New York Heart Association; F: female.

Simmons & Simmons
Pièce
N° 10
J 031
Avocats à la Cour

Eur Respir J 2009; 33: 884–886
DOI: 10.1183/09031936.00085308
Copyright©ERS Journals Ltd 2009

CASE STUDY

Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex

K. Boutet*, I. Frachon#, Y. Jobic#, C. Gut-Gobert#, C. Leroyer#, D. Carlhant-Kowalski#, O. Sitbon*, G. Simonneau* and M. Humbert*

ABSTRACT: Since 1976, benfluorex has been approved in Europe as a hypolipidemic and hypoglycemic drug, and is commonly used in the treatment of the metabolic syndrome. As a derivative of fenfluramine with an appetite suppressant action, benfluorex is preferentially used in overweight patients. In contrast to fenfluramine and dexfenfluramine, to date, benfluorex has not been reported to be associated with frequent cardiovascular side-effects.

The present study reports five cases of severe pulmonary arterial hypertension and one case of valvular heart disease occurring in patients exposed to benfluorex. These individuals were middle age, diabetic females with a body mass index ranging 24.2–49 kg·m^{-2}.

No definite causal effect for cardiovascular disease with benfluorex can be drawn from such case reports. However, as benfluorex, like dexfenfluramine and fenfluramine, is metabolised into active metabolite norfenfluramine, further extensive assessment of drug exposure in newly diagnosed pulmonary arterial hypertension or valvular heart disease patients is warranted.

KEYWORDS: Anorexigen, norfenfluramine, pulmonary arterial hypertension, valvular heart disease

Since 1976, benfluorex has been approved in Europe as a hypolipidemic and hypoglycemic drug. Benfluorex is a fenfluramine derivative with central appetite suppressant action. Thus, benfluorex is often used in the treatment of the metabolic syndrome, especially in overweight patients [1].

Side-effects of benfluorex are mainly gastrointestinal and neurological (confusion and dizziness) [2]. Two cases of valvular heart diseases associated with benfluorex use have been recently reported [1, 3], as previously demonstrated in patients exposed to fenfluramine derivatives [4]. However, unlike fenfluramine, benfluorex has never been reported to cause pulmonary arterial hypertension (PAH) [5–12]. The present study reports five cases of severe PAH and one case of valvular heart disease occurring in patients exposed to benfluorex, further suggesting cardiovascular side-effects of benfluorex use.

CASE REPORTS

The baseline clinical, functional and haemodynamic data of the five reported cases of severe PAH and one case of valvular heart disease are shown in tables 1 and 2.

Case report 1

A 50-yr-old female, with a history of diabetes, systemic arterial hypertension and dyslipidemia, first experienced dyspnoea in December 1998. By March 1999, she was in New York Heart Association (NYHA) functional class III and reported associated dizziness but no syncope or chest pain. Echocardiography demonstrated enlarged right ventricle associated with ventricular septum dyskinesia and an estimated systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) of 83 mmHg. No congenital heart disease could be visualised. Right heart catheterisation confirmed severe precapillary pulmonary hypertension (table 2). The work-up for associated causes (connective tissue disease, portal hypertension, HIV infection, congenital heart disease, thyroid disease, left heart disease, chronic respiratory disease with hypoxemia and pulmonary thrombo-embolic disease) was negative and a diagnosis of PAH was established. No *BMPR2* mutation was identified.

The patient denied having ever taken appetite suppressants, but she had received 150 mg of benfluorex once a day for a metabolic syndrome since 1994. The patient did not complain of

AFFILIATIONS
*Université Paris-Sud11, UPRES EA 2705, Centre National de Référence de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire, Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, Hôpital Antoine-Béclère, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Clamart, and
#Groupe HTAP de Bretagne Occidentale, GETBO EA 3878, Hôpital Universitaire de la Cavale Blanche, Brest, France.

CORRESPONDENCE
K. Boutet
Département de Médecine Interne et Pneumologie
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400 boul Gouin ouest
Montreal
Quebec
H4J 1C5
Canada
Fax: 1 5143383699
E-mail: kim.boutet@umontreal.ca

Received:
June 06 2008
Accepted after revision:
October 16 2008

STATEMENT OF INTEREST
None declared.

European Respiratory Journal
Print ISSN 0903-1936
Online ISSN 1399-3003

Pour citer cet article : Tribouilloy C et al., Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires, Presse Med (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.001.

Références

[1] Bhattacharyya S, Schapira AH, Mikhailidis DP, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. Lancet 2009;374:577-85.

[2] Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med 1997;337:581-8.

[3] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X *et al.* Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International primary pulmonary hypertension study group. N Engl J Med 1996;335:609-16.

[4] Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M *et al.* Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet 2004;363:1179-83.

[5] Droogmans S, Cosyns B, D'haenen H, Creeten E, Weytjens C, Franken PR *et al.* Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. Am J Cardiol 2007;100:1442-5.

[6] Roth BL. Drugs and valvular heart disease. N Engl J Med 2007;356:6-9.

[7] Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ *et al.* Evidence for possible involvement of 5-ht(2b) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. Circulation 2000; 102:2836-41.

[8] Droogmans S, Franken PR, Garbar C, Weytjens C, Cosyns B, Lahoutte T *et al.* In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. Eur Heart J 2007;28:2156-62.

[9] Droogmans S, Roosens B, Cosyns B, Degaillier C, Hernot S, Weytjens C *et al.* Cyproheptadine prevents pergolide-induced valvulopathy in rats: an echocardiographic and histopathological study. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;296:H1940-8.

[10] Levy RJ. Serotonin transporter mechanisms and cardiac disease. Circulation 2006;113: 2-4.

[11] Mekontso-Dessap A, Brouri F, Pascal O, Lechat P, Hanoun N, Lanfumey L *et al.* Deficiency of the 5-hydroxytryptamine transporter gene leads to cardiac fibrosis and valvulopathy in mice. Circulation 2006; 113:81-9.

[12] Rafel Ribera J, Casañas Muñoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahún N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. Valvular heart disease associated with benfluorex. Rev Esp Cardiol 2003;56:215-6.

[13] Noize P, Sauer M, Bruneval P, Moreau M, Pathak A, Bagheri H *et al.* Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. Fundam Clin Pharmacol 2006;20:577-8.

[14] Boutet K, Frachon I, Jobic Y, Gut-Gobert C, Leroyer C, Carlhant-Kowalski D *et al.* Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J 2009;33:684-8.

[15] Gueffet JP, Piriou N, Trochu JN. Valvular heart disease associated with benfluorex. Arch Cardiovasc Dis 2010;103:342-3.

[16] Le Ven F, Tribouilloy C, Habib G, Gueffet JP, Maréchaux S, Eicher JC *et al.* Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French Multicentre Registry. Eur J Echocardiogr 2011;12:265-71.

[17] Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. PLoS One 2010;5:e10128.

[18] Tribouilloy C, Rusinaru D, Henon P, Tribouilloy L, Leleu F, Andréjak M *et al.* Restrictive organic mitral regurgitation associated with benfluorex therapy. Eur J Echocardiogr 2010; 11:614-21.

[19] Weill A, Paita M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:1256-62.

[20] Hill C. Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator®). Presse Med 2011;40:462-9.

[21] Moulin P, Andre M, Alawi H, dos Santos LC, Khalid AK, Koev D *et al.* Efficacy of benfluorex in combination with sulfonylurea in type 2 diabetic patients: an 18-week, randomized, double-blind study. Diabetes Care 2006;29:515-20.

[22] Boudes A, Lavoute C, Avierinos JF, Le Dolley Y, Villacampa C, Salem A, Loundou AD, Michel N, Renard S, Habib G. Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: high prevalence in patients with unexplained restrictive valvular heart disease. Eur J Echocardiogr 2011; doi:10.1093/ejechocard/jer116.

[23] http://www.Afssaps.Fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d3586501cd588059288(37135191.pdf.

[24] Droogmans S, Kerkhove D, Cosyns B, Van Camp G. Role of echocardiography in toxic heart valvulopathy. Eur J Echocardiogr 2009;10:467-76.

[25] Mast ST, Jollis JG, Ryan T, Anstrom KJ, Crary JL. The progression of fenfluramine-associated valvular heart disease assessed by echocardiography. Ann Intern Med 2001; 134:261-6.

[26] Dahl CF, Allen MR. Regression and progression of valvulopathy associated with fenfluramine and phentermine. Ann Intern Med 2002;136:489.

[27] Dahl CF, Allen MR, Urie PM, Hopkins PN. Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals. BMC Med 2008;6:34.

[28] Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:230-68.

Pour citer cet article : Tribouilloy C et al., Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires, Presse Med (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.001

ou l'adolescence est essentiel au diagnostic. Inversement, si l'on découvre une valvulopathie mitrale restrictive inexpliquée ou une fuite aortique centrale inhabituelle, l'interrogatoire doit être fouillé à la recherche d'une prise de benfluorex, mais aussi de fenfluramine ou de dexfenfluramine (retirés depuis 1997), d'un alcaloïde de l'ergot de seigle, de pergolide ou d'ecstasy.

Évolution et suivi

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur le potentiel évolutif des atteintes valvulaires médicamenteuses après l'arrêt de l'exposition au benfluorex. Quelques travaux chez les patients exposés à la fenfluramine ont été rapportés [25–27]. Ces études sont intéressantes en raison de la parenté chimique entre benfluorex et fenfluramine, la toxicité valvulaire faisant intervenir un métabolite commun, la norfenfluramine. Elles suggèrent que les fuites liées à la prise de fenfluramine ont un potentiel évolutif très variable d'un patient à l'autre, avec des possibilités de régression, de stabilisation, ou d'aggravation. L'étude observationnelle américaine, publiée en 2008 [27], sur l'évolution des fuites valvulaires de 1020 patients exposés antérieurement à la fenfluramine et ayant eu deux échocardiographies successives (en moyenne à 30 mois d'intervalle), a rapporté une évolution des fuites aortiques vers une aggravation dans 15,4 % des cas, vers l'amélioration dans 21,5 % des cas et vers la stabilisation dans 63,1 % des cas. Pour les fuites mitrales, ces pourcentages sont respectivement de 24,8 %, 27,6 % et 47,6 %. Néanmoins, ces travaux, qui ne concernent que des patients exposés à la fenfluramine, connaissent des limites importantes, d'une part par leur caractère rétrospectif, d'autre part en raison de l'utilisation d'une méthode échocardiographique approximative pour la quantification des fuites. Une étude de suivi du potentiel évolutif des fuites chez les patients spécifiquement exposés au benfluorex apparaît donc nécessaire.

Les atteintes valvulaires médicamenteuses, comme toutes les valvulopathies chroniques, peuvent évoluer « à bas bruit ». Ainsi, les patients, même en présence d'une fuite importante, demeurent parfois asymptomatiques pendant une longue période. Ces fuites valvulaires peuvent donc être découvertes tardivement en l'absence d'échocardiographie effectuée depuis l'arrêt du traitement. La Haute Autorité de santé (HAS) dans un document récent de mars 2011 a actualisé la conduite à tenir recommandée chez les patients qui ont été exposés au benfluorex, en fonction du résultat de la première échocardiographie Doppler transthoracique (http://www.has-sante.fr) :

- en l'absence d'anomalie valvulaire sur l'échocardiographie effectuée après l'interruption définitive du benfluorex, aucun suivi échocardiographique systématique n'est recommandé ;
- en cas d'anomalie valvulaire pouvant être liée au benfluorex, une échocardiographie de suivi systématique à un an est recommandée pour les fuites initialement de grades I et II. Le suivi est ensuite établi par le cardiologue du patient en fonction de l'évolutivité des lésions. Pour les fuites de grade III et IV asymptomatiques, une échocardiographie transthoracique de suivi tous les six mois est préconisée. Le suivi échocardiographique des patients atteints d'une fuite sévère à l'origine d'une symptomatologie fonctionnelle n'est pas précisé, car dans ce cas, une indication chirurgicale doit être discutée et le suivi adapté au cas par cas ;
- une vitesse de fuite tricuspidienne supérieure à 2,8 m/sec conduit à suspecter une HTAP. Dans ce cas, il est recommandé d'adresser le patient au centre régional de compétence de l'HTAP et de signaler le cas au centre national de référence de l'HTAP (http://www.reseau-htap.fr/reseau-francais-htap/carte-de-france.asp).

Rappelons enfin que le cardiologue doit déclarer au Centre régional de pharmacovigilance de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps http://www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire Vidal) toute fuite valvulaire de grade $\geq$ 1 ou toute HTAP susceptible d'être liée à la prise de benfluorex.

Le remplacement valvulaire est discuté pour les fuites valvulaires sévères ou parfois du fait de la coexistence de deux fuites mitrale et aortique de sévérité moyenne dont l'association peut constituer une fuite sévère. Les indications opératoires sont aujourd'hui basées sur les recommandations internationales habituelles qui ne considèrent pas cette étiologie de manière spécifique [28]. Dans l'hypothèse d'une possible diminution de la sévérité de la fuite, après l'arrêt de l'exposition, il pourrait être souhaitable de prendre un recul de quelques mois chez les patients asymptomatiques qui ont arrêté récemment l'exposition au benfluorex et dont la chirurgie valvulaire est indiquée sans urgence. Le geste chirurgical est habituellement un remplacement valvulaire mitral et/ou aortique, ce type de lésions valvulaires du cœur gauche se prêtant mal à un geste conservateur.

Conclusion

Pour conclure, le benfluorex est responsable du développement de valvulopathies organiques restrictives par le biais d'un de ses métabolites, la norfenfluramine. On ne connaît pas aujourd'hui la prévalence et le potentiel évolutif des atteintes valvulaires des patients exposés au benfluorex. La première étude de la CNAMTS est en faveur d'une relation entre la durée du traitement et le risque de valvulopathie [19]. Paradoxalement, certains patients exposés plus de 20 ans ne développent pas d'atteinte valvulaire, alors que d'autres, traités beaucoup moins longtemps en développent une, suggérant une possible prédisposition génétique. La réalisation de travaux complémentaires est souhaitable pour essayer de mieux connaître la prévalence et le potentiel évolutif de ces atteintes valvulaires médicamenteuses.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Pour citer cet article : Tribouilloy C et al., Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires, Presse Méd (2011), doi:10.1016/j.lpm.2011.09.001.

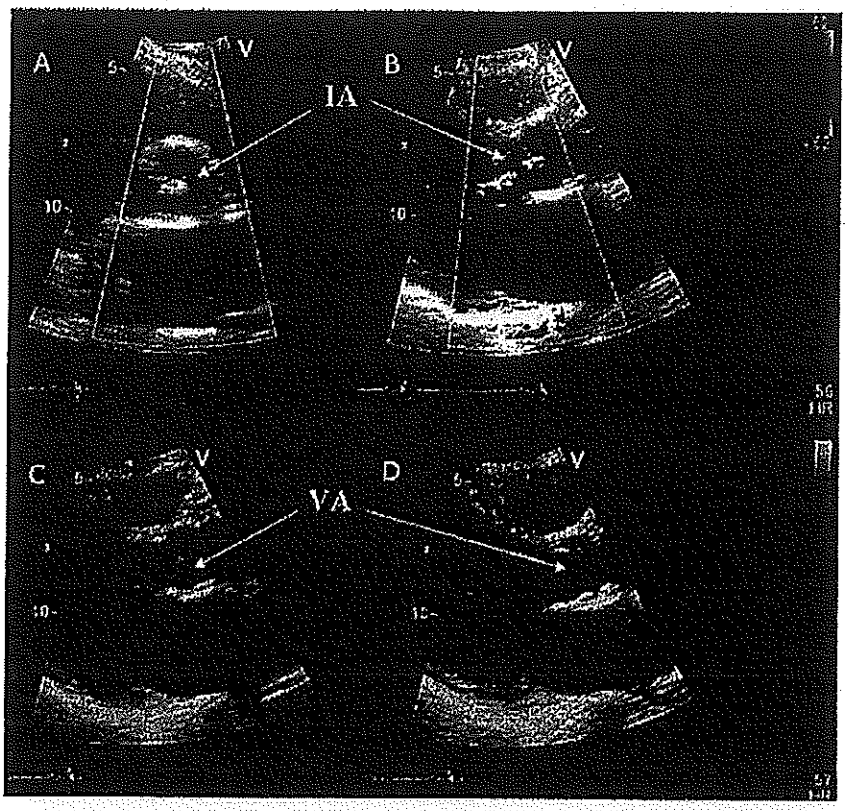


Figure 6

Insuffisance aortique chez une patiente diabétique exposée au benfluorex pendant cinq ans. En haut : fuite aortique centrale en Doppler couleur. En bas : on visualise la valve aortique à gauche en diastole, à droite en systole. Notez l'aspect d'ouverture discrètement en « dôme » en systole associé à un épaississement modéré des sigmoïdes aortiques (IA : insuffisance aortique ; VA : valve aortique)

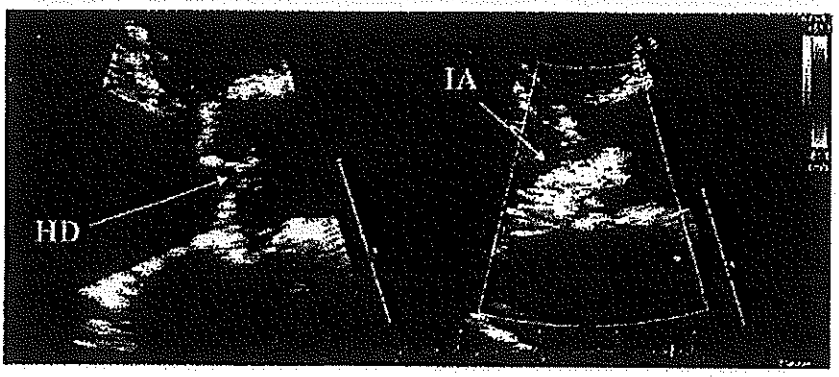


Figure 7

Insuffisance aortique sévère chez une patiente exposée plusieurs années au benfluorex. À gauche : incidence parasternale gauche grand axe en échocardiographie centrée sur les sigmoïdes aortiques. On note un discret épaississement des valves et un hiatus diastolique (défaut de coaptation des sigmoïdes). À droite : fuite aortique centrale en Doppler couleur avec diamètre du jet à l'origine mesuré à 6 mm (IA : insuffisance aortique ; HD : hiatus diastolique au niveau de la valve aortique)

Pour citer cet article : Tribouilloy C et al., Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires, Presse Med (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.001.

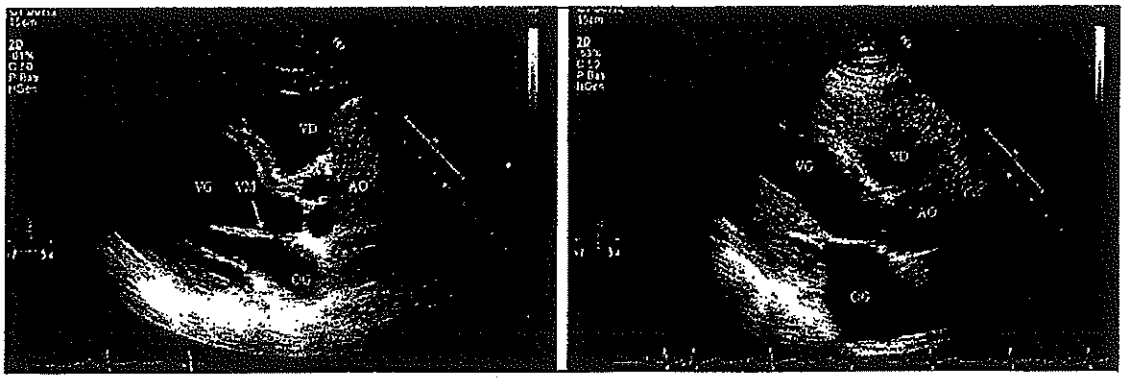


FIGURE 4

Remaniement franc des deux feuillets mitraux et de l'appareil sous-valvulaire mitral en échocardiographie (coupe parasternale grand axe, en diastole à gauche, en systole à droite). Notez l'aspect restrictif en « baguettes de tambour » des feuillets mitraux qui ont perdu leur souplesse. (VM : valve mitrale ; AO : aorte ; VG : ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit)

En termes de diagnostic différentiel, des éléments en faveur d'une fuite restrictive liée à une autre étiologie doivent être cherchés (remodelage ventriculaire gauche des insuffisances mitrales ischémiques, atteinte rhumatismale, maladie inflammatoire, fuite tricuspide des syndromes carcinoïdes...). Le principal diagnostic différentiel est celui d'une atteinte rhumatismale qui comprend habituellement un certain degré de fusion commissurale et des remaniements valvulaires souvent plus francs [16]. L'interrogatoire à la recherche d'un authentique antécédent de rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance

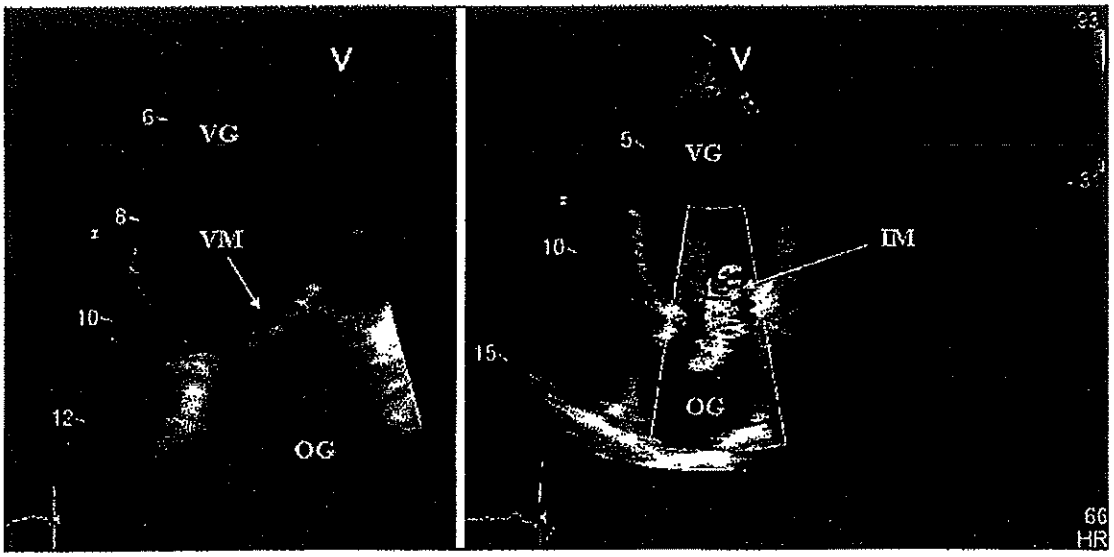


FIGURE 5

Aspect rigide des deux feuillets mitraux en échocardiographie à gauche (coupe apicale quatre cavités). À droite : insuffisance mitrale modérée en Doppler couleur, chez cette patiente exposée au benfluorex pendant neuf ans (IM : insuffisance mitrale ; VG : ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; VM : valve mitrale)

Pour citer cet article : Tribouilloy C et al., Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires, Presse Méd (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.001.

pour bilan d'une valvulopathie et le risque de remplacement valvulaire chez les patients traités par benfluorex à partir du croisement de deux bases de données, celle du Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) et celle du Programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI) qui donne accès à des données d'hospitalisations [19]. À partir de la base de données SNIIRAM, deux groupes de patients diabétiques ont été individualisés : le groupe 1 comprenant 1 005 129 patients non traités par benfluorex en 2006–2007 et 2008 et le groupe 2 de 43 004 patients exposés au benfluorex en 2006. Les patients du groupe 2, par comparaison à ceux du groupe 1, étaient plus jeunes (57,3 ans vs 58,3 ans) et plus souvent des femmes (56,4 % vs 42 %). Après ajustement sur l'âge, le sexe et le fait d'être sous ALD pour maladie cardiovasculaire, le risque d'hospitalisation pour valvulopathie est apparu 3,1 fois plus important chez des patients exposés au benfluorex et le risque d'hospitalisation pour remplacement valvulaire multiplié par 3,9. Même si cette étude peut être critiquée, l'approche de cohorte patients exposés–non exposés paraît être parmi les études actuellement disponibles la meilleure sur le plan méthodologique et repose sur un travail statistique rigoureux.

La seconde étude de la CNAMTS récemment publiée par Hill [20], effectuée à la demande de l'Afssaps, avait pour but d'estimer la mortalité attribuable au benfluorex depuis 1976, date de sa commercialisation. À partir de calculs statistiques en six étapes détaillées dans ce travail, il a été estimé qu'environ 4500 personnes ont été hospitalisées pour une valvulopathie attribuable au benfluorex. Parmi ces personnes, 2450 auraient eu une chirurgie de remplacement valvulaire à cause du benfluorex et 465 en seraient décédées après un suivi de 5,5 ans. Le chiffre de 500 décès attribuables aux benfluorex a été largement discuté dans les médias. Il s'agit d'un calcul statistique sur une durée d'observation de quelques années, ce type d'estimation comprenant toujours des biais. D'après C. Hill [20], cette estimation, contestée par certains experts, pourrait être en fait inférieure à la réalité.

Les signes échocardiographiques

L'échocardiographie est la méthode de choix pour rechercher une atteinte valvulaire médicamenteuse et évaluer sa sévérité [24]. La sémiologie échocardiographique des atteintes valvulaires médicamenteuses, qui ressemblent par certains aspects à celle du rhumatisme articulaire aigu, est peu décrite dans la littérature et donc pas toujours bien connue. Il est en outre possible qu'une confusion ancienne entre valvulopathies toxiques non reconnues et « supposées » rhumatismales par défaut ait favorisé le retard à reconnaître cette pathologie en France. De plus, l'imputabilité médicamenteuse de l'atteinte valvulaire peut être difficile, car on ne dispose pas dans l'immense majorité des cas d'une échocardiographie de référence avant le traitement. Le diagnostic repose avant tout sur l'étude de la texture et de la cinétique valvulaire, et l'analyse de l'appareil sous-valvulaire (pour la valve mitrale), la mise en évidence d'une fuite ne préjugeant pas de sa cause. Les quatre valves peuvent être touchées simultanément, mais l'atteinte prédomine sur les valves aortique et mitrale. Les atteintes plurivalvulaires sont possibles et une double fuite mitro-aortique restrictive est à elle seule évocatrice d'une atteinte médicamenteuse [16]. Ces fuites valvulaires médicamenteuses ne sont habituellement pas associées à une sténose valvulaire sévère. Typiquement, on note un épaississement valvulaire, qui n'est pas toujours présent, habituellement minime ou modéré, sans franche fusion commissurale (à la différence de ce qui est habituellement observé dans le rhumatisme articulaire aigu), ni calcification importante [2]. Néanmoins, l'atteinte valvulaire médicamenteuse peut probablement se développer sur un remaniement fibrocalcaire valvulaire préexistant, ou inversement, des calcifications pourraient apparaître secondairement très à distance. C'est la restriction des mouvements valvulaires, responsable de la fuite, qui est l'élément le plus caractéristique. L'atteinte aortique serait plus fréquente que l'atteinte mitrale. Dans les fuites sévères qui sont rares, on peut objectiver le défaut de coaptation valvulaire à l'origine de la fuite en échocardiographie bidimensionnelle.

Dans les atteintes mitrales, l'épaississement des feuillets valvulaires est le plus souvent minime et s'associe volontiers à un remaniement et un raccourcissement des cordages, à l'origine de la restriction des mouvements valvulaires. Il existe une perte de souplesse des feuillets valvulaires avec dans les atteintes sévères un aspect typique « en baguette de tambour » des valves (*figures 4 et 5*). La restriction touche habituellement les deux valves, mais prédomine souvent sur la valve postérieure. Dans les atteintes aortiques, les lésions sont souvent modérées, avec classiquement un aspect discrètement en dôme en l'absence de bicuspidie de la valve aortique en systole, qui est loin d'être toujours présent, associé à une restriction des mouvements valvulaires en diastole (*figure 6*). On visualise volontiers un petit hiatus triangulaire central en diastole parfois visible uniquement en échographie transœsophagienne. L'épaississement valvulaire peut manquer, les valves semblant un peu rigides. La fuite aortique est habituellement centrale (*figure 7*). Les atteintes tricuspides et pulmonaires paraissent plus rares. Elles sont du même type que les atteintes mitrales et aortiques et ressemblent *a minima* à celles observées dans les syndromes carcinoïdes.

En présence d'une fuite valvulaire, le retentissement sur le ventricule et l'oreillette, et l'importance de la régurgitation sont évalués systématiquement. On s'attache aussi à estimer quand cela est possible le niveau de pression artérielle pulmonaire en Doppler continu, à partir de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide, mais aussi à partir du flux d'insuffisance pulmonaire. On cherche aussi des signes indirects d'HTAP (cinétique septale, temps d'accélération pulmonaire, encoche mésosystolique du flux pulmonaire...).

Pour citer cet article : Tribouilloy C et al., Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires, Presse Med (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.001.

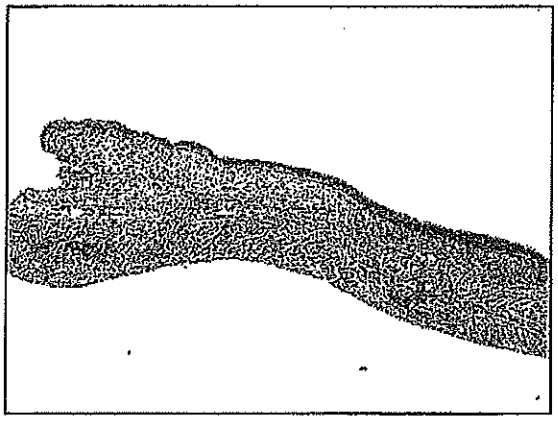


FIGURE 3
Histologie d'une valve aortique chez une patiente exposée au benfluorex. On note des dépôts myxoïdes à la partie supérieure de la valve aortique dissociant les faisceaux collagènes

[13–15]. Une enquête rétrospective française conduite en 2009 et publiée en 2010 [16] a permis de regrouper 40 observations de lésions valvulaires d'étiologie initialement inexpliquée chez des patients traités par benfluorex. La durée moyenne du traitement était de 72 mois, 87 % des patients étaient des femmes, l'âge moyen était de 57 ans, avec un IMC moyen de 30 kg/m^2. Trente-sept pour cent des patients avaient eu des signes d'insuffisance cardiaque (classe III–IV de la NYHA). Quatre-vingt-sept pour cent des patients avaient une insuffisance aortique et 82 % une insuffisance mitrale, sévères dans 72 % des cas. Les atteintes plurivalvulaires, en particulier mitro-aortiques, étaient fréquentes (77 %). Quinze patients (37 %) ont été traités par remplacement valvulaire. Deux patients sont décédés, le premier en postopératoire d'une chirurgie valvulaire, le second d'un arrêt circulatoire hypoxique. Il faut souligner que cette étude regroupe un collectif de patients atteints de lésions sévères en raison de leur recrutement hospitalier.

Études cas-témoin

C'est l'étude pionnière cas-témoin réalisée au centre hospitalo-universitaire de Brest par Frachon et al. [17] qui a conduit à établir le lien entre l'exposition au benfluorex et le risque de survenue d'une valvulopathie. Six cent quatre-vingt-deux patients consécutifs atteints d'une insuffisance mitrale hospitalisés dans les services de cardiologie ou de chirurgie cardiaque de ce CHU de janvier 2003 à juin 2009 ont été identifiés rétrospectivement à partir du programme médicalisé du système d'information de l'hôpital [PMSI]. Vingt-sept de ces patients avaient une insuffisance mitrale de cause inexpliquée (cas) et 636 avaient une cause déterminée (« témoins »). Dix-neuf patients ont été exclus en raison d'un dossier inexploitable. Chacun des 27 patients atteints d'une insuffisance mitrale inexpliquée a été apparié pour l'âge et le sexe à deux témoins. La recherche d'une exposition au benfluorex a ensuite été faite « en aveugle » par une infirmière ne sachant pas si l'insuffisance mitrale était de cause déterminée ou non. Une exposition au benfluorex a été trouvée chez 70 % (19/27) des patients ayant une insuffisance mitrale de causee indéterminée (cas) et chez 5,6 % (3/54) des « témoins ». Après ajustement sur l'IMC, la présence d'un diabète et la prise de dexfenfluramine, le benfluorex est apparu associé à un risque élevé d'insuffisance mitrale (risque relatif 17, intervalle de confiance à 95 % : 3,5 à 83, $p < 0,01$). Une deuxième étude de méthodologie proche réalisée en Picardie, avec de nouveau une recherche faite « en aveugle » d'une exposition au benfluorex, a confirmé les résultats initialement obtenus en Bretagne [18]. Dans ce travail rétrospectif réalisé sur la période 2003–2008, 22 patients hospitalisés dans le département de cardiologie du centre hospitalo-universitaire d'Amiens atteints d'une insuffisance mitrale restrictive d'étiologie inexpliquée (cas) ont été identifiés et appariés pour l'âge, le sexe, la taille, le poids et la présence d'un diabète, à 22 patients opérés pendant la même période d'une insuffisance mitrale dégénérative par prolapsus (« témoins »). La fréquence d'un traitement par benfluorex chez les patients atteints d'une insuffisance mitrale inexpliquée s'est révélée significativement plus importante que chez les témoins (40,9 % vs 4,5 % ; $p < 0,05$).

Essai clinique randomisé

L'étude prospective randomisée REGULATE dont les résultats n'ont pas été pour l'instant publiés a inclus 847 diabétiques de type II (âge moyen 59 ans), traités après randomisation pendant une année soit par une association benfluorex–sulfamide hypoglycémiant (n = 423), soit pioglitazone–sulfamide hypoglycémiant (n = 424). L'objectif principal était de juger l'effet des traitements sur l'hémoglobine glyquée et de rechercher un éventuel bénéfice du benfluorex précédemment suggéré dans une étude contre placebo [21]. Une échocardiographie était prévue à l'inclusion avant le traitement et à un an, ce qui a été effectué chez 612 patients. D'après les informations préliminaires communiquées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en septembre 2009 [23], une émergence (apparition ou aggravation) de fuites valvulaires a été observée plus fréquemment (26,5 % vs 10,9 % ; $p < 0,0001$) dans le groupe traité par benfluorex (n = 303) que dans le groupe non exposé (n = 309).

Enquêtes de cohorte de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)

Le but de la première grande enquête de la CNAM rapportée par Weill et al. en 2010 [19] était d'estimer le risque d'hospitalisation

Pour citer cet article : Tribouilloy C et al., Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires, Presse Med (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.001

synthèse de collagène et de glycosaminoglycanes par l'intermédiaire d'une activation des protéines kinases et des effets du TGFβ [6]. En résultent des remaniements valvulaires dominés par des aspects de fibrose avec épaississement et rigidité valvulaire, et un remaniement de l'appareil sous-valvulaire, responsables de régurgitations de type « restrictif ».

Récemment a été décrit un modèle de valvulopathie chez le rat [8]. Un traitement prolongé (cinq mois) par le pergolide comme par la sérotonine induit des lésions valvulaires très proches de celles observées en pathologie humaine tant sur le plan échographique qu'histologique. Sur ce modèle, il a pu être rapporté que l'utilisation d'un antagoniste spécifique des récepteurs 5HT2b, la cyproheptadine, permet de prévenir le développement de la valvulopathie induite par le pergolide [9], ce qui confirme pleinement l'implication de ce sous-type de récepteurs sérotoninergiques dans l'induction de valvulopathie. On imagine qu'un tel modèle pourrait permettre de prédire le risque de valvulopathie de nouveaux médicaments susceptibles d'interférer avec le système sérotoninergique. Le risque de valvulopathie pourrait ainsi être dépisté à un stade précoce du développement de médicaments potentiellement à risque.

Un rôle des transporteurs membranaires de sérotonine (5-HTT) qui permettent le transfert intracellulaire de la sérotonine et sa dégradation est également évoqué pour expliquer le développement de ces atteintes valvulaires médicamenteuses fibreuses [10]. Une étude expérimentale a ainsi montré que l'inactivation du gène du transporteur 5-HTT chez la souris conduit au développement de lésions valvulaires [11]. Un polymorphisme des gènes codant pour le transporteur 5-HTT et/ou le récepteur 5-HT2b pourrait expliquer une susceptibilité individuelle à développer des lésions valvulaires lors d'une exposition médicamenteuse aux dérivés fenfluraminiques [10].

L'examen macroscopique des atteintes valvulaires médicamenteuses montre des valves épaissies rétractées, d'aspect blanchâtre, et des raccourcissements et fusions de cordage [2] (*figure 2*). Histologiquement, on note une fibrose dense plutôt localisée à la surface des valves, dont l'architecture d'ensemble n'est pas altérée (*figure 3*). Par comparaison, les atteintes valvulaires rhumatismales entraînent des anomalies histologiques plus diffuses du tissu valvulaire et un infiltrat inflammatoire qui n'est habituellement pas rencontré dans les atteintes médicamenteuses.

FIGURE 2

Vue macroscopique de la valve mitrale et de la valve aortique : épaississement valvulaire diffus franc de l'appareil valvulaire et sous-valvulaire mitral et remaniement focal des valves aortiques chez une patiente qui a été exposée au benfluorex (VA : valve aortique ; VM : valve mitrale)

Atteintes valvulaires et benfluorex

Le benfluorex expose à un risque de valvulopathie [12–21]. En effet, un ensemble de données récentes de la littérature comprenant des cas cliniques isolés [12–15], des séries d'observations [16,22], deux études « cas-témoin » [17,18], une étude randomisée [21] et deux grandes enquêtes de cohortes de la CNAM [19,20] établit que le benfluorex peut être à l'origine de lésions valvulaires cardiaques. Il s'agit majoritairement de femmes âgées de 50 à 60 ans. Les lésions valvulaires rapportées sont des fuites, essentiellement mitrales et/ou aortiques. Plusieurs valves peuvent être touchées simultanément [16,22]. On ne connaît pas précisément aujourd'hui la fréquence de ces atteintes valvulaires. Les valvulopathies sévères paraissent rares (moins de 1 pour 1000 patients exposés suivis un an). Les fuites valvulaires modérées sont plus fréquentes. Par ailleurs, on note parfois chez les patients ayant été traités par benfluorex une co-exposition aux fenfluramines [17,22] (retirées du marché en 1997), ces deux substances étant vraisemblablement impliquées dans le développement des valvulopathies par la même voie physiopathologique impliquant leur métabolite commun, la norfenfluramine.

Observations rapportées dans la littérature

La première observation d'atteinte valvulaire chez une patiente traitée par benfluorex a été publiée en 2003 par une équipe espagnole [12]. D'autres cas cliniques ont ensuite été publiés

Pour citer cet article : Triboulloy C et al., Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires, Presse Med (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.001.

fuite est rapporté en 2003 avec des agonistes dopaminergiques ergotés [1,4], le pergolide retiré de la vente en France en février 2011 (Célance®) et la cabergoline (Dostinex®) aux doses où elle est utilisée dans certains pays autres que la France comme antiparkinsonien, puis avec une drogue dite « récréative », le 3,4 méthylène-dioxy-méthyl-amphétamine, ou MDMA, plus connue sous la dénomination d'ecstasy [5]. Enfin, suite à l'évaluation de données sur le risque de valvulopathie, la commercialisation du benfluorex (Médiator®) a été suspendue en France le 30 novembre 2009, précédant le retrait officiel de son autorisation de mise sur le marché (AMM) qui ne pouvait se faire qu'au niveau européen et qui a eu lieu en juin 2010. Ce médicament, au moment de son retrait, était indiqué en France comme adjuvant d'un régime adapté chez les personnes diabétiques ayant une surcharge pondérale, l'indication comme adjuvant d'un régime adapté dans les hypertriglycéridémies ayant été retirée en 2007 en raison de nouvelles données d'efficacité jugées très insuffisantes. Ce médicament en raison de son effet anorexigène a aussi été largement prescrit hors AMM pour traiter le surpoids.

Les autorités de santé de notre pays ont alors recommandé aux patients ayant été exposés au benfluorex de consulter leur médecin traitant pour un examen clinique comprenant un interrogatoire et une auscultation cardiaque pour envisager, au moindre doute d'atteinte valvulaire ou sur demande des patients, une consultation cardiologique spécialisée pour réaliser un examen clinique et une échocardiographie transthoracique. D'après les données de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), plus de 300 000 patients étaient traités par benfluorex lors du retrait en novembre 2009 et environ cinq millions de personnes ont été exposées en France depuis le début de la commercialisation (1976), dont 2,9 millions pour une durée supérieure à trois mois. Cet article est centré sur les valvulopathies liées au benfluorex et n'aborde pas le risque d'HTAP précapillaire qui apparaît également associé à ce médicament.

Physiopathologie et anatomopathologie

L'hypothèse d'un mécanisme sérotoninergique a été évoquée de longue date du fait de la relative similitude de ces atteintes valvulaires médicamenteuses à type de fuite avec celles observées au niveau du cœur droit lors des syndromes carcinoïdes avec métastases hépatiques caractérisés par la libération de grandes quantités de sérotonine. Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2b sont fortement exprimés sur les valves cardiaques. Il existe des arguments pharmacologiques très convaincants en faveur de l'implication de ces récepteurs [6,7] dont le pergolide, la cabergoline et la norfenfluramine, métabolite commun des fenfluramines et du benfluorex, sont des agonistes (*figure 1*). On considère en effet aujourd'hui que c'est par le biais de la norfenfluramine que l'atteinte valvulaire liée à la prise du benfluorex se développe [7]. La stimulation des récepteurs 5-HT2b induit la prolifération des fibroblastes et augmente la

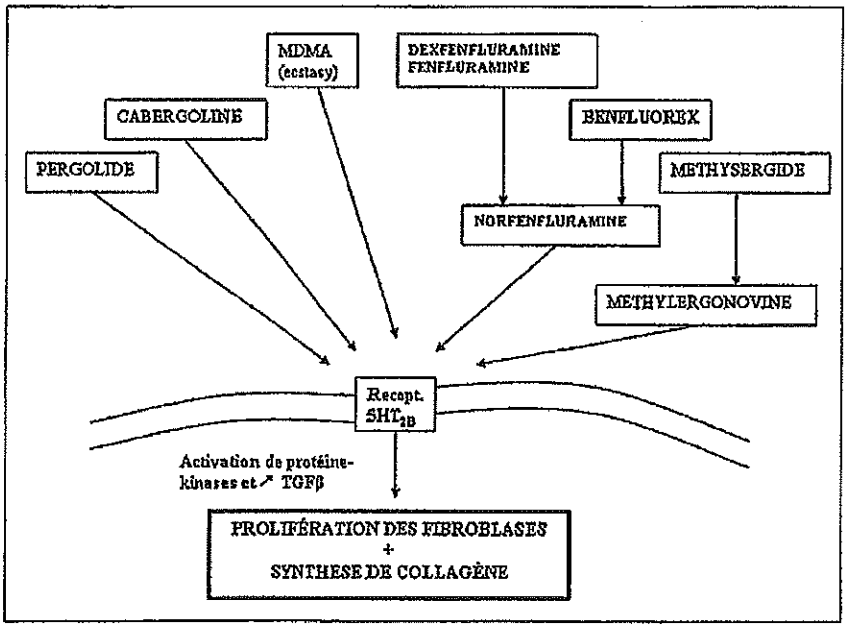


FIGURE 1
Mécanisme des valvulopathies médicamenteuses

Pour citer cet article : Tribouilloy C et al., Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires, Presse Med (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.09.001

Presse Med. 2011; 00: 000
© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

en ligne sur / on line on
www.sciencedirect.com

Simmons & Simmons
Pièce N° 9
J 031
Avocats à la Cour
Mise au point

Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires

Christophe Tribouilloy[1], Antoine Jeu[1], Sylvestre Maréchaux[2], Yannick Jobic[3], Dan Rusinaru[1], Michel Andréjak[4]

1. Département de cardiologie, Inserm, ERI 12, CHU d'Amiens, Amiens, France
2. Groupement hospitalier de l'institut catholique de Lille, université catholique de Lille, faculté libre de médecine, Lille, France
3. CHU de Brest, département de cardiologie, Brest, France
4. CHU d'Amiens, département de pharmacologie clinique, Amiens, France

Correspondance :
Christophe Tribouilloy, CHU d'Amiens, département de cardiologie, Inserm, ERI 12, avenue René-Laennec, 80054 Amiens cedex 1, France.
Tribouilloy.Christophe@chu-amiens.fr

Disponible sur Internet le :

Key points

Benfluorex and valvular heart disease

Benfluorex is responsible of restrictive organic valvular regurgitations via one of its metabolites, the norfenfluramine.
It has been withdrawn from the european market in June 2010.
In France, about five millions of people have been exposed to benfluorex since its market launch in 1976. At the time of its market withdrawn, over 300,000 patients in France were taking the drug.
Aortic and mitral valves are the most frequent involved. The prevalence of this type of valve damage is not yet known with accuracy. Severe regurgitations appear to be rare (less than one case per thousand exposed patients-year).

Points essentiels

Le benfluorex (Mediator®) est responsable du développement d'insuffisances valvulaires restrictives par le biais d'un de ses métabolites, la norfenfluramine.
La vente du benfluorex a été suspendue en France en novembre 2009 et le retrait officiel au niveau européen a eu lieu en juin 2010.
En France, plus de 300 000 patients étaient traités par benfluorex lors du retrait et environ cinq millions de personnes ont été exposées depuis sa commercialisation qui date de 1976.
Les lésions valvulaires touchent essentiellement les valves mitrale et/ou aortique. On ne connaît pas la prévalence de ces régurgitations valvulaires, mais les fuites sévères, qui peuvent conduire au remplacement valvulaire aortique et/ou mitral, seraient rares, estimées à moins d'une pour 1000 patients exposés suivis un an.

La possibilité que des médicaments soient inducteurs de valvulopathie [1] a été évoquée dès les années 1960 pour des alcaloïdes de l'ergot de seigle, utilisés comme antimigraineux : d'abord le méthysergide (Désernil®) puis l'ergotamine (Gynergène®). En 1997, le risque d'atteinte valvulaire lié à la prise de deux anorexigènes, la fenfluramine (Pondéral®) et la dexfenfluramine (Isoméride®), est mis en évidence par l'équipe de la Mayo Clinic [2]. Ces deux médicaments étaient par ailleurs déjà connus pour leur possibilité d'induire des hypertensions pulmonaires (HTAP) précapillaires [3]. Ils ont été retirés du marché en 1997. Le même type d'atteinte valvulaire à type de

normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr* 1990;3:54–63.
7. Douglas PS, Berman GO, O'Toole ML, Hiller WD, Reichek N. Prevalence of multivalvular regurgitation in athletes. *Am J Cardiol* 1989;64:209–212.
8. Brand A, Dollberg S, Keren A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: a color Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1992;123:177–180.
9. Biava G, Delfino M, Laganà B, Urani C, Camera A, Modica M, Del Porto R. Prevalence of valvular regurgitation in structurally normal hearts: a colour-Doppler study. *Coron Artery Dis* 1997;8:559–563.
10. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiologic approaches to heart disease: the Framingham study. *Am J Public Health* 1951;41:279–286.
11. Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham study. *Ann N Y Acad Sci* 1963;107:539–556.
12. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring study. *Am J Epidemiol* 1979;110:281–290.
13. Sorlie P. Cardiovascular disease and death following myocardial infarction and angina pectoris: Framingham Study, 20 year follow-up. Washington, DC: US Government Printing Office, 1977.
14. Kleinbaum DG, Kupper LK, Muller KE. Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods. Boston: PWS-KENT, 1988:102–162.
15. SAS/STAT User's Guide, Version 6. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989: 1071–1126, 1351–1456.
16. Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Okumachi F, Koizumi K, Shiratori K, Takao S, Shakudo M, Kato H. Age-related valvular regurgitation: a study by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1987;76:262–265.
17. Kostucki W, Vandenbossche J, Friart A, Englert M. Pulsed Doppler regurgitant flow patterns of normal valves. *Am J Cardiol* 1986;58:309–313.
18. Berger M, Hecht SR, Van Tosh A, Lingam U. Pulsed and continous wave Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1540–1545.
19. Choong CY, Abascal VM, Weyman J, Levine RA, Gentile F, Thomas JD, Weyman AE. Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1989;117:636–642.
20. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Prevalence of echocardiographic findings in 554 men and 1,243 women aged >60 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1997;79:379–380.
21. Rivera JM, Vandervoort PM, Morris E, Weyman AE, Thomas JD. Visual assessment of valvular regurgitation: comparison with quantitative Doppler measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:480–487.
22. Braunwald E. Valvular heart disease. In: Braunwald E, ed. Heart Disease. Philadelphia:WB Saunders, 1992:1007–1077.
23. Lonati L, Cuspidi C, Sampieri L, Boselli L, Bocciolone M, Leoneni G, Zanchetti A. Prevalence of physiological valvular regurgitation in hypertensive patients: echocardiographic and color Doppler study. *Cardiology* 1992;81:365–370.
24. Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension* 1996;28:47–52.
25. Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. *Circulation* 1995;91:734–740.
26. de Divitiis O, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M. Obesity and cardiac function. *Circulation* 1981;64:477–482.
27. Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ, Massie BM, Notargiacomo A, Hamburger RJ, Williams DG, Henderson WG. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1492–1498.

TABLE IIIc Clinical Characteristics and Severity of Aortic Regurgitation

Clinical Characteristics	Degree of Regurgitation				r	p Value
	None	Trace	Mild	≥Moderate		
Men/women (%)	45/55	54/46	60/40	54/46	−0.07	0.0001
Age (yrs) (mean ± SD)	53 ± 10	60 ± 10	63 ± 8	63 ± 10	0.24	0.0001
BMI (kg/m²)	26.7 ± 0.8	26.5 ± 0.3	26.5 ± 0.4	25.6 ± 1.2	−0.009	0.62
Systemic HTN (%)	30	34	32	12	0.029	0.12
Total cholesterol (mg/dl)	205 ± 1	201 ± 3	207 ± 3	195 ± 10	−0.01	0.54
Diabetes mellitus (%)	5	6	10	0	0.03	0.18
Smoking (pack-years)	16 ± 1	15 ± 2	16 ± 2	11 ± 6	−0.24	0.19
CHF or MI (%)	3	4	6	0	0.006	0.76

Data expressed as mean ± SEM.
r = Spearman rank correlations.
Abbreviations as in Table IIIa.

TABLE IV Results of Multivariable Regression Analyses

Clinical Determinants		MR	TR	AR
	Unit	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Age (yr)	9.9	1.3 (1.2, 1.5)	1.5 (1.3, 1.7)	2.3 (2.0, 2.7)
Sex	M/F	1.1 (0.9, 1.3)	1.2 (1.0, 1.6)	0.6 (0.5, 0.8)
BMI (kg/m²)	4.3	0.8 (0.7, 0.9)	0.7 (0.6, 0.8)	1.0 (0.8, 1.1)
HTN	Y/N	1.6 (1.2, 2.0)	1.1 (0.8, 1.4)	1.2 (0.9, 1.5)

Data expressed as odds ratio (95% confidence intervals). Odds ratios for continuous variables expressed for 1 SD of age and BMI.
Abbreviations as in Table IIIa.

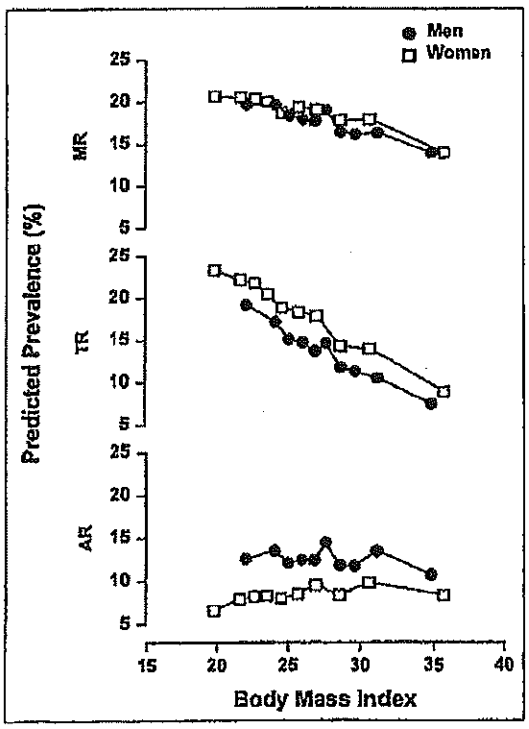


FIGURE 2. Graphic representation of the mean predicted prevalence of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation for the population subdivided into deciles, on the basis of their body mass index (kg/m²).

shown a strong association between AR and age, which in turn may explain the lack of association between hypertension and AR after adjusting for age in the multivariable model.

Obesity and regurgitation: The severity and prevalence of MR and TR decreased as a function of increasing body mass index. This may be because ultrasonic penetration becomes poorer in obese persons, and ultrasound may be too attenuated to permit adequate detection of Doppler signals from distally located areas. To minimize this bias, we purposefully excluded subjects with technically poor Doppler echocardiograms. The inverse relation between body mass index and MR and TR persisted despite exclusion of technically limited studies. Because obesity is associated with changes in cardiac structure, hemodynamics, and altered ventricular inflow patterns,[26,27] it may be speculated that mechanisms other than technical factors are involved in the inverse association between body mass index and valvular regurgitation. Further studies are needed to examine this association.

Acknowledgment: We gratefully acknowledge the Hewlett-Packard Foundation for upgrading our Hewlett Packard Ultrasound system to a Sonos 1000.

1. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff H. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581–588.
2. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Bégaud B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;335:609–616.
3. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC Soto B, Adey CK, Goyal RG, Gatewood RP Jr. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987;75:175–183.
4. Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y, Takao S, Shiratori K, Koizumi K, Okumachi F, Kato H. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988;78:840–847.
5. Jobic Y, Slama M, Triboulloy C, Lan Choong Wah L, Choquet D, Boschat J, Pernher P, Lesbre JP. Doppler echocardiographic evaluation of valve regurgitation in healthy volunteers. *Br Heart J* 1993;69:109–113.
6. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, Bailey KR, Seward JB. Age-related prevalence of valvular regurgitation in

TABLE IIIa Clinical Characteristics and Severity of Mitral Regurgitation

Clinical Characteristics	Degree of Regurgitation				r	p Value
	None	Trace	Mild	≥Moderate		
Men/women (%)	55/45	45/55	45/55	60/40	0.03	0.09
Age (yrs)	54 ± 10	54 ± 10	57 ± 10	62 ± 9	0.13	0.0001
BMI (kg/m²)	26.9 ± 0.2	26.8 ± 0.1	26.1 ± 0.2	26.3 ± 0.6	−0.06	0.0006
Systemic HTN (%)	29	30	35	43	0.05	0.004
Total Chol (mg/dl)	210 ± 2	204 ± 1	204 ± 2	200 ± 5	−0.04	0.052
Diabetes mellitus (%)	6	5	7	4	0.02	0.30
Smoking (pack-years)	17	16	15	22	−0.02	0.23
CHF or MI (%)	2	3	5	10	0.09	0.0001

BMI = body mass index; CHF = congestive heart failure; Chol = cholesterol; HTN = hypertension; MI = myocardial infarction.

TABLE IIIb Clinical Characteristics and Severity of Tricuspid Regurgitation

Clinical Characteristics	Degree of Regurgitation				r	p Value
	None	Trace	Mild	≥Moderate		
Men/women (%)	50/50	45/55	39/61	38/62	0.06	0.003
Age (yrs)	53.0 ± 9.9	53.1 ± 9.7	57.0 ± 10.5	62.2 ± 12.8	0.12	0.0001
BMI (kg/m²)	27.2 ± 0.2	26.2 ± 0.1	25.3 ± 0.2	23.9 ± 0.8	−0.15	0.0001
Systemic HTN (%)	33	28	28	13	−0.03	0.11
Diabetes mellitus (%)	6	5	3	2	−0.03	0.20
Smoking (pack-years)	15 ± 1	16 ± 1	14 ± 1	19 ± 4	−0.01	0.60
CHF or MI (%)	2	3	4	4	0.04	0.04
Airflow obstruction (%)	12	9	10	9	−0.14	0.50

Abbreviations as in Table IIIa.

index, and systemic hypertension; the determinants of TR (more than or equal to mild severity) were age, lower body mass index, and female sex; and the determinants of AR (more than or equal to trace severity) were age and male sex.

DISCUSSION

The results of our study show that valvular regurgitation detectable by color Doppler echocardiography was highly prevalent in the general population. MR and TR were most common, followed by AR. Obesity was associated with a lower prevalence of TR and MR. These data provide population-based estimates for comparison with patients taking anorectic drugs.

Prevalence of valvular regurgitation: Previous studies using conventional pulsed Doppler methodology have varied widely in their estimates of the prevalence of valvular regurgitation. In normal subjects, prevalence rates of TR have been 24% to 96%, MR 10% to 80%, and AR 0% to 33%.[16–20] Color Doppler flow imaging, which superimposes color-coded flow patterns on the real-time 2-dimensional image, is a more comprehensive and sensitive, yet less tedious, method than conventional pulsed-wave Doppler echocardiography.[4,21] Consequently, color Doppler echocardiography has become the procedure of choice to detect and measure valvular regurgitation. The reported prevalence has varied widely, from 15% to 100% for TR, 38% to 58% for MR, and 0% to 18% for AR.[4–6,9] The discrepancies in prevalence rates can be explained by the fact that the earlier studies have been limited to small numbers of subjects[4–6] and have varied in their definitions of regurgitation.[4–6,9] Also, in contrast to previous reports, our study is not limited by selection bias (by virtue of echocardiography laboratory referral patterns)[4–6,9] or by interpretation of echocardiograms unblinded to the clinical status of patients.[4–9]

Prevalence rates in the Framingham Heart Study sample differed markedly according to threshold definitions (i.e., trace vs mild severity). The high prevalence of trace regurgitation suggests that this may be an artifact of valve closure[17] or may be a feature related to closure of anatomically normal valves.[16]

Clinical determinants: Age was observed to exert a profound influence on the prevalence of valve regurgitation in the population. Our findings that the prevalence of MR, TR, and AR increased with age are consistent with earlier Doppler studies.[6,9,16] Long-standing mechanical stress may play a role in the wear and tear of the valve, resulting in valvular regurgitation.[22] Although left-sided valves (aortic and mitral) are exposed to high pressures and are likely to undergo degenerative changes earlier than right-sided valves, the prevalence rates of MR and TR were comparable at all ages.

Systemic hypertension was associated with MR but not with AR. Increased afterload may play an important role in the genesis of minor degrees of MR. Earlier reports have suggested that hypertension predisposes to aortic root enlargement and, consequently, to AR.[23] Our observation of a lack of association between hypertension and AR is supported by a recent study demonstrating the lack of an association between blood pressure and dilation of the aortic root at the site of commissural attachment and AR.[24] The present investigation and previous studies[24,25] have

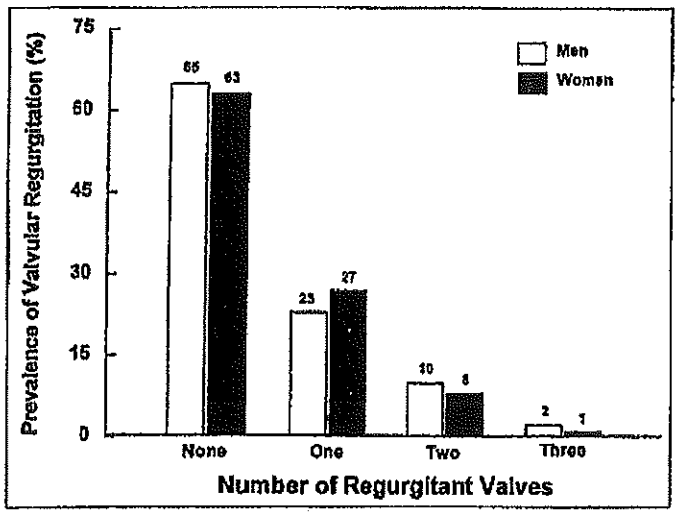


FIGURE 1. Histogram showing prevalence of valvular regurgitation by number of regurgitant valves. One indicates any single regurgitant valve; Two, any 2 regurgitant valves; Three, combined aortic, mitral, and tricuspid regurgitation. Regurgitation was defined as ≥mild severity for mitral and tricuspid regurgitation and ≥trace severity for aortic regurgitation.

axis) were seen originating from the aortic valve and spreading into the left ventricle during diastole. Valvular regurgitation was assessed qualitatively using semiquantitative guidelines and graded none, trace, mild, moderate, or severe (Table I).

Statistical analysis: All statistical analyses were valve specific. Prevalence rates of MR, TR, and AR were examined by grade of regurgitation in different age groups. Age- and sex-adjusted Spearman rank correlations were used to examine associations between clinical variables and each regurgitant lesion. The clinical variables included body mass index, hypertension, cholesterol, diabetes, smoking, history of myocardial infarction, or congestive heart failure.

Multivariable regression analyses[14] were performed to assess the strength and independence of the clinical variables with MR and TR (≥mild severity) and AR (≥trace severity). This analysis was performed after excluding subjects with a history of myocardial infarction or congestive heart failure, because these disease states are known to be associated with valve regurgitation. Results are expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). ORs are expressed for 1 SD of the continuous variables. Statistically significant values were defined as a 2-tailed $p < 0.05$. All analyses were done on a Sparc-station 2 (SUN Microsystems, Palo Alto, California) using the Statistical Analysis System (SAS, Cary, North Carolina).[15]

RESULTS

Subjects: Of 3,589 subjects (1,696 men and 1,893 women) who attended the baseline examination and underwent color Doppler echocardiographic examination, 21 were excluded for mitral stenosis or more than mild aortic stenosis and 9 for prosthetic heart valves. Subjects with technically poor color Doppler echocardiograms were also excluded (344 men and 334 women for MR, 354 men and 340 women for AR, and 668 men and 639 women for TR). A total of 2,881 subjects (1,336 men and 1,545 women) were eligible for assessing MR, 2,252 (1,012 men and 1,240 women) were eligible for assessing TR, and 2,865 (1,326 men and 1,539 women) were eligible for assessing AR. Subjects selected for analyses (age [mean ± SD], 54 ± 10 years) had a lower body mass index (mean ± SD: men, 27.6 ± 3.6 kg/m^2; women, 26.0 ± 4.7 kg/m^2) compared with subjects excluded from analysis for technically poor echocardiograms (men, 30.1 ± 4.7 kg/m^2; women, 29.8 ± 6.9 kg/m^2, $p < 0.0001$).

Prevalence of valvular regurgitation: MR was detectable in 87.7% of men and 91.5% of women, whereas TR was detectable in 82.0% of men and 85.7% of women. AR was less prevalent and was observed in 13.0% of men and 8.5% of women (Table II). The prevalence of MR of more than or equal to mild severity was 19.0% in men and 19.1% in women and of TR, 14.8% in men and 18.4% in women. The prevalence of regurgitation of more than or equal to mild severity was much lower for all 3 valves in both sexes (range 0.4% to 2.0%). When examined across different age groups, the prevalence of MR and TR of more than or equal to mild severity, and AR of more than or equal to trace severity, increased with advancing age in both sexes (Tables IIa and IIb).

A total of 944 men and 1,225 women had color Doppler echocardiograms technically adequate for all 3 valves. Regurgitation (MR or TR of more than or equal to mild severity or AR more than or equal to trace severity) involving a single valve was more common than regurgitation of ≥2 valves (Figure 1).

Determinants of valvular regurgitation: Age was related positively to the severity of MR, TR, and AR ($p < 0.0001$) (Table III). The prevalence of AR was greater in men, whereas tricuspid regurgitation was more common in women. In models that adjusted for age and sex, the severity of MR and TR correlated with lower body mass index and history of congestive heart failure and myocardial infarction (Tables IIIa and IIIb). Mitral regurgitation was also related to presence of systemic hypertension. Figure 2 shows the predicted prevalence of MR, TR, and AR in the population in relation to body mass index.

Multiple logistic regression analyses were performed after excluding subjects with a history of myocardial infarction or congestive heart failure (Table IV). The clinical determinants of MR (more than or equal to mild severity) were age, lower body mass

TABLE I Definitions of Grades of Regurgitation

Grades	MR	TR	AR
Absent	—	—	—
Trace	w/in 1 cm of valve	w/in 1 cm of valve	JH/LVOH < 10%
Mild	RJA/LAA<19%	RJA/RAA<19%	10%–24%
Moderate	20%–40%	20%–40%	25%–49%
Severe	>41%	>41%	>50%

Valvular regurgitation was assessed qualitatively using these semiquantitative categories as guidelines. JH = jet height; LAA = left atrial area; LVOH = left ventricular outflow height; RAA = right atrial area; RJA = regurgitant jet area; w/in = within.

TABLE IIa Prevalence of Valvular Regurgitation Stratified by Age and Severity in Men

	Age (yr)				
	26–39	40–49	50–59	60–69	70–83
Mitral regurgitation	(n = 91)	(n = 351)	(n = 432)	(n = 372)	(n = 90)
None (%)	14.4	13.3	11.3	12.7	9.0
Trace (%)	76.7	72.9	74.6	60.3	51.7
Mild (%)	8.9	13.5	12.5	24.6	28.1
≥Moderate (%)	0.0	0.3	1.6	2.4	11.2
Tricuspid regurgitation	(n = 77)	(n = 289)	(n = 320)	(n = 260)	(n = 66)
None (%)	14.3	17.8	19.0	18.3	16.7
Trace (%)	72.7	72.5	71.5	59.8	47.0
Mild (%)	13.0	9.4	9.2	21.9	25.8
≥Moderate (%)	0.0	0.3	0.3	0.0	1.5
Aortic regurgitation	(n = 91)	(n = 352)	(n = 433)	(n = 359)	(n = 91)
None (%)	96.7	95.4	91.1	74.3	75.6
Trace (%)	3.3	2.9	4.7	13.0	10.0
Mild (%)	0.0	1.4	3.7	12.1	12.2
≥Moderate (%)	0.0	0.3	0.5	0.6	2.2

TABLE IIb Prevalence of Valvular Regurgitation Stratified by Age and Severity in Women

	Age (yr)				
	26–39	40–49	50–59	60–69	70–83
Mitral regurgitation	(n = 93)	(n = 452)	(n = 515)	(n = 395)	(n = 90)
None (%)	14.0	8.6	9.0	7.2	5.6
Trace (%)	76.3	75.0	74.0	66.5	70.8
Mild (%)	9.7	15.5	16.0	24.0	23.6
≥Moderate (%)	0.0	0.9	1.0	2.3	0.0
Tricuspid regurgitation	(n = 84)	(n = 371)	(n = 414)	(n = 300)	(n = 71)
None (%)	20.5	16.0	14.5	10.4	14.1
Trace (%)	65.1	70.0	70.7	62.2	56.4
Mild (%)	13.2	13.5	14.1	25.7	23.9
≥Moderate (%)	1.2	0.5	0.7	1.7	5.6
Aortic regurgitation	(n = 93)	(n = 451)	(n = 515)	(n = 390)	(n = 90)
None (%)	98.9	96.6	92.4	86.9	73.0
Trace (%)	1.1	2.7	5.5	6.3	10.1
Mild (%)	0.0	0.7	1.9	6.0	14.6
≥Moderate (%)	0.0	0.0	0.2	0.8	2.3

Data are presented as percentage of subjects.

ing, total cholesterol level, diabetes mellitus, and history of myocardial infarction or congestive heart failure. The association between TR and percent predicted forced expiratory volume in 1 second was also examined. The diagnoses of myocardial infarction and congestive heart failure were confirmed by a committee of 3 physicians who evaluated records from the Framingham Heart Study clinic examinations, interim hospitalizations, and visits to personal physicians in accordance with published criteria.[13] Diabetes was defined as a fasting blood glucose level ≥140 mg/dl (>7.7 mmol/L) or the use of insulin or an oral hypoglycemic agent. Body height and weight measurements, medical history, physical examination, blood pressure measurements, and pulmonary function tests were performed routinely at the same examination.

Color Doppler echocardiography: Color Doppler examinations were performed with a commercially available system (Hewlett- Packard, Sonos 1000, Andover, Massachusetts) using a 2.5-MHz transducer. All images were recorded on videotape using a Panasonic VCR system (AG 7350, Matsushite Electrical Industrial Limited, Osaka, Japan). Conventional pulsed Doppler echocardiography was performed routinely in apical 4- and 5-chamber views by selective placement of the sample volume on the color Doppler echocardiographic regurgitation signals when present.

Color Doppler variations were represented by different groups of brightness and color intensity. Flow directed toward the transducer was conventionally coded in red and flow away from the transducer in blue. Valvular regurgitation was diagnosed using color-coded Doppler imaging proximal to the valve plane during its closure and extended into the chamber proximal to the valve. For color Doppler studies, gain settings were adjusted to eliminate background speckling and to maximize the extent of intracavitary velocity coding. MR was sought from the parasternal long-axis, apical 4- and 2-chamber, apical long-axis, and subcostal views. TR was sought from the parasternal right ventricular inflow, parasternal short-axis, apical 4-chamber, and subcostal views. AR was sought using the parasternal long-axis, parasternal short-axis, apical 5-chamber, and apical long-axis views.

MR was considered to be present if blue, green, or mosaic signals were seen originating from the mitral valve and spreading into the left atrium during systole. TR was considered to be present if blue, green, or mosaic signals were seen originating from the tricuspid valve and spreading into the right atrium during systole. AR was considered to be present if red, yellow, or mosaic signals (blue in the parasternal long

Simmons & Simmons
Pièce N° 8
J 031
Avocats à la Cour

Prevalence and Clinical Determinants of Mitral, Tricuspid, and Aortic Regurgitation (The Framingham Heart Study)

Jagmeet P. Singh, MD, DPhil, Jane C. Evans, MPH, Daniel Levy, MD, Martin G. Larson, ScD, Lisa A. Freed, MD, Deborah L. Fuller, RDCS, Birgitta Lehman, RDCS, and Emelia J. Benjamin, MD, ScM

Little information is available on the prevalence and determinants of valvular regurgitation in the general population. This study sought to assess the prevalence and clinical determinants of mitral (MR), tricuspid (TR), and aortic (AR) regurgitation in a population-based cohort. Color Doppler echocardiography was performed in 1,696 men and 1,893 women (aged 54 ± 10 years) attending a routine examination at the Framingham Study. After excluding technically poor echocardiograms, MR, TR, and AR were qualitatively graded from trace to severe. Multiple logistic regression analysis was used to examine the association of clinical variables with MR and TR (more than or equal to mild severity) and AR (more than or equal to trace severity). MR and TR of more than or equal to mild severity was seen in 19.0% and 14.8% of men and 19.1% and 18.4% of women, respectively, and AR of more than or equal to trace severity in 13.0% of men and 8.5% of women. The clinical determinants of MR were age (odds ratio [OR] 1.3/9.9 years, 95% confidence interval [CI] 1.2 to 1.5), hypertension (OR 1.6; 95% CI 1.2 to 2.0), and body mass index (OR 0.8/4.3 kg/m^2; 95% CI 0.7 to 0.9). The determinants of TR were age (OR 1.5/9.9 years; 95% CI 1.3 to 1.7), body mass index (OR 0.7/4.3 kg/m^2; 95% CI 0.6 to 0.8), and female gender (OR 1.2; 95% CI 1.0 to 1.6). The determinants of AR were age (OR 2.3/9.9 years; 95% CI 2.0 to 2.7) and male gender (OR 1.6; 95% CI 1.2 to 2.1). A substantial proportion of healthy men and women had detectable valvular regurgitation by color Doppler echocardiography. These data provide population-based estimates for comparison with patients taking anorectic drugs. ©1999 by Excerpta Medica, Inc.

(Am J Cardiol 1999;83:897–902)

In the wake of controversy surrounding anorectic drugs and valvular regurgitation[1,2] there has been a sudden surge of interest in the prevalence and predictors of valvular regurgitation. Little information, however, is available on the prevalence and determinants of regurgitant valvular lesions in the general population. Color Doppler echocardiography, a sensitive technique for detecting valvular regurgitation, provides a semiquantitative method for estimating the severity of regurgitation.[3] Previous color Doppler echocardiographic studies reporting prevalence of valvular regurgitation have been limited to small subsets of patients,[4–6] athletes,[7] children,[8] and to subjects with structurally normal hearts.[4,6,9] There are no published reports of the prevalence rates of mitral, tricuspid, or aortic regurgitation in a large unselected sample of middle-aged men and women. The purpose of this study was twofold: (1) to use color Doppler echocardiography to establish the prevalence and distribution of mitral (MR), tricuspid (TR), and aortic regurgitation (AR) in a population-based cohort; and (2) to study the clinical determinants of these regurgitant valvular lesions.

From the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study, Framingham; Massachusetts; National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland; Divisions of Cardiology and Preventive Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts; Divisions of Cardiology and Clinical Epidemiology, Beth Israel Hospital, and Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. This work was supported in part by NIH/NHLBI contract NO1-HC-38038 and NINDS Grant 2-RO1-NS-17950-11, Bethesda, Maryland. Manuscript received July 15, 1998; revised manuscript received and accepted November 18, 1998

Address for reprints: Emelia J. Benjamin, MD, ScM, Framingham Heart Study, Boston University School of Medicine, 5 Thurber Street, Framingham, Massachusetts 01702. Email: emello@fram.nhlbi.nih.gov.

METHODS

Study sample: The Framingham Heart Study is a prospective epidemiologic study established in 1948 to evaluate potential risk factors for coronary heart disease. The original study cohort included 5,209 men and women, aged 28 to 62 years. In 1971, 5,124 additional subjects were entered into the Framingham Offspring Study. Study design and selection criteria have been published.[10–12]

Subjects for the present investigation were Framingham Offspring Study subjects who had color Doppler echocardiographic examinations performed between 1991 and 1995 during their routine fifth examination cycle at the Framingham Heart Study clinic. Subjects were excluded if they met any of the following criteria: (1) technically poor echocardiogram (i.e., color Doppler of insufficient quality to assess accurately the severity of regurgitation); (2) mitral stenosis; (3) more than mild aortic stenosis, or (4) prosthetic or bioprosthetic heart valve.

The clinical variables included in this investigation were age, sex, hypertension, body mass index, smok-

©1999 by Excerpta Medica, Inc.
All rights reserved.

PII S0002-9149(98)010649

with structurally normal hearts. We found that right-sided regurgitation was almost always present and its absence was probably related to a lack of ultrasound penetration. Mitral regurgitation was also common but aortic regurgitation was rare. Regurgitation should be noted in the patient's records, but it must be stated that these flows are not abnormal.

We thank Marie-Paule Choquer, Eliane Lahaye, and Glyn Orpwood for their technical assistance.

1 Abbasi AS, Allen MW, DeCristofaro D, Ungar I. Detection and estimation of the degree of mitral regurgitation by range-gated pulsed doppler echocardiography. *Circulation* 1980;61:143–7.
2 Hatle L, Angelsen B. Doppler ultrasound in cardiology: physical principles and clinical application. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985:164.
3 Yock PG, Schnittger I, Popp RL. Is continuous wave Doppler too sensitive in diagnosing pathologic valvular regurgitation? [abstract]. *Circulation* 1984;70(suppl II):381.
4 Kostucki W, Vandenbossche JL, Friart A, Englert M. Pulsed doppler regurgitant flow patterns of normal valves. *Am J Cardiol* 1986;58:309–13.
5 Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, Akasaka T, Jyo Y, Takao S, Shiratori K, Koizumi K, Okumachi F, Kato H, Fukaya T. Color doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988;78:840–7.
6 Berger M, Hecht SR, Van Tosh A, Lingam U. Pulsed and continuous wave doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1540–5.
7 Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Okumachi F, Koizumi K, Shiratori K, Takao S, Shakudo M, Kato H. Age-related valvular regurgitation: a study by pulsed doppler echocardiography. *Circulation* 1987;76:262–5.
8 Wittlich N, Siemer J, Erbel R, Schaudi M, Meyer J. Transesophageal color doppler flow mapping in normal subjects [abstract]. *Eur Heart J* 1988;9(suppl 1):272.
9 Barretta G, Caso P, Comenale Pinto S, Elia L, Severino S, De Leva F. Valvular regurgitation among healthy children: echodoppler study on 246 cases [abstract]. *J Cardiovasc Ultrasound* 1985;4:4.
10 Malergue MC, Laurenceau JL. Fréquence et signification des flux diastoliques rétrogrades dans la voie de chasse pulmonaire. *L'information cardiologique* 1985;10:844–7.
11 Loperfido F, Biasucci LM, Pennestri F, Amico CM, Lombardo A, Panebianco M, Alecce G, Gabrielli D. Correspondence of color and pulsed doppler diagnosis in valvular regurgitation lesions [abstract]. *Heart Vessels* 1987;(suppl 3):6.
12 Scheuble C. Echocardiographie doppler bidimensionnelle à codage couleur. In: Diebold B, Cloez JL, Peronneau P, Scheuble C, Touche T. Echocardiographie doppler—bases théoriques et applications cliniques. Paris: MEDSI, 1986:297–355.
13 Sahn DJ, Maciel BC. Physiological valvular regurgitation. Doppler echocardiography and the potential for iatrogenic heart disease. *Circulation* 1988;78:1075–77.
14 Holen J, Aaslid R, Landmark K, Simonsen S, Ostrem T. Determination of effective orifice area in mitral stenosis from non invasive ultrasound doppler data and mitral flow rate. *Acta Med Scand* 1977;201:83–8.
15 Choong CY, Abascal VM, Weyman J, Levine RA, Gentile F, Thomas JD, Weyman AE. Prevalence of valvular regurgitation by doppler échocardiography in patients with structurally normal hearts by two dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1989;117:636–42.
16 Pollak SJ, McMillan SA, Knopff WD, Wharff R, Yoganathan AP, Feiner JM. Cardiac evaluation of women distance runners by echocardiographic color doppler flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:89–93.
17 Takao S, Miyatake K, Izumi S, Kinoshita N, Sakakibara H, Nimura Y. Physiological pulmonary regurgitation detected by the doppler technique and its differential diagnosis [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:499.
18 Fehske W, Saborowski F, Abel S, Deubel R. Pulmonary regurgitation: a doppler diagnosis [abstract]. *Heart Vessels* 1987;(suppl 3):4.
19 Gregoire JM, Vandenbossche JL, Caminiti G, Englert M. Mitral insufficiency in normal subjects by color doppler [abstract]. *Heart Vessels* 1987;(suppl 3):4.
20 Teams MA, Gussenhoven EJ, Cahalan MK, Roelandt JRTC, Van Herwerden LA, The HK, Bom N, De Jong N. Transesophageal doppler color flow imaging in the detection of native and Björk-Shiley mitral valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:95–9.

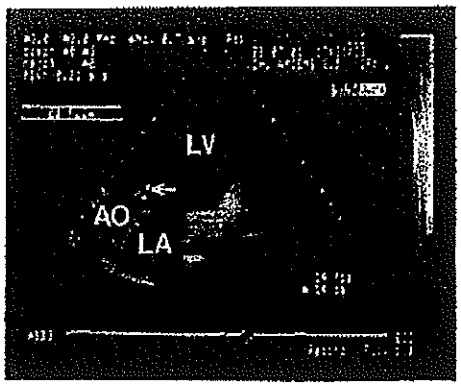


Figure 7 Apical long axis view showing yellow and red signal in the left ventricular outflow tract during diastole that was indicative of aortic regurgitation. AO, aorta; LA, left atrium; LV, left ventricle.

the pulmonary valve, 2 m/s for the tricuspid valve and 4 m/s for the mitral and aortic valves) regurgitation is unlikely.[13] However, for the mitral and aortic valves, velocities of about 3 m/s could be true regurgitation because according to Holen *et al*[14] Bernoulli's equation cannot be applied to minor regurgitation. Berger *et al* agreed with such diagnostic criteria. For instance, in two of our subjects the colour Doppler investigation showed obvious aortic regurgitation though the velocity measured by continuous wave Doppler was only about 2 m/s. Our study indicates that aortic regurgitation can occur in normal hearts. We did not have any problems in recording the maximum velocities of right-sided regurgitation. We found it difficult to diagnose mitral regurgitation, however, because in some subjects it was not consistently found. Perhaps all regurgitant flows that are not consistent are not true regurgitation.

CHARACTERISTICS OF PULMONARY VALVE REGURGITATION

Pulmonary valve regurgitation was very easy to record in the high left parasternal short axis view. Failure to record early diastolic flow is common, however, and may be due to the angle of incidence of the beam. The maximal velocities recorded did not show pulmonary hypertension.

CHARACTERISTICS OF TRICUSPID VALVE REGURGITATION

Tricuspid valve regurgitation too was easy to record especially during inspiration. The maximal velocities recorded did not show pulmonary hypertension. It may well be that peak velocities suggesting right ventricular systolic hypertension could indicate an abnormality. Although some[6] have suggested that an extension of true regurgitation of more than 1 cm is definitely abnormal, we found that physiological regurgitation can extend as far as 4 cm from the annulus.

CHARACTERISTICS OF MITRAL REGURGITATION

Mitral valve regurgitation was, however, not easy to record: it can take 15 minutes for the three Doppler modes. It is best recorded in the apical four chamber or two chamber views. The intensity of the Doppler signal was always weak, indicating its benign nature. We believe that neither the jet area nor the jet length are criteria that can be used to distinguish between pathological and physiological regurgitation because these values overlap.

CHARACTERISTICS OF AORTIC REGURGITATION

Aortic regurgitation though rare was easy to record with colour Doppler flow mapping. There was little difference between this normal regurgitation and slightly abnormal regurgitation. The peak velocity, however, can be difficult to record as it was in Berger *et al's* study[6] and in our study.

AGE, SEX, AND VALVE REGURGITATION

The prevalence of regurgitation is reported to be influenced by age,[7] especially of the mitral and aortic valves. The relation between age and right-sided regurgitation is not clear because the results of the different studies are contradictory. Yoshida[5] reported a decrease in regurgitation with age, whereas Akasaka[7] reported an increase. We studied young patients (mean age 29·4) and consistently found right-sided regurgitation. The reported decrease in the prevalence of right-sided regurgitation with age may be explained by the decrease in echogenicity. Wear and tear[15] may explain the reported increase in the prevalence of left-sided regurgitation with age.[5-7] The prevalence of regurgitation seems to be the same in males and females.[6] Regurgitation was reported to be associated with long distance running.[16]

CLINICAL IMPLICATIONS

Valve regurgitation was common in individuals

Table 2 Reported prevalence of valve regurgitation

Author	*Year*	*Doppler mode*	*n*	*Mean age*	*Pulmonary valve (%)*	*Tricuspid valve (%)*	*Mitral valve (%)*	*Aortic vale (%)*
Takao *et al*[17]	84	PWD	50		78			
Yock *et al*[3]	84	CWD	20		35	95	10	0
Maiergue and Laurenceau[10]	85	PWD	61	22	65			
Kostucki *et al*[4]	86	PWD	25	24	92	44	40	33
Akasaka *et al*[7]	87	PWD	176	66	30	34	34	39
Feshke *et al*[18]	87	CWD, CFM	100		91			
Gregoire *et al*[19]	88	CFM	25				44	
Pollak *et al*[16]	88	CFM	46	28	52	57	22	2
Wittlich *et al*[8]	88	TOE	20	23		100	100	75
Yoshida *et al*[5]	88	CWD, CFM	211	29	57	52	43	0
Taams *et al*[20]	89	TOE	11	31			36	
Choong *et al*[15]	89	PWD	867		5	17	19	3
Berger *et al*[6]	89	PWD, CWD	100	45	31	50	21	1
Our study		PWD, CWD, CFM	32	29	100	100	56	6

CFM, colour flow mapping; CWD, continuous wave Doppler; PWD, pulsed wave Doppler; TOE, transoesophageal echocardiography.

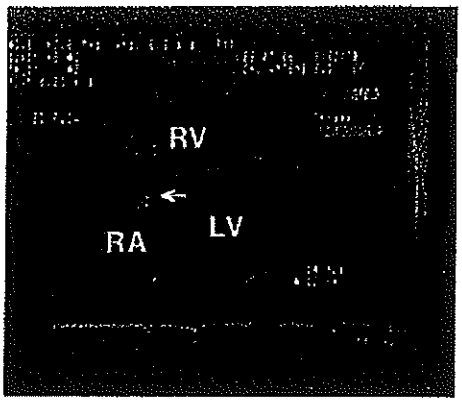


Figure 3 Low parasternal view showing a blue and green signal in the right atrium during systole which was indicative of tricuspid regurgitation. LV, left ventricle; RA, right atrium; RV, right ventricle.

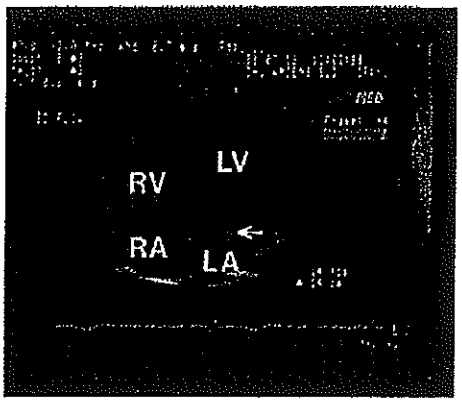


Figure 5 Apical four chamber view showing blue and green signal in the left atrium during systole that was indicative of mitral regurgitation. LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; RV, right ventricle.

subjects, a regurgitant colour Doppler pattern was detected only at the time of valve closure but was not confirmed by pulsed wave or continuous wave Doppler echocardiography. These flows were not regarded as true regurgitation.

AORTIC VALVE

Aortic regurgitation (fig 7) was detected by colour Doppler in two subjects (cases 2 and 5) and was characterised by a pandiastolic signal originating from the centre of coaptation of the aortic cusps. The jet areas were 0·7 and 1·8 cm^2, the jet lengths were 2 and 1·9 cm, and the jet sectional diameters were 0·2 and 0·25 cm respectively. A pandiastolic Doppler signal was recorded with pulsed and continuous wave Doppler but the signals were always of low intensity with a poorly defined spectral envelope. The highest velocities recorded were 2·1 and 2 m/s respectively in cases 2 and 5, but the regurgitation was clearly shown on the Colour Doppler echocardiograms.

Discussion

PREVALENCE OF VALVE REGURGITATION IN HEALTHY VOLUNTEERS

Our results showed that pulmonary, tricuspid, and mitral regurgitation were common in healthy individuals whereas aortic regurgitation was not. Table 2 shows the results reported by others: the frequency of pulmonary regurgitation ranged from 5%[15] to 96%,[4] that of tricuspid regurgitation from 17%[15] to 100%[8], and that of mitral regurgitation from 10% [3] to 100%.[8] The reported frequency of aortic regurgitation ranged from 0%,[3 5 9] to 75%.[8] Most groups found that aortic regurgitation was rare. These discrepancies may be related to several factors including the study group and the mean age of those studied (22[10] to 66[7]). We studied a young group and there was no problem with echogenicity. Also we used the CFM 700 Vingmed and all three possible modes. It has been suggested that colour flow mapping has the highest sensitivity.[11 12] The Doppler adjustments, the experience of the examiner, and the time spent in collecting the data will also affect the results. Uniform diagnostic criteria were not used in all the studies. For example, use of pulsed Doppler echocardiography alone may lead to false diagnosis of valve regurgitation.[4] We agree with Sahn and Maciel's suggestion that velocity criteria are very important because if the velocity recorded is similar to that expected for the pressure gradient between the chambers predicted by the Bernoulli equation (velocity about 1 m/s for

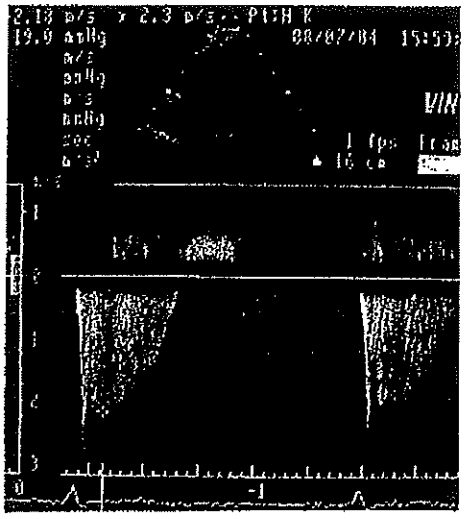


Figure 4 Continuous Doppler echocardiogram from the same subject as in fig 3.

Figure 6 Continuous Doppler echocardiogram from the same subject as in fig 5.

Table 1 Individual results for detection of right-sided regurgitation and mitral regurgitation by Doppler echocardiography

		Pulmonary regurgitation				Tricuspid regurgitation			Mitral regurgitation		
Case	Age and sex	PV (m/s)	EDV (m/s)	JA (cm²)	JL (cm)	PV (m/s)	JA (cm²)	JL (cm)	PV (m/s)	JA (cm²)	JL (cm)
1	29 F	0·52	0·36	2·7	2·6	1·11	2·2	1·7			
2	30 M	2·00	1·06	1·4	2·4	2·09	3·2	3·1	4·00	1·5	1·7
3	49 F	0·83	0·42	2·0	1·7	2·30	1·2	3·1	4·15	1·0	2·4
4	45 M	0·69	0·36	3·0	2·5	2·05	2·5	2·5			
5	23 F	0·67	0·21	3·0	2·0	2·34	4·1	3·8	4·70	3·8	2·7
6	27 M	1·20	0·81	0·4	0·8	2·18	1·5	3·1			
7	43 F	1·54	0·99	1·0	1·5	2·12	2·2	2·0			
8	26 M	1·51	0·72	0·4	0·8	2·06	3·1	2·1			
9	30 M	0·76	0·42	0·4	0·8	2·08	4·3	2·3	3·30	3·2	2·4
10	24 M	1·30	0·65	0·6	1·4	2·30	1·5	2·4	3·45	0·8	1·9
11	36 M	1·34	0·59	1·1	1·3	2·37	2·8	2·3			
12	22 M	1·21	0·75	2·0	2·7	2·46	1·2	1·1	3·92	2·0	2·3
13	37 M	1·75	0·95	0·5	1·6	2·14	1·2	2·5			
14	24 M	1·23	0·50	0·6	1·1	2·26	1·9	1·8			
15	26 F	1·06	0·83	0·4	1·2	1·86	1·7	1·8	3·52	0·8	1·0
16	22 M	1·56	0·91	0·6	1·4	1·93	2·9	2·3			
17	25 M	1·39	0·62	0·6	0·7	2·29	0·8	2·5			
18	22 M	1·36	0·62	0·3	0·8	1·87	1·4	1·7			
19	40 F	1·43	0·67	0·7	0·2	1·89	1·2	0·7	3·67	1·8	1·3
20	21 M	1·10	0·75	1·4	0·6	1·91	1·3	0·5	3·71	1·5	0·6
21	25 M	1·97	1·01	0·3	0·6	2·39	0·8	1·7	3·86	1·1	1·8
22	25 F	1·48	0·87	1·1	0·9	1·98	0·7	1·5	4·42	1·4	0·6
23	32 M	1·33	0·50	0·5	1·0	2·44	0·3	1·1			
24	23 M	1·61	0·42	0·3	0·8	2·14	1·3	1·8	3·28	0·5	0·9
25	33 M	1·86	0·97	0·9	0·5	2·22	1·0	1·0			
26	21 M	1·64	1·06	0·5	1·0	2·07	0·3	0·9	4·86	0·8	1·4
27	36 M	1·68	0·99	0·7	1·3	2·14	4·2	3·2	4·67	1·8	2·8
28	29 M	1·59	1·12	0·7	1·3	2·22	0·5	0·7	3·43	1·3	0·6
29	27 M	1·12	0·87	0·6	0·3	2·21	1·4	0·6	3·88	1·3	0·7
30	31 M	1·36	1·00	1·4	1·0	2·15	1·4	1·0	3·64	1·2	1·6
31	29 M	1·84	0·73	0·5	1·0	2·61	0·8	0·4			
32	32 M	1·45	0·41	1·5	1·1	2·11	1·2	1·2	3·64	1·6	1·6
Mean	29·4	1·36	0·72	1·0	1·22	2·13	1·75	1·83	3·89	1·52	1·57
(SD)	(7·9)	(0·38)	(0·25)	(0·78)	(0·65)	(0·26)	(1·11)	(0·89)	(0·49)	(0·83)	(0·74)

EDV, end diastolic velocity; JA, jet area; JL, jet length; PV, peak velocity.

regurgitant jet area with a joystick and to calculate the area by computerised planimetry. The jet length was also measured.

All values are given as mean (SD).

Results

Table 1 summarises the results in individual patients.

PULMONARY VALVE

Pulmonary regurgitation (figs 1 and 2) was present in all subjects. In 50% of the subjects, a regurgitant pandiastolic flow was recorded, while in the rest no regurgitation was recorded during early diastole. All the regurgitant flows were detected with the three Doppler modes. The velocities ranged from 0·5 to 2 m/s in early diastole and from 0·2 to 1·1 m/s in later diastole. Generally the intensity of the signal was weak and the A wave was clearly visible.

TRICUSPID VALVE

Tricuspid regurgitation (figs 3 and 4) was detected in all subjects by all three Doppler modes. In all subjects, the regurgitant flow was pansystolic. The peak velocity recorded by continuous wave Doppler ultrasound ranged from 1·1 to 2·6 m/s. The mean gradient between the right ventricle and the right atrium estimated by the simplified Bernoulli equation was 18·4 (4) mmHg. Tricuspid regurgitation was not constant and generally was recorded only during inspiration.

MITRAL VALVE

Mitral regurgitation (figs 5 and 6) as defined in the methods was detected in 18 subjects by all three Doppler modes. The Doppler signal was pansystolic in 14 subjects and recorded only on early systole in the other four. In 13 other

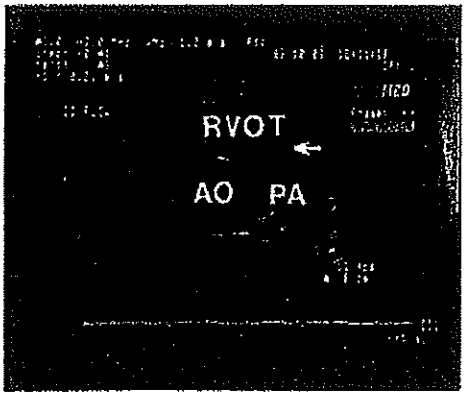


Figure 1 Parasternal short axis view showing red signal in the right ventricular outflow tract during diastole which is indicative of pulmonary regurgitation. AO, aorta; RVOT, right ventricular outflow tract; PA, pulmonary artery.

Figure 2 Continuous Doppler echocardiogram from the same subject as in fig 1.

Doppler echocardiographic evaluation of valve regurgitation in healthy volunteers

Yannick Jobic, Michel Slama, Christophe Tribouilloy, Lan Lan Cheong Wah, Dominique Choquet, Jacques Boschat, Philippe Penther, Jean-Philippe Lesbre

Simmons & Simmons Pièce N° 7 J 031 Avocats à la Cour

Abstract

***Objective*—To study the prevalence and the characteristics of physiological valve regurgitation.**

***Design*—Pulsed wave Doppler echocardiography, continuous wave Doppler echocardiography and Doppler colour flow mapping were performed prospectively in healthy volunteers.**

***Setting*—Echocardiography laboratory in a city hospital.**

***Patients*—32 consecutive healthy volunteers (age 21–49 years, mean age 29·4).**

***Main outcome measures*—Identification of regurgitation with colour Doppler flow mapping and measurement of the jet area, jet length, and maximal velocity of the regurgitation.**

***Results*—Regurgitation was recorded at the pulmonary (100%), tricuspid (100%), mitral (56%), and aortic valves (6%). The velocity of pulmonary and tricuspid regurgitation was similar to that predicted from the pressure gradient calculated from the Bernoulli equation. The jet area and jet length were generally small.**

***Conclusion*—Trivial regurgitation from the pulmonary, tricuspid, and mitral valves is common in healthy people. It is important to take such regurgitation into account when valve disease is diagnosed.**

(*Br Heart J* 1993;69:109–113)

Department of Cardiology, South Hospital of Amiens, France
Y Jobic
M Slama
C Tribouilloy
D Choquet
J P Lesbre

Department of Cardiology, Morvan Hospital, Brest, France
L Lan Cheong Wah
J Boschat
P Penther

Correspondence to: Dr Yannick Jobic, Morvan Hospital, 5, Avenue Foch - 29200 Brest, France.

Accepted for publication 12 May 1992.

Doppler echocardiography is specific and sensitive for the diagnosis of valve regurgitation and is as effective as cineangiography.[1] Because it is non-invasive this technique can be used to study healthy people. Several recent studies[2–4] have reported variable prevalence of valve regurgitation in subjects without evidence of cardiac disease. For all these studies only one or two Doppler modes were used.[5 6] We used pulsed wave, continuous wave, and colour Doppler echocardiography to determine the prevalence and the characteristics of cardiac valve regurgitation in healthy volunteers.

Patients and methods

STUDY POPULATION

Twenty five healthy men and seven healthy women aged 21–49 (mean (SD) 29·4 (7·9)) from the medical and paramedical staff and patients without heart disease agreed to be studied. Each had a "healthy heart" according to a clinical examination, electrocardiogram, chest *x* ray, and cross sectional echocardiography. The first 32 subjects examined were normal: none was subsequently excluded.

DOPPLER TECHNIQUE

We used a commercial system (Vingmed CFM 700) with a 3 MHz transducer to provide simultaneous cross sectional echography, spectral analysis, and colour Doppler imaging. Spectral analysis with pulsed wave Doppler was obtained for a 7 mm sample volume. A wall filter was used for pulsed and continuous wave Doppler, with the lowest cut off frequencies when low velocities were read and with the highest when high velocities were read. Frequency analysis of the Doppler signal was carried out by a real time chirp Z transformer and full spectral analysis was performed at 100 mm/s. For colour Doppler imaging, the wall filter was set at 0·21 m/s, radial resolution was maximal, the frame rate used was 12–14 frames/sec, and the cineloop was used for systematic retrospective analysis.

Examination was undertaken with subjects supine or in the left lateral decubitus position. Each valve was evaluated by colour flow mapping and by pulsed and continuous wave Doppler echocardiography. We used the parasternal long axis, parasternal short axis, apical long axis, and apical four chamber views to image the mitral and aortic valves and the high left parasternal short axis view for the pulmonary valve.

For the tricuspid valve we recorded traces in the right ventricular inflow view and parasternal and apical four chamber views.

If the flow signal in colour Doppler flow mapping showed reversed flow away from the valve when the valve was closed regurgitation was said to be present. Signals of very short duration detected only at the time of valve closure were not regarded as true regurgitation. Studies with pulsed and continuous wave Doppler ultrasound were then performed to confirm the presence of regurgitation and to measure the maximal velocity of the jet.

If evidence of regurgitation was found, the last 56 colour images recorded with cineloop were studied immediately and the view showing the largest regurgitation was chosen. We used software programme incorporated into the equipment to trace the outline of the

11. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, et al: Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:952–959.
12. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic methods. *Circulation* 1978;58:1072–1083.
13. Devereux RB, Roman MJ, Paranica MJOGM, et al: Relations of Doppler stroke volume and its components to left ventricular stroke volume in normotensive and hypertensive American Indians: The Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 1997;10:619–628.
14. Cox D, Snell E: *The Analysis of Binary Data*. London, Chapman and Hall, 1989: pp.208–209.
15. Reid C, Gardin J, Yunis C, et al: Prevalence and clinical correlates of aortic and mitral regurgitation in a young adult population [abstract]. *Circulation* 1994;90:I–282.
16. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al: Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framington Study). *Am J Cardiol* 1999;83:897–902.
17. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, et al: Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: A comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr* 1990;2:54–63.
18. Waller BF, Kishel JC, Roberts WC: Severe aortic regurgitation from systemic hypertension. *Chest* 1982;82:365–368.
19. Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, et al: Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension* 1996;28:47–52.
20. Eren N, Erzengin F, Mercanoglu F, et al: Echocardiography in the hypertensive heart: A new grading system to define the severity of the structural and functional changes. *J Cardiovasc Diag Proc* 1997;14:23–31.
21. Lonati L, Cuspidi C, Sampieri L, et al: Prevalence of physiological valvular regurgitation in hypertensive patients: Echocardiographic and color Doppler study. *Cardiology* 1992;81:365–370.
22. Vigna C, Russo A, Salvatori MP, et al: Color and pulsed-wave Doppler study of aortic regurgitation in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:928–929.
23. Shively BK, Roldan CA, Gill EA, et al: Prevalence and determinants of valvulopathy in patients treated with dexfenfluramine. *Circulation* 1999;100:2161–2167.
24. Roldan CA, Gill EA, Shively BK: Prevalence and diagnostic value of precordial murmurs for valvular regurgitation in obese patients treated with dexfenfluramine. *Am J Cardiol* 2000;86:535–539.
25. Weir EK, Reeves JT: *Pulmonary Vascular Physiology and Pathophysiology*. New York, Marcel Dekker, Inc., 1989.
26. Altman PL, Dittmer DS: *Respiration and Circulation*. Bethesda, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1971.
27. Harris P, Heath D: *The Human Pulmonary Circulation: Its Form and Function in Health and Disease*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1986.
28. Choong CY, Abascall VM, Weyman J, et al: Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1989;117:636–642.

overall prevalence of AR was low, with most regurgitation being mild. This finding agrees with a recent report by Roldan et al.[24]

Pulmonary Artery Pressure and Other Echocardiography Findings

There was no significant association between pulmonary artery systolic pressure and the prevalence of AR. Of interest, in this cohort, the mean (± SD) pulmonary artery systolic pressure was 29 ± 8.0 mmHg, with 21.8% demonstrating a pulmonary artery systolic pressure ≥ 35 mmHg, generally higher than previously reported in a nonobese cohort.[25–27]

Echo-Doppler variables shown to be associated with AR independent of age included LV internal dimensions, tricuspid and mitral regurgitation. The former association is not particularly surprising since clinically significant AR is known to be associated with increased LV internal dimensions.

Study Limitations

A limitation of the current study is that it was comprised of a predominantly obese, relatively white female population, which precludes generalizing the data to the entire population. However, the findings can be applied to approximately one-third of the currently obese population in the United States. Furthermore, the Framingham Study demonstrated the lack of a relationship between BMI and the prevalence of AR in the general population. In any case, the purpose of this study was specifically to investigate the correlates of AR in an obese cohort because of a reportedly higher prevalence of AR in this group than in some previous studies not focusing on obese subjects.[9,28] A second study limitation is that the Hewlett-Packard Sonos 2000 or 2500 echo instruments used at the time of the study were not capable of as high quality two-dimensional or spectral and color Doppler images as are current generation instruments. Finally, TR jet measurements were possible in only 22.2% of cases with TR. Although this rate is low, it is consistent with a recently published study in predominantly healthy obese subjects that reported measurable TR jets in 17.3% of subjects studied.[5]

In summary, Doppler echo evaluation of a large, predominantly obese, but otherwise healthy population of nonanorexigen-treated adults revealed that AR, predominantly mild, was more prevalent (4.1%) than in some previous reports in predominantly nonobese subjects. Furthermore, AR was highly correlated with increased age, presence of a history of hypertension, LV internal diastolic and systolic dimensions, tricuspid and mitral regurgitation; however, AR was not found to be correlated with gender or obesity in this predominantly obese cohort.

Acknowledgments: We would like to thank Maria L. Mattern, R.N., and Jan M. Kitzen, Ph.D., for their assistance in the preparation of this manuscript, and Harvey Kushner, Ph.D., for his assistance in providing statistical support during the data analysis and manuscript preparation. This work was sponsored by a research grant from Wyeth-Ayerst Research, Division of Wyeth Laboratories, Philadelphia, Pennsylvania.

References

1. NIH: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults [Executive summary]: NHLBI, 1998.
2. Khan MA, Herzog CA, St Peter JV, et al: The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. *N Engl J Med* 1998;339:713–718.
3. Weissman NJ, Tighe JF, Gottdiener J, et al: Prevalence of valvular regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;37:2088–2095.
4. Weissman NJ, Panza JA, Tighe JF, et al: Natural history of valvular regurgitation one year after discontinuation of dexfenfluramine. *Ann Intern Med* 2001;134:267–273.
5. Jollis J, Landolfo C, Kisslo J, et al: Fenfluramine and phentermine and cardiovascular findings: The effect of treatment duration on prevalence of valvular abnormalities. *Circulation* 2000;101:2071–2077.
6. Gardin J, Constantine G, Davis KD, et al: Clinical characteristics associated with aortic valvular regurgitation in a predominantly obese adult population [abstract]. *J Am Soc Echocardiogr* 199;12:355.
7. Gardin J, Schumacher D, Constantine G, et al: Valvular abnormalities and cardiovascular status in patient following exposure to dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *J Am Med Assoc* 2000;283:1703–1709.
8. Weissman N, Tighe J, Gottdiener J, et al: An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine or placebo. Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:725–732.
9. Lebowitz NE, Bella JN, Roman MJ, et al: Prevalence and correlates of aortic regurgitation in American Indians: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:461–467.
10. Gardin JM, Wong ND, Bommer W, et al: Echocardiographic design of a multi-center investigation of free-living elderly subjects: The Cardiovascular Health Study. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:63–72.

TABLE V
Bivariate Correlates of Aortic Regurgitation

	Pearson r	P-Value	Pearson r Partial (Partials Out Age)	P-Value	N
Age	0.19	0.001	—	—	536
BMI	0.002	0.95	−0.004	0.92	536
PASP	0.025	0.78	−0.002	0.98	119
Left atrial size	0.04	0.34	0.01	0.79	525
LVID (diastolic)	0.12	0.01	0.10	0.04	364
LVID (systolic)	0.11	0.03	0.12	0.01	364
LV posterior wall thickness					
Diastolic	0.04	0.40	−0.01	0.80	364
Systolic	0.05	0.30	0.01	0.71	364
Left ventricular septum					
Diastole	0.005	0.91	−0.03	0.48	364
Systole	0.02	0.68	−0.02	0.67	364
Stroke volume	0.11	0.04	0.08	0.13	364
Peak E-wave velocity	−0.01	0.73	0.01	0.66	498
Peak A-wave velocity	0.16	< 0.001	0.07	0.07	497
Peak E/A ratio	−0.12	0.004	−0.03	0.46	497
Early diastolic deceleration time	0.006	0.88	−0.01	0.75	498
Aortic root	0.05	0.19	0.01	0.80	531
LV% fractional shortening	−0.03	0.52	−0.06	0.19	364
Systolic blood pressure	0.14	0.001	0.07	0.07	534
Diastolic blood pressure	0.06	0.15	0.04	0.34	534
LV mass (derived)	0.08	0.10	0.03	0.46	364
Mitral regurgitation grade	0.23	0.001	0.21	< 0.001	535
Tricuspid regurgitation	0.15	< 0.001	0.14	< 0.001	506
Pulmonic regurgitation	0.04	0.26	0.07	0.08	505

BMI = body mass index; PASP = pulmonary artery systolic pressure; LV = left ventricular; LVID = left ventricular internal dimensions; N = number of subjects in whom comparisons were made.

respectively, $P < 0.001$). However, unlike the current study and CARDIA, the Framingham study demonstrated that male gender was a determinant of AR (odds ratio = 1.6).

Hypertension

In the current study, prevalence of AR ≥ mild was directly related, in bivariate analyses, to a history of hypertension, but not to the presence of high BP at the time of the echocardiogram. A history of hypertension also remained significantly related to the prevalence of AR in logistic regression analyses (2.90; 95% CI = 1.06–7.98). The reason for this difference in association of BP variables to AR may be that a history of hypertension is a better measure of long-term hypertension than is a single elevated BP measurement. Furthermore, there was relatively low power to detect an association of hypertension on physical examination and prevalence of AR in the current study. Previous studies have suggested that the prevalence of AR in subjects with hypertension may be related to the duration and severity of hypertension.[18]

Hypertension has been shown to be associated with enlargement of aortic root size, a condition that may result in, or may be due to the AR.[19] This finding is consistent with previous reports demonstrating a relationship of hypertension to AR.[20–23] Interestingly, the current study demonstrated that aortic root size was correlated with hypertension and hypertension was correlated with AR, but aortic root size was not correlated with AR, perhaps because of the generally mild severity of AR.

History of Heart Murmur

The presence of a history of a heart murmur in the current study was not significantly related to the prevalence of AR. This finding is not particularly surprising since the *history of heart murmur* variable did not differentiate a systolic from a diastolic murmur. Moreover, the

TABLE IV
Relationship of Aortic Regurgitation to Various Demographic and Independent Variables: Logistic Regression

Independent Variables	Adjusted Odds Ratio*	95% CI	P-Value
Age (Per year)	1.05	1.01–1.09	0.02
History of hypertension (Yes/no)	2.90	1.06–7.98	0.04
BMI (Per kg/m^2)	0.98	0.91–1.05	0.57
History of heart murmur (Yes/no)	1.39	0.44–4.39	0.58
Gender (Female/males)	2.21	0.71–6.88	0.17

Based on data from 536 subjects with evaluable echocardiograms for AR.
CI = confidence interval.
Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test P = 0.59; R^2 = 11%.
*Odds ratio adjusted for all independent variables in the model.

ratio, systemic systolic blood pressure, and mitral and TR grades. When the partial correlations were computed, independent of age, only four variables in the table remained significantly associated with AR—i.e., LV internal dimensions in diastole and systole, and mitral and TR.

Peak tricuspid jet velocity could be measured, and pulmonary artery systolic pressure derived, in 119 of 536 subjects (22.2%). In these 119 subjects, the mean pulmonary artery systolic pressure was 29.3 ± 8.0 mmHg; 21% of these subjects had a pulmonary artery systolic pressure ≥ 35 mmHg, and 7.6% had a pulmonary systolic pressure ≥ 40 mmHg. There was no correlation of pulmonary artery systolic pressure with AR presence or grade.

Discussion

Obesity

The present study has provided additional echo information about the relationship of cardiovascular risk factors to AR in a predominantly (95%) obese population. Of interest, obesity did not appear to be a risk factor for AR. Specifically, BMI was not significantly associated with the presence of *AR > mild* in the logistic regression model after adjusting for age and history of hypertension. However, this study was not designed to include subjects with the wider range of weights necessary to examine a possible relationship of body weight to AR prevalence. Nonetheless, our findings are supported by Lebowitz et al., who demonstrated a negative association between AR and obesity in a large population of normal body weight (29.0%), overweight (17.0%), and obese (53.0%) subjects.[9] In addition, the CARDIA study[15] demonstrated an inverse relationship of body weight to AR. However, the Framingham Study[16] demonstrated no significant relationship of BMI to AR.

Age and Gender

In the current study, the overall prevalence of AR > mild by color Doppler echo increased with increasing age tertile. In contrast, there was no significant difference in overall prevalence of AR as a function of gender. In the CARDIA study, a large National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored, population-based study of coronary artery risk development in (black and white) young adults, aged 23–35 years, the prevalence of > mild AR grade by color Doppler echo was reported as 52 of 4,352 subjects, or 1.2%. Of the 1.2%, 79% also exhibited mild mitral regurgitation.[15] When the prevalence of AR in a subgroup consisting of 23–35 year olds (n = 79) was analyzed in the present study, there were 0/79 (0%) cases with AR, which is less than the prevalence in CARDIA. However, the prevalence of AR in the CARDIA population was less than the prevalence of AR in the entire population of the current study (22/536, 4.1%), possibly because of the older age of participants in the current study (range = 18–80 years).

The association of age with the prevalence of AR has been previously reported. In a study of American Indians, Lebowitz et al.[9] reported that the prevalence of mild AR increased stepwise from 4.5% in subjects <50 years of age to 16.4% in those 70–79 years of age. For moderate to severe AR, there was a corresponding increase from 1.6% to 4.5%. In the Lebowitz study, 53% of subjects were obese and 17% overweight. Klein et al.[17] have also demonstrated, in 118 healthy volunteers aged 21–82 years, age-related increases in the prevalence of valvular regurgitation. As in the current study, a recent report from the Framingham Heart Study[16] demonstrated an increase in the prevalence of AR (> trace severity) with advancing age (0% in 26–39 year old males and females versus 14.4% and 16.9% in 70–83 year old men and women,

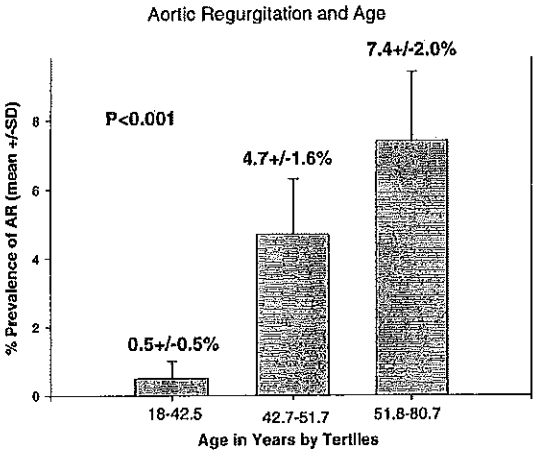


Figure 1. *Prevalence of aortic regurgitation by age tertile.*

3.6%, P = 0.03). Subjects with a history of hypertension, by chart review or subject interview, were more likely to have AR (P = 0.001, Table II). Specifically, 8.1% of subjects with a history of hypertension, compared to only 2.0% of those without a history of hypertension, had ≥ mild AR (odds ratio for AR = 3.8). However, when this relationship was assessed using the prevalence of high BP on a single physical examination, there was no significant difference in the prevalence of AR between patients with a high BP measurement (6.5%) versus those with normal BP (3.6%, P = 0.24). However, the power to detect a difference was low (20%) due to the low prevalence of AR and the small number (n = 6) with high BP on physical examination.

TABLE II
Aortic Regurgitation and Hypertension

	AR Prevalence*	P-Value†
History of Hypertension (N/%)		0.001
Absent	7/351 (2.0%)	
Present	15/185 (8.1%)	
Hypertension on Physical Exam‡ (N/%)		0.24
Absent	16/443 (3.6%)	
Present	6/93 (6.5%)	

*Mild or greater AR.
†Fisher's exact test.
‡Defined as the presence of systolic BP > 140 or diastolic BP > 90 mmHg at the time of the physical examination.
N = number.

TABLE III
Hypertension and Aortic Root Dimension

	Aortic Root Dimension (cm ± SD)	P-Value#†
History of Hypertension		<0.001#
Absent	2.90 ± 0.37	0.04†
Present	3.03 ± 0.44	
Hypertension by Physical Exam‡		<0.001#
Absent	2.91 ± 0.38	0.002†
Present	3.09 ± 0.47	

#One-way analysis of variance.
†Analysis of covariance adjusting for age.
‡Defined as the presence of systolic BP > 140 mmHg or diastolic BP > 90 mmHg at the time of physical examination.

In a bivariate analysis, subjects with ≥ mild AR had a significantly lower BMI than subjects without AR (33.1 ± 6.2 vs 35.1 ± 7.5, P = 0.003). However, there was no association between obesity grade and either ≥ mild AR (P = 0.69), or AR by grade (P = 0.70).

Subjects with a history of heart murmur exhibited a higher prevalence of AR (6.2%) compared to those without a history of heart murmur (3.8%); however, this difference was not significant (P = 0.33). Of interest, when subjects who had ≥ mild AR were compared to those with less than mild AR, there was no significant difference in the aortic root dimension measured by echo (2.94 ± 0.34 cm vs 2.96 ± 0.45 cm; P = 0.81). Subjects with hypertension by history, or on physical examination, had significantly larger aortic root dimensions (see Table III), both before and after adjusting for age.

The results of the logistic regression analysis, with the independent variable being AR ≥ mild, are presented in Table IV. Age and history of hypertension were both significant independent predictors of the presence of AR (P = 0.02 and 0.04, respectively). The adjusted odds ratio for each year of *age* was 1.05 (95% CI = 1.01–1.09), and for *history of hypertension* (presence vs absence) was 2.90 (95% CI = 1.06–7.98). As noted in the table, BMI, gender, and history of heart murmur were not independently predictive of the presence of AR.

Pearson correlations of AR grade with echo-Doppler measurements of cardiac function and size are summarized in Table V. There were seven significant correlations with AR grade, including LV internal dimensions (diastole and systole), peak A-wave velocity, peak E/A-wave

the LV diastolic dimension (cubed). A second, independent, blinded reading of an echocardiogram was performed when any abnormal findings among 10 criteria were detected on the initial reading.[7] Consensus readings were performed to arbitrate reader disagreement of at least one grade. Data from the first reading were used in the final analysis except where a consensus reading was performed. Kappa coefficients and percent exact agreement for AR were calculated from all echocardiograms reread in the larger clinical study.[7] Interreader Kappa and percent exact agreement (N = 367) for AR were 0.68 and 85%, respectively; intrareader Kappa and percent exact agreement (N = 53) for AR were 0.84 and 94%, respectively.

Statistical Analysis

The primary echo endpoint considered in this report was the prevalence of AR graded ≥mild. Pearson correlations and partial correlations (partialing out the effects of age) of AR with measures of cardiac function and structure were also computed. Multivariate logistic regression models were constructed to determine whether there were statistically significant independent predictors of AR among these predominantly obese subjects. Independent variables tested in the models included demographic variables (e.g., gender, BMI, age, race, and geographic location), selective serotonin reuptake inhibitor use, angiotensin converting enzyme inhibitor use, use of antihypertensive medications and diuretics, and comorbid factors (diabetes, thyroid disease, previous myocardial infarction, heart murmur, and hypertension). The association with AR also was tested using Fisher's exact test for categorical variables and Armitage's test for linear trends in proportions (AR ≥mild vs AR ≤ mild) for age tertiles and the National Institutes of Health obesity standards.[1] The resultant models were evaluated using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test and the generalized r^2 (variance) was calculated for categorical models.[14]

Results

Table I describes demographic and anthropometric characteristics of the group (n = 539 subjects). As shown, 74% of the subjects were women; and the mean (± SD) age of the cohort was 47 ± 11.6 years. The mean (± SD) weight and BMI were 97.3 ± 21.5 kg and 34.6 + 7.0 kg/m^2, respectively. Using the National Institute of Health standards, this group was categorized as 76% obese (BMI > 30.0 kg/m^2), 19% overweight (25.0–29.9 kg/m^2), and 5% that did not exceed the normal expected body mass.

TABLE I
Demographic and Anthropometric Characteristics

Characteristics (N = 539)		Range
Age (Years)		
Mean ± SD	47.0 ± 11.6	18–80
Gender (N/%) female	398 (73.8%)	
Race (N/%) white	472 (87.6%)	
Weight (kg) mean ± SD	97.5 ± 21.5	49–187
Body Mass Index (kg/m^2)		
Mean ± SD	34.6 ± 7.0	19–60
World Health Organization Standards		
% overweight – BMI 25.0–29.9 kg/m^2	19%	
% obesity class I – BMI 30.0–34.9 kg/m^2	32%	
% obesity class II – BMI 35.0–39.9 kg/m^2	23%	
% obesity class III – BMI > 40.0 kg/m^2	21%	
Medical History (N/%)		
Hypertension (N/%)	188 (34.9%)	
Diabetes (N/%)	79 (14.7%)	
Hyperlipidemia (N/%)	32 (5.9%)	
Heart murmur, (N/%)	65 (12.1%)	

N = number.

The overall prevalence of AR ≥ mild in this obese group was 4.1% (22/536).[7] Of these subjects, 3.5% (19 subjects) had mild AR, 0.4% (2 subjects) had moderate AR, and 0.2% (1 subject) had severe AR. When AR was examined as a function of age, there was a significant positive relationship ($P < 0.001$, see Fig. 1). Specifically, the prevalence of AR was 7.4 ± 2.0% in the highest age tertile, 4.7 ± 1.6% in the mid tertile, and 0.5 ± 0.5% in the lowest tertile, representing an odds ratio of 15.2 for AR in the highest versus lowest tertile. In addition, there was a significant difference ($P = 0.001$) in mean grade for AR among age tertiles. There was no significant difference in prevalence of AR between women (4.5%) and men (2.9%, $P = 0.47$). However, since only 26.0% of the population was male, there was insufficient power to detect a gender difference. The prevalence of ≥ mild AR was higher in individuals with thickened aortic valve cusps versus those with normal cusps (13.3% vs

risk factors, and histories; and (2) the predictors of AR in a multivariate model.

Methods

General

Data presented in the current report were derived from the control arm of a reader-blinded, controlled, parallel multicenter study.[7] Retrospective chart review and subject self-reports were used to assess heart murmur and hypertension histories. The study was conducted according to a prospectively designed clinical protocol and was in full compliance with all federal, state, and local regulations pertaining to human research and with Good Clinical Practice Guidelines. All study centers had prior approval from an appropriate institutional review board, and written informed consent was obtained from each subject prior to study entry.

Population

Adult subjects (n = 582) were recruited from 23 sites specializing in the treatment of obesity. Of these 582 subjects, 539 met inclusion and exclusion criteria and had an evaluable echocardiogram. Subjects were men and women, 18 years of age or older, who had not been treated with prescriptions anorexigens, or reported use of over-the-counter anorexigens or serotonergic migraine headache medications, for 5 years prior to study entry. Patient interview and medical record review were used to determine eligibility for the study. No patient was excluded because of a previously abnormal cardiovascular examination or medical history; however, patients were excluded if they had a history of carcinoid tumor, carcinoid syndrome, ergot ingestion, or treatment with anorexigens.

Clinical and Echocardiographic Assessment

All study participants were evaluated at a single clinical visit consisting of a detailed medical history, using subject interview and chart review; a physical examination with emphasis on the cardiovascular system; and an echo evaluation. In the analyses which form the basis of this report, the following history and physical finding variables were considered: age, gender, weight, body mass index (BMI), and geographical location; history of hypertension or heart murmur; previous myocardial infarction, diabetes, or thyroid disease; medication use; and hypertension by physical examination—defined as a cuff systolic blood pressure (BP) > 140 mmHg or diastolic BP > 90 mmHg. The echocardiograms (two-dimensional, M-mode, color-flow, pulsed, and continuous wave Doppler) were performed locally, by trained sonographers blinded to all aspects of patient history, including anorexigen use. A specified echo imaging protocol[10] was utilized and echo equipment was standardized (Sonos 2000 or 2500 Imaging Systems, Hewlett-Packard, Andover, MA).

Tapes were interpreted independently by three board certified cardiologists at a central core laboratory (at the University of California, Irvine), who specialized in echo and were blinded to subject group and medical history. To maintain the blinding of readers, subject information on the echocardiograms was electronically masked prior to the tapes being sent to the core laboratory. As previously described,[7] AR was visually graded based on modified criteria developed by Perry et al.[11] as follows: *none* – no regurgitant color flow in any view; *trace* – regurgitant jet diameter in the parasternal (or apical) long-axis view ≤5% of the outflow tract diameter; *mild* – regurgitant jet diameter >5% and <25% of the outflow tract diameter; *moderate* – regurgitant jet diameter ≥25% and <47% of the outflow tract diameter; *moderately severe* – regurgitant jet diameter ≥47% and <65% of the outflow tract diameter; and *severe* – regurgitant jet diameter ≥65% of the outflow tract diameter, usually associated with diastolic flow reversal in the abdominal aorta.

In addition, aortic root dimension, left atrium, left ventricular (LV) internal dimensions (systolic and diastolic), stroke volume (derived), ventricular septal thickness (systolic and diastolic), LV fractional shortening, and mass (derived) were measured from two-dimensionally directed-M-mode recordings according to guidelines of the American Society of Echocardiography.[12] Peak E- and A-wave velocity and early deceleration time were measured using pulsed Doppler echo.[10] Peak tricuspid regurgitation (TR) jet velocity was measured using continuous wave Doppler. Pulmonary artery pressure was derived using the modified Bernoulli equation as follows: $\Delta P = 4V^2 + 10$ mmHg; where ΔP equals the pressure gradient across the tricuspid valve, V equals peak velocity (m/sec) in the TR jet, and 10 mmHg is the estimated value for the right atrial pressure. Stroke volume was derived[13] by subtracting the LV internal systolic dimension (cubed) from

Simmons & Simmons
Pièce
N° 6
J 031
Avocats à la Cour

© 2006, the Authors
Journal compilation © 2006, Blackwell Publishing, Inc.

Aortic Valvular Regurgitation: Prevalence and Clinical Characteristics in a Predominantly Obese Adult Population Not Taking Anorexigens

Julius M. Gardin, M.D., Ginger Constantine, M.D., Kelly Davis, M.D., Cyril Leung, M.D., and Cheryl L. Reid, M.D.

Division of Cardiology, Department of Medicine, University of California, Irvine, Orange, California

Background: We recently reported the prevalence of aortic regurgitation (AR) by Doppler echocardiography (echo) in obese subjects to be higher than in some previous reports. Objective: To describe the prevalence of AR in an obese population not taking anorexigens as a function of demographic characteristics, cardiovascular risk factors, and other potential predictors. Methods: In 539 adult subjects, cardiovascular status was evaluated by medical history, physical examination, and Doppler echocardiograms performed according to a standardized imaging protocol. Echocardiographic readers were blinded as to each subject's medical and medication histories. Associations of AR with demographic and comorbid factors were examined. Results: Subjects had a mean (± SD) body mass index (BMI) of 35 ± 7 kg/m^2, and were predominantly white (87.6%), females (74%), with a mean age of 47 ± 12 years. AR by Food and Drug Administration criteria (≥mild) was present in 4.1% of the subjects. Covariates significantly associated with AR were increasing age ($P < 0.001$), presence of a history of hypertension ($P = 0.001$), left ventricular (LV) internal dimensions ($P < 0.005$), and tricuspid and mitral regurgitation grade ($P < 0.001$). Conclusions: Clinical and Doppler echo evaluation of a large, predominantly obese, adult population revealed that AR was more prevalent than in some previous reports and was highly correlated with increased age, presence of a history of hypertension, LV internal dimensions, tricuspid and mitral regurgitation. (ECHOCARDIOGRAPHY, Volume 23, August 2006)

aortic valve regurgitation, obesity, echocardiography, hypertension

Obesity poses a major public health risk in the United States, with an estimated 97 million adults being overweight or obese.[1] The risk of morbidity is increased substantially in this population from such causes as hypertension, type II diabetes, coronary heart disease, and other causes. With the increased risk of mortality associated with obesity, and with one-third of the US population being overweight or obese, echocardiographic (echo) data relating to obesity are important to provide additional information regarding potential increased manifestations of clinical and subclinical cardiovascular disease.

Over the last several years, a number of studies have been published[2–8] with a goal of estimating the prevalence of aortic regurgitation (AR) in a predominantly obese population. Recently, three echo studies reported the prevalence of Food and Drug Administration (FDA)-defined AR (≥mild by color Doppler echo criteria) in predominantly female, Caucasian, obese subjects not on anorexigens as 3.6% to 4.1%, respectively.[5,7,8] The prevalence of AR in the untreated groups of all three studies was somewhat lower than recently reported in a study of obese, adult American Indians (9.2%).[9]

The purpose of the current report is to further characterize the variables that may be associated with the prevalence of AR in obese subjects. We present analyses on: (1) the prevalence of AR as a function of demographic and anthropometric characteristics, cardiovascular

Address for correspondence and reprint requests: Julius M. Gardin, M.D., St. John Guild Distinguished Chair, Chief, Division of Cardiology, St. John Hospital and Medical Center, 22201 Moross Road, PBII, Suite 470, Detroit, MI 48236. Fax: 313-343-3912; E-mail: julius.gardin@stjohn.org

This work was presented at the 10th Annual Scientific Sessions of the American Society of Echocardiography, Washington DC, June 13–15, 1999.

This study involved the evaluation of three echocardiograms that were obtained over a 10-month period. The comparison for change using the serial method and the side-by-side method could not use the same follow-up echocardiogram because we took advantage of an ongoing clinical trial that provided the assurance that the readers were blinded to any expectation of change or no change in valvular regurgitation (i.e., also blind to active treatment or placebo). It is unknown if true change did occur in any of these patients. However, the serial method compared studies acquired over a shorter period of time and reported more change than in the side-by-side method where studies were obtained 10 months apart. Thus, if a real change were to have taken place in any patient between the initial and three-month echocardiograms, it should have been observed between the initial and the 10-month echocardiograms. Since there was less change over the longer interval, the use of two different follow-up echocardiograms should not affect the conclusion of the study.

The improved specificity of the side-by-side method could come at the expense of decreased sensitivity to detect true change, although there is no data in this study to address that issue. It is also possible that change would have been reported less frequently in the serial method if the independent interpretations were performed with a quantitative assessment of regurgitation. Although this study did not perform quantitative echocardiographic interpretations, several other serial echocardiographic studies using quantitation have reported problems with regression to the mean and high test-retest variability (15,16).

Acknowledgments

The authors thank Jan Kitzen, PhD, for his assistance in the preparation of this manuscript. Dr. Julio A. Panza, whose work in this study, including the preparation of the manuscript, was completed in his private capacity.

Reprint requests and correspondence: Dr. Neil J. Weissman, Cardiovascular Research Institute, Suite 4B-1, Washington Hospital Center, 110 Irving Street, NW, Washington, DC 20010. E-mail: njw1@mhg.edu.

REFERENCES

1. Olive KE, Grossman ED. Mitral valve prolapse: comparison of diagnosis by physical examination and echocardiography. South Med J 1990;83:1266–9.
2. Cujec B, Welsh R, Aboguddah A, Reeder B. Comparison of Doppler echocardiography and cardiac catheterization in patients requiring valve surgery: search for a "gold standard." Can J Cardiol 1992;8:829–38.
3. Klein AL, Davison MB, Vonk G, Tajik AJ. Doppler echocardiographic assessment of aortic regurgitation: uses and limitations. Cleve Clin J Med 1992;59:359–68.
4. Monsuez JJ, Papon BJ, Hakim N, Schremmer B, Le Gall JR. Two-dimensional echocardiography improves diagnosis accuracy in the emergency department. Eur J Intern Med 1995;6:63–7.
5. Weissman N, Tighe J, Gottdiener J, Gwynne J. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine or placebo. N Engl J Med 1998;339:725–32.
6. Weissman NJ, Tighe JF, Gottdiener J, Gwynne JT. Prevalence of valvular regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. J Am Coll Cardiol 1999;37:2088–95.
7. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. Circulation 1987;75:175–83.
8. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. J Am Coll Cardiol 1987;9:952–9.
9. Weissman NJ, Panza JA, Tighe JF, Gwynne JT. Natural history of valvular regurgitation 1 year after discontinuation of dexfenfluramine therapy. Ann Intern Med 2001;134:267–73.
10. Salachcic J, Massie BM, Greenberg B, Thomas D, Cheitlin M, Bristow JD. Inter-test variability of echocardiographic and chest X-ray measurements: implications for decision making in patients with aortic regurgitation. J Am Coll Cardiol 1986;7:1310–7.
11. Good WF, Sumkin JH, Dash N, et al. Observer sensitivity to small differences: a multipoint rank-order experiment. Am J Roentgenol 1999;173:275–8.
12. Bonilla J, Stoner E, Grino P, Binkowitz B, Taylor A. Intra- and interobserver variability of MRI prostate volume measurements. Prostate 1997;31:98–102.
13. Feigenbaum H. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990;66:17H–22H.
14. Davis CE. The effect of regression to the mean in epidemiologic and clinical studies. Am J Epidemiol 1976;104:493–8.
15. Herpin D, Demange J. Effect of regression to the mean in serial echocardiographic measurements of left ventricular mass: quantification and clinical implications. Am J Hypertens 1994;7:824–8.
16. Gardin JM. How reliable are serial echocardiographic measurements in detecting regression in left ventricular hypertrophy and changes in function? (editorial). J Am Coll Cardiol 1999;34:1633–6.

JACC Vol. 37, No. 6, 2001
May 2001:1614–21

Table 4. Reader Agreement: Serial Versus Side-by-side Reads Percentage Exact Agreement and Kappa Coefficients*

	Inter-reader		Intra-reader	
AR	% Agreement	Kappa ± SE	% Agreement	Kappa ± SE
Initial serial	160/185 (84.6%)	0.76 ± 0.04	47/49 (95.9%)	0.83 ± 0.11
3-month serial	184/224 (82.1%)	0.67 ± 0.04	71/87 (81.6%)	0.64 ± −0.07
Side-by-side	158/223 (70.8%)	0.45 ± 0.05	54/62 (87.1%)	0.56 ± 0.13
MR	% Agreement	Kappa ± SE	% Agreement	Kappa ± SE
Initial serial	106/185 (57.3%)	0.39 ± 0.05	34/49 (69.4%)	0.46 ± 0.11
3-month serial	139/224 (62.0%)	0.46 ± 0.05	49/87 (56.3%)	0.37 ± 0.08
Side-by-side	141/223 (63.2%)	0.44 ± 0.05	50/62 (80.6%)	0.44 ± 0.12
TR	% Agreement	Kappa ± SE	% Agreement	Kappa ± SE
Initial serial	115/185 (62.2%)	0.35 ± 0.06	39/49 (79.6%)	0.59 ± 0.12
3-month serial	142/224 (63.4%)	0.41 ± 0.05	56/87 (64.4%)	0.38 ± 0.08
Side-by-side	156/223 (70.0%)	0.31 ± 0.06	56/62 (90.3%)	0.37 ± 0.20

*Includes not evaluable and not comparable as a category in all comparisons.
AR = aortic regurgitation; MR = mitral regurgitation; TR = tricuspid regurgitation.

Implications for clinical practice. It is common practice in radiology to interpret individual patient studies side-by-side. However, echocardiograms are often interpreted independently of prior studies. This may be due to practical limitations of not having the initial echocardiogram readily available for comparison. As a concession, many will compare the interpretation of the current echocardiogram to the report of the prior echocardiogram. The data from this study suggest that comparisons between two echocardiograms for change in valvular regurgitation should be performed with the echocardiograms displayed side-by-side. If such a practice is adopted, the likelihood of reporting a change in regurgitation, when none truly exist, will be reduced. While side-by-side interpretation may be cumbersome and time-consuming with videotape storage, it should be commonplace and easy with digital display (13).

Implications for clinical research. Most clinical trials that use echocardiography to assess change in cardiovascular structure or function use the serial method of interpretation (10). There may be several reasons why serial reads are more common in clinical trials than side-by-side reads. Often there is a need to report the results of the initial echocardiogram before acquisition of the follow-up studies. In other cases, the results from the initial echocardiogram may prompt the collection of subsequent studies. Most commonly, the clinical trial is designed with serial, independent echocardiographic interpretations with the intent that independent interpretations would provide statistical independence and the minimization of bias. If the purpose of the clinical trial is to determine regurgitation grade and calculation of prevalence in one group versus another, then independent interpretation may be better. However, when the purpose of the trial is to determine if there is a change in regurgitation over time, then the side-by-side method is preferable. The side-by-side method will yield a higher number of interpretable echocardiographic pairs, a lower rate of false positive changes and elimination of regression to the mean.

Regression to the mean is a significant problem in epidemiologic and clinical studies, including clinical trials using echocardiography (14). Whether assessing regurgitation, left ventricular hypertrophy or left atrial size, it is more likely that independent serial reads will show a shift of the measurements to the mean value, regardless of whether true change in that value occurred (15). The data from this study demonstrated that, for a population with a low prevalence of regurgitation, there would be a high likelihood (up to 57%) of misclassification in regurgitation from "none" to "trace" using the serial method. Since the patients with no regurgitation on the initial interpretation can only increase and cannot decrease, there is an inherent potential bias in serial interpretations. This may result in an apparent increase in severity of regurgitation when none has actually occurred. The same would hold true for a population with a high proportion of severe regurgitation, which would have an inherent bias to show decrease when no true decrease occurred.

In the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, Gardin (16) found that variability in the measurements of left ventricular mass measured on the same studies five years apart was four times higher than measurements repeated on the same studies in temporal proximity. Therefore, the serial method is likely to degenerate in accuracy as the time interval between serial reads is increased. If true, the side-by-side method would become even more valuable with longer-term follow-up.

Study limitations. Since the goal of this study was to determine specificity of change in regurgitation, we purposely selected patients who were unlikely to have change during the study period. Because of the selection of patients without active cardiovascular disease, the preponderance of the cases in this study were categorized as none or trace/physiologic, and no cases were graded as "severe."

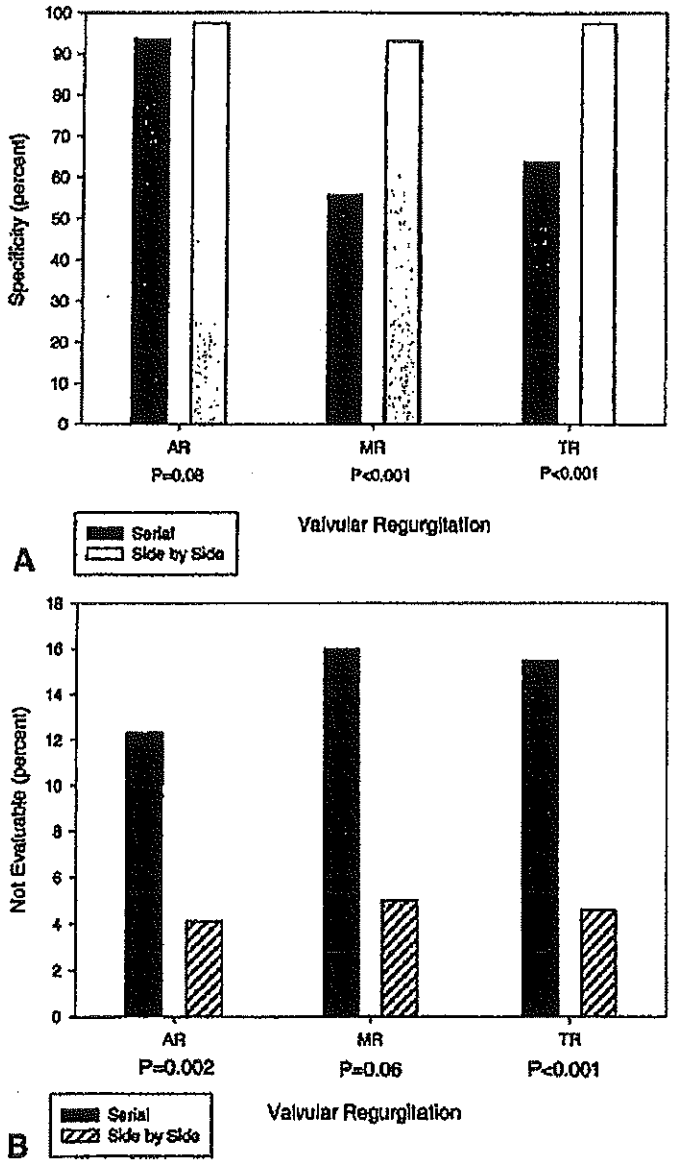


Figure 1. (A) Specificity in serial versus side-by-side reads (n = 219). There is significantly greater specificity for mitral regurgitation (MR) and tricuspid regurgitation (TR) using side-by-side reading method. (B) Data loss with serial versus side-by-side reads (n = 219). Data loss is defined as valves, which were classified as nonevaluable or noncomparable. There is significantly less data loss in side-by-side reads versus serial reads for aortic regurgitation (AR), TR and nearly significant for MR.

sary. While there are measures of valvular regurgitation that may be used as a gold standard, they are impractical for a large-scale, multicenter clinical trial. Variability measures are also assessments of a diagnostic test. The standard measures of variability are intra- and inter-reader agreement. Unfortunately, simply looking at the percent exact agreement and kappa values for serial reads and comparing them with the percent exact agreement kappa values for the side-by-side reads is flawed. The intra- and inter-reader agreement in the serial reads is an assessment of the reproducibility of reading a single echocardiogram for degree of regurgitation, while the intra- and inter-reader agreement for the side-by-side method is an assessment of the reproducibility of determining change. Therefore, unfortunately, it is not useful to compare percent exact agreement and kappa values for these two methods. Thus, specificity is both a practical and clinically important evaluation of a diagnostic test's ability to determine change over time.

JACC Vol. 37, No. 6, 2001
May 2001:1614–21

Table 3. Side-By-Side Reads (n = 219)

	Aortic Regurgitation Initial Reading					
	None	Trace	Mild	Moderate	NE	Totals
Increase +1	1	2	0	0	0	3
No change	170	15	4	1	15	205
Decrease −1	0	1	1	0	0	2
NE/NC	7	0	0	0	2	9
Totals	178	18	5	1	17	219

	Mitral Regurgitation Initial Reading					
	None	Trace	Mild	Moderate	NE	Totals
Increase +2	1	0	0	0	0	1
Increase +1	2	4	0	0	0	6
No change	91	83	7	0	13	194
Decrease −1	0	1	2	2	0	5
Decrease −2	0	1	0	1	0	2
NE/NC	3	6	0	0	2	11
Totals	97	95	9	3	15	219

	Tricuspid Regurgitation Initial Reading					
	None	Trace	Mild	Moderate	NE	Totals
Increase +1	1	2	0	0	0	3
No change	71	102	8	1	22	204
Decrease −1	0	1	0	1	0	2
NE/NC	2	6	0	0	2	10
Totals	74	111	8	2	24	219

NE/NC = not evaluable and not comparable.

sources of variability. In this study, the side-by-side method had a lower variability than the serial reading method, which may be due, in part, to reduction of variability due to "regression to the mean" with multiple serial reads. In addition, a higher percentage of echocardiograms could be evaluated for change using the side-by-side method as compared with the serial method. The loss of data was at least double for the serial reads because two sets of reads were necessary to evaluate change, rather than a single read specifically for change. However, we note that most of the change occurred in a range (none vs. physiologic/mild) that has limited clinical significance.

Previous reports. While echocardiography is commonly used to assess change in cardiac structure or valvular function in both clinical practice and clinical trials, previous studies have not focused on the comparison of serial and side-by-side echocardiographic interpretations. Szlachcic et al. (10) performed two M-mode echocardiograms and chest X-rays in 22 patients, three months apart, to determine the inter-test variability. Both the one-month and three-month M-mode echocardiograms were interpreted both independently (serial method) and simultaneously (side-by-side method). They found a much lower variability of the echocardiographic measurements when the studies were read side-by-side. The coefficient of variation was approximately 50% smaller for measurements of the left atrium, left ventricular cavity dimension and left ventricular wall thickness. The results of their study are similar to ours when using repeat echocardiograms to assess differences in the serial and side-by-side methods of interpretation in a population where no change is expected. However, their analysis was limited only to M-mode echocardiography, while our results include interpretation of regurgitation using color Doppler.

Other types of imaging technologies such as radiology, magnetic resonance imaging and mammography often evaluate sequential studies using the side-by-side method. This method of comparison is a highly sensitive tool for identifying small variations or trends in observed differences (11).

Utility of assessing specificity. Specificity has been previously used to assess the utility of evaluating sequential diagnostic assessments. With a similar study design, Bonilla et al. (12) examined prostate volume measurements in a group of placebo patients unlikely to show any change over 12 months. They found an increase in specificity when a single reader was blinded to time sequences compared with multiple readers not blinded to sequence. We also chose specificity as the only practical measure of determining the best method of interpreting change in valvular regurgitation. Several other useful measures of a diagnostic test that could have been used are sensitivity, positive predictive value and negative predictive value. However, in order to assess these other measures, a gold standard for regurgitation is neces-

Table 2. Serial Echocardiogram Readings (n = 219)

	Aortic Regurgitation Initial Reading					
	None	Trace	Mild	Moderate	NE	Totals
3-Month						
None	163	3	0	0	12	178
Trace	4	12	0	0	0	16
Mild	2	2	5	1	0	10
Moderate	0	0	0	0	0	0
NE	9	1	0	0	5	15
Totals	178	18	5	1	17	219

	Mitral Regurgitation Initial Reading					
	None	Trace	Mild	Moderate	NE	Totals
3-Month						
None	39	19	0	0	6	64
Trace	47	68	7	0	5	127
Mild	4	7	2	2	0	15
Moderate	0	1	0	1	0	2
NE	7	0	0	0	4	11
Totals	97	95	9	3	15	219

	Tricuspid Regurgitation Initial Reading					
	None	Trace	Mild	Moderate	NE	Totals
3-Month						
None	34	23	0	0	9	66
Trace	29	77	3	0	7	116
Mild	3	9	5	0	0	17
Moderate	0	0	0	2	0	2
NE	8	2	0	0	8	18
Totals	74	111	8	2	24	219

NE = not evaluable.

method than when using the serial method (5.0% vs. 10.0%, McNemar test: $p = 0.06$). Of the evaluable pairs of echocardiograms read side-by-side for change, 194/208 (93.2%) were interpreted as no change, seven cases as an increase and seven as a decrease (sign test, $p = 1.0$) (Table 3). There was a statistically significant difference in the proportion of MR interpreted as changed between the serial and side-by-side methods (44% vs. 6.8%, McNemar test, $p < 0.001$).

TR. For TR, change using the serial method could not be calculated for 34 (15.5%) patients. There were 67/185 (36.2%) patients for which there was a change in the degree of TR. Of the 67 cases, there were 41 with an increase in grade of TR and 26 with a decrease (sign test, $p = 0.09$). Again, the increases were predominately in those initially read as none, and the decreases are in those initially read as trace/mild.

Similar to AR and MR, TR was less frequently recorded as nonevaluable and noncomparable for change when using the side-by-side method than when using the serial method (4.6% vs.15.5%, McNemar test, $p < 0.001$). Of the evaluable pairs read for change, 204/209 (97.6%) were interpreted as no change, three as an increase and two as a decrease (sign test, $p = 1.0$). There was a statistically significant difference in the proportion of TR "change" between the serial and side-by-side methods (36.2% vs. 2.4%, McNemar test, $p < 0.001$).

Reader agreement. Inter-and intra-reader agreement was measured for the serial reads and for the side-by-side reads. Percentage exact agreement and kappa coefficients are listed in Table 4. The agreement coefficients for serial reads are based on the interpretation of grade for individual tapes. It is not possible to calculate agreement coefficients for calculated change from the serial reads. In contrast, for side-by-side reads, the coefficients are based on reading change between pairs of tapes. Therefore, the percent exact agreement and kappa values from serial reads cannot be compared with those from the side-by-side method.

DISCUSSION

This study demonstrates that side-by-side echocardiographic interpretation has greater specificity for determining change in valvular regurgitation than serial interpretations. In addition, side-by-side assessment results in reduction of lost data. The determination of no change in the amount of valvular regurgitation (specificity) is affected by several

JACC Vol. 37, No. 6, 2001
May 2001:1614–21

Table 1. Demographics—Initial Clinical Visit (n = 219)

Variable	Mean ± SD or n (%)	Range
Age (yr)	46.1 ± 11.6	18–76
Gender, no. (%) female	174 (79.5%)	
Race, no. (%)		
White	190 (86.8%)	
Black	21 (9.6%)	
Other	8 (3.7%)	
BMI (kg/m^2)	38.1 ± 6.3	27.9–66.8
Weight (kg)	104 ± 20	72–196
Diabetes (% yes)	25 (11.4%)	
Hypertension	55 (25.1%)	
Systolic BP (mm Hg)	126 ± 13.6	90–172
Diastolic BP (mm Hg)	80 ± 8.5	58–110
Mean BP (mm Hg)	95 ± 9.8	75–128

BMI = body mass index; BP = blood pressure.

the valve and came to agreement on the interpretation. This consensus process was ongoing throughout the study. For the initial and three-month independent serial reads there were 47/438 (10.7%) consensus reads, and for the side-by-side there were 30/219 (13.7%) consensus reads (p = 0.3).

Statistical analysis. For the serial reads, change in regurgitation was calculated as the difference in grade between the initial and subsequent study. For the side-by-side reads, the change in regurgitation was directly assessed. The nonparametric sign test was used to test for bias in change of regurgitation within each method. McNemar test was used to compare the paired proportion of "no change" between the serial versus the side-by-side method and also to compare the paired proportion of valves classified as "evaluable" between the two methods. The exact binomial p values were calculated for all tests. Inter- and intra-reader agreement was measured using percentage exact agreement and Cohen's unweighted kappa statistic with all categories including the category of nonevaluable/noncomparable. The asymptotic standard errors and 95% confidence intervals are also provided for in the kappa coefficients. All statistical analyses were performed using SAS version 6.12 and StatXact, and all p values are two-sided.

RESULTS

The 219 patients were predominately healthy, obese, white middle-aged women (Table 1). There was a mean of 105 ± 28 days between acquisition of the initial and subsequent three-month echocardiograms used for the serial method and a mean of 167 ± 61 days between the interpretation of these studies. During this period, there were no statistically significant changes in either systolic (1 ± 11 mm Hg, p = 0.2) or diastolic blood pressure (0.5 ± 8 mm Hg, p = 0.4); however, there was an increase in body weight (0.8 ± 4 kg, p < 0.01).

There was a mean of 303 ± 27 days between acquisition of the initial and 10-month echocardiograms used for the side-by-side method. Similarly, there were no significant changes in either systemic systolic (1 ± 11 mm Hg, p = 0.2) or diastolic blood pressure (0.4 ± 7 mm Hg, p = 0.4), but there was an increase in body weight during this period (1.0 ± 6 kg, p = 0.02).

We found no association between the change in blood pressure and the change in regurgitation for either the serial or side-by-side comparisons. This may be due, in part, to the study design in which subjects with significant blood pressure change between echocardiographic visits were excluded from the analyses.

Echocardiographic results. AR. The serial comparison between the grade of regurgitation identified on the initial echocardiogram to that identified on the subsequent echocardiogram is presented in Table 2. In a serial comparison for change, the valve had to be evaluable on both echocardiograms in order to determine increase, decrease or no change. For AR, there were 192/219 (87.7%) valves that could be evaluated and compared. Change could not be calculated for 27/219 (12.3%) patients because AR was interpreted as nonevaluable in at least one of the two reads. There were 12/192 (6.3%) patients for which there was a change in the degree of AR. Of these 12 cases, there were eight with an increase in grade of AR and four cases with a decrease in grade (sign test, p = 0.39). We note that there were only two cases with a two-grade change, and these occurred where the initial reading was "none."

For the side-by-side method, there were 210/219 (95.9%) pairs of echocardiograms that could be evaluated and compared for AR (Table 3). Studies were less frequently recorded as nonevaluable for change when using the side-by-side method than when using the serial method (4.1% vs.12.3%, McNemar test, p = 0.002) (Fig. 1A). Of the evaluable pairs read side-by-side, 205/210 (97.6%) were interpreted as no change, three as a one-grade increase and two as a one grade decrease (sign test, p = 1.0). There were no two-grade changes observed for AR with the side-by-side method. Although the proportion of AR interpreted as changed did not differ statistically between the serial and side-by-side methods, there was a trend for less change with the side-by-side method (6.3% vs. 2.4%, McNemar test, p = 0.08) (Fig. 1B).

MR. For MR, change could not be calculated using the serial method for 22/219 (10.0%) because MR was interpreted as nonevaluable in at least one of the two reads. There were 87/197 (44.2%) patients for which there was a change in the degree of MR, and, of these, 5/87 (5.7%) were two grades in magnitude. Of the 87 cases, 59 had an increase and 28 had a decrease (sign test: p < 0.001). The increase was predominantly seen in those initially read as "none" (51 of 59 or 86.4%), and the decrease was predominantly seen in those initially read as trace or mild (26 of 28 or 92.9%). These one-grade changes are an effect of a regression to the mean, where the mean of the data set is between "none" and "trace" MR.

Studies were less frequently recorded as nonevaluable and noncomparable for change when using the side-by-side

Abbreviations and Acronyms
AR = aortic regurgitation
MR = mitral regurgitation
TR = tricuspid regurgitation

All patients were healthy, obese men and women, 18 years of age or older, who underwent echocardiography using a standardized acquisition protocol at three time points over a 10-month period. The two follow-up echocardiograms were performed approximately 3 and 10 months after the initial echocardiogram. The study design and demographics of the original trial have been reported previously (5). Echocardiograms from both treated and placebo patients were read without knowledge of treatment assignment or other patient identifiers. All studies were conducted in full compliance with all federal, state and local regulations pertaining to human research and Good Clinical Practice Guidelines, had prior Institutional Review Board approval and written informed consent from each subject.

The purpose of this study was to assess healthy subjects in whom no change in valvular regurgitation was expected over a 10-month period. Therefore, only patients in the placebo arm without any substantial change in weight (>10 kg) or blood pressure (>25 mm Hg systolic or >20 mm Hg diastolic) during the 10-month period were selected. In addition, any patient with a new cardiovascular event, cardiovascular symptom, abnormal electrocardiogram or new murmur was excluded. Of the 404 patients in the placebo arm of the original study, 219 patients had all three echocardiograms and met all these entry criteria and constitute the subjects used in the analysis for this study.

Echocardiographic assessment and evaluation of change. The primary end points of this study were change in aortic (AR), mitral (MR) and tricuspid (TR) valvular regurgitation assessed by the serial and side-by-side echocardiographic interpretations.

Echocardiographic acquisition. Each subject had three clinical visits that included a detailed medical history and a brief physical examination. All echocardiograms were performed locally using a standardized imaging protocol proximal to the time of these clinical visits. Views included the parasternal long-axis, parasternal short-axis at the aortic, mitral and midpapillary levels and apical four-chamber, two-chamber and long-axis views. The degree of regurgitation was assessed by color Doppler in multiple views using real-time videotapes. Technical inability to evaluate one valve did not preclude examination of the remaining valve. Blinding was accomplished by masking all identifying information, including date of acquisition before videotape arrival at the central echocardiogram reading laboratory. All echocardiographic interpretations were performed at a central laboratory by four, Level III (American Society of Echocardiography) cardiologists (N.J.W., J.A.P., J.F.T., J.S.G.) (5,6).

Serial reads. For the serial reads, the echocardiograms were analyzed for degree of regurgitation. Aortic regurgitation, MR and TR were visually rated as none, physiologic/trace, mild, moderate, severe or nonevaluable using standard criteria (7,8). The initial evaluation was performed for the entire study population before the evaluation of the subsequent three-month echocardiogram. The second echocardiogram was evaluated independently with awareness of sequence but without knowledge of individual patient results from the first echocardiogram. After reading all of the serial echocardiograms, change in regurgitation was calculated as the difference in grade between the initial and three-month echocardiogram.

Side-by-side reads. For the side-by-side reads, the echocardiograms were viewed in a paired fashion and interpreted specifically for change in regurgitation. The initial and 10-month echocardiographic pairs for each patient had a unique study number, and each echocardiogram was labeled as right (R) or left (L), using a randomization schedule. These pairs were viewed with side-by-side VCRs and monitors (9). Each echocardiogram was first evaluated for comparability and then for change. Comparability of each valve took into account both instrumentation (machine type and probe) and technical/acquisition (probe placement, gain settings, time and extent of interrogation) parameters. The presence or absence of change in regurgitation of at least one grade for each valve (aortic, mitral and tricuspid) was then determined. If there was a change, the magnitude of change was recorded with respect to the right and left videotape as a one, two or three grade change.

Training before study reading. We standardized the echocardiography review criteria among all cardiology reviewers by performing training and testing sessions for both methodologies. For the serial read training sessions, all cardiologists together reviewed twenty tapes and discussed the standardized criteria for grading each echocardiographic parameter. Twenty tape pairs were reviewed for the side-by-side training sessions, and criteria for change were discussed.

Reader agreement of valvular regurgitation. Readers were randomly assigned study tapes. For both serial and side-by-side interpretation methods, a random sample of echocardiograms were read for valvular regurgitation by two readers to evaluate inter-reader agreement, and each reader reread a random sample of echocardiograms to evaluate intra-reader agreement (5). For the serial readings, additional echocardiograms were evaluated by a second randomly selected independent reviewer when specific conditions were met, which included AR ≥ mild, MR ≥ moderate or TR ≥ moderate (5). For the side-by-side readings, a second randomly selected independent reviewer evaluated echocardiograms if a change in grade of regurgitation was identified or if the paired echocardiograms were assessed as noncomparable. For both methods, all discrepant readings were resolved by consensus. In the consensus process, the two cardiologist readers met together, reviewed

Journal of the American College of Cardiology
© 2001 by the American College of Cardiology
Published by Elsevier Science Inc.

Vol. 37, No. 6, 2001
ISSN 0735-1097/01/$20.00
PII S0735-1097(01)01222-0

Valve Disease

Specificity of Doppler Echocardiography for the Assessment of Changes in Valvular Regurgitation: Comparison of Side-by-Side Versus Serial Interpretation

Simmons & Simmons
Pièce
N° 5
J 031
Avocats à la Cour

Neil J. Weissman, MD, FACC,* Julio A. Panza, MD, FACC,† John F. Tighe, Jr., MD, FACC,‡
Susan T. Perras, RN, MSN,§ Harvey Kushner, PHD,§ John S. Gottdiener, MD, FACC||
Washington, DC; Bethesda, Maryland; New Windsor and Roslyn, New York; and Philadelphia, Pennsylvania

OBJECTIVES We sought to determine the specificity of two different methods for assessing change in aortic (AR), mitral (MR) and tricuspid (TR) valvular regurgitation.

BACKGROUND Echocardiographic imaging with Doppler is the standard noninvasive diagnostic tool for assessing valvular structure and function. Change can be assessed using either independent evaluations (serial) or using a side-by-side comparison.

METHODS Subjects were from the placebo arm of a randomized, double-blind, clinical trial. Three echocardiograms over 10 months were performed. An initial and three-month echocardiogram were read as independent groups, blinded to all parameters except sequence. The initial and 10-month echocardiograms were read side-by-side, blinded to all parameters including sequence.

RESULTS Two hundred nineteen predominantly healthy, obese, white, middle-aged women had initial and three-month echocardiograms (acquisition interval 105 ± 28 days) evaluated by the serial method (mean 167 ± 61 days between interpretations). The same subjects had the initial and 10-month studies (acquisition interval 303 ± 27 days) compared side-by-side. The specificity of the serial versus side-by-side method for determining change in MR grade was 55.8% versus 93.2% ($p < 0.001$); TR: 63.8% versus 97.6% ($p < 0.001$) and AR: 93.7% versus 97.6 ($p = 0.08$). Notably, most of the change occurred in a range (none versus physiologic/mild) that has limited clinical significance. Furthermore, the percentage of echocardiograms interpreted as nonevaluable was lower with the side-by-side method for MR (5.0% vs. 16.0%, $p = 0.06$), TR (4.6% vs. 15.5%, $p < 0.001$) and AR (4.1% vs. 12.3%, $p = 0.002$).

CONCLUSIONS The side-by-side method of assessing change in valvular regurgitation appears to be the more reliable method with a higher specificity and minimal data loss. (J Am Coll Cardiol 2001;37: 1614–21) © 2001 by the American College of Cardiology

Echocardiographic imaging with Doppler is the standard noninvasive diagnostic tool to assess valvular structure and function (1–4). Because of the safety and wide availability of echocardiography, it is routine to evaluate change in echocardiograhic parameters of valvular function over time. However, the interpretation method used to determine "change" varies in both clinical practice and in research trials.

There are two predominant methods for assessing change in valvular function. In the first method, echocardiograms are read independently, and the results from the two independent reads are used to determine and quantify the degree of change. This method of performing serial reads is analogous to the clinical practice of reading an echocardiogram and then comparing it with a prior report. In the second method, pairs of tapes are examined simultaneously and the magnitude and direction of any change is identified. This side-by-side method measures change directly. In echocardiographic research trials and clinical practice, it is not clear which method is more accurate and reliable.

One method to evaluate a diagnostic test for reliability is to assess specificity, that is, a negative test result when no condition exists. We, therefore, sought to determine the specificity of serial versus side-by-side methods of echocardiographic interpretation for change in valvular regurgitation. As part of a large scale, multicenter, clinical trial, we had the opportunity to evaluate these paradigms over a 10-month period in a group of patients in which no change in valvular regurgitation was expected.

METHODS

Study design. Patients in this study were selected from the placebo arm of a randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled clinical trial comparing anorexigens to placebo.

From the *Cardiovascular Research Institute, Washington Hospital Center, Washington, DC; †Cardiology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland; ‡Cardiovascular Research Institute, New Windsor, New York; §Department of Clinical Research, Wyeth-Ayerst Research, Philadelphia, Pennsylvania; and ||St. Francis Hospital, Division of Cardiology, Roslyn, New York.
Supported by a research grant from the Wyeth-Ayerst Research Division of Wyeth Laboratories, Philadelphia, Pennsylvania.

Manuscript received August 31, 2000; revised manuscript received January 22, 2001, accepted February 1, 2001.

changes is in part genetically determined, and in part age related.[12, 16] Long-standing mechanical stress may also play a role in producing regurgitation.[13] The left-sided valves (aortic and mitral) are, of course, exposed to high pressures and may therefore undergo degenerative changes earlier than right-sided valves. In our study, aortic regurgitation was most frequently seen, and mitral regurgitation was the second most frequent in subjects of advanced age. In subjects with left-sided valvular regurgitation, however, the effect of mild hypertension cannot be completely excluded, especially in outpatients in this study.

Pulsed Doppler echocardiography has proven to be a highly accurate and objective noninvasive technique for detecting valvular regurgitation.[1-11] However, correlation of Doppler-measured turbulent flow with auscultatory findings is extremely poor. Murmurs are vibrations in an audible frequency range induced by turbulent flow, while the Doppler shifts represent minute changes in the frequency range also induced by flow dynamics.[2] Therefore, it is possible for the turbulence resulting from small amounts of regurgitant flow to be insufficient in magnitude to induce audible vibrations. This appears to be the reason for the discrepancy between auscultatory and Doppler findings noted in our subjects.

The clinical implication of our findings of silent regurgitation detected by the Doppler technique is principally the avoidance of iatrogenic heart disease. Our study reveals a high prevalence of hemodynamically insignificant degrees of regurgitation often involving several valves in the aged. When valvular regurgitation is recognized by pulsed Doppler echocardiography, other clinical and laboratory evidence of heart disease should be carefully evaluated to avoid overdiagnosis, since the degree of regurgitation may in fact be insignificant.

The recently developed Doppler color flow mapping system could allow rapid identification and semiquantitation of valvular regurgitation.[17-19] When this system is used, however, a prevalence of valvular regurgitation similar to that in this study should be expected in the aged because sensitivity and specificity of the system are equivalent to those of the pulsed Doppler technique.[19]

Finally, this kind of study should be done with a prospective cohort of individuals who are normal by physical examination, echocardiography, and Doppler techniques. Therefore, a further follow-up study is needed to provide final conclusions.

We gratefully acknowledge the assistance of Dr. Ernest Craige in preparation of the manuscript.

References

1. Quinones MA, Young JB, Waggoner AD, Ostojic MC, Ribeiro LGT, Miller RR: Assessment of pulsed Doppler echocardiography in detection and quantification of aortic and mitral regurgitation. Br Heart J 44: 612, 1980
2. Waggoner AD, Quinones MA, Young JB, Brandon TA, Shah AA, Verani MS, Miller RR: Pulsed Doppler echocardiographic detection of right-sided valve regurgitation: experimental results and clinical significance. Am J Cardiol 47: 279, 1981
3. Blanchard D, Diebold B, Peronneau P, Foult JM, Nee M, Guermonprez JL, Maurice P: Non-invasive diagnosis of mitral regurgitation by Doppler echocardiography. Br Heart J 45: 489, 1981
4. Abbasi AS, Allen MW, DeCristofaro D, Ungar I: Detection and estimation of the degree of mitral regurgitation by range-gated pulsed Doppler echocardiography. Circulation 61: 143, 1981
5. Ciobanu M, Abbasi AS, Allen M, Herrmer A, Spellberg R: Pulsed Doppler echocardiography in the diagnosis and estimation of severity of aortic insufficiency. Am J Cardiol 49: 339, 1982
6. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Matsuhisa M, Nagata S, Beppu S, Park Y, Sakakibara H, Nimura Y: Pulmonary regurgitation studied with the ultrasonic pulsed Doppler technique. Circulation 65: 969, 1982
7. Veyrat C, Kalmanson D, Farjon M, Manin JP, Abitabol G: Noninvasive diagnosis and assessment of tricuspid regurgitation and stenosis using one and two dimensional echo-pulsed Doppler. Br Heart J 47: 596, 1982
8. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Ohta M, Kozuka T, Sakakibara H, Nimura Y: Evaluation of tricuspid regurgitation by pulsed Doppler and two-dimensional echocardiography. Circulation 66: 777, 1982
9. Esper RJ: Detection of mild aortic regurgitation by range-gated pulsed Doppler echocardiography. Am J Cardiol 50: 1037, 1982
10. Patel AK, Rowe GG, Thomsen JH, Dhanani SP, Kosolcharoen P, Lyle LEW: Detection and estimation of rheumatic mitral regurgitation in the presence of mitral stenosis by pulsed Doppler echocardiography. Am J Cardiol 51: 986, 1983
11. Abbasi AS, DeCristofaro D, Anabtawi J, Irwin L: Mitral valve prolapse: comparative value of M-mode, two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 2: 1219, 1983
12. Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV: The floppy mitral valve: study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. Br Heart J 40: 468, 1978
13. Pape LA: Pathogenesis and etiology of valvular heart disease. *In* Dalen JE, Alpert JS, editors: Valvular heart disease. Boston, 1981, Little, Brown and Company, p 1
14. Pomerance A: Age-related cardiovascular changes and mechanically induced endocardial pathology. *In* Silver MD, editor: Cardiovascular pathology. New York, 1983, Churchill Livingstone, p 87
15. Booth DC, Demaria AM: Valvular heart disease in the elderly. *In* Messerli FH, editor: Cardiovascular disease in the elderly, Boston, 1981, Martinus Nijhoff, p 127
16. Malcolm AD: Mitral valve prolapse associated with other disorders: casual coincidence, common link, or fundamental genetic disturbance? Br Heart J 53: 353, 1985
17. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Izumi S, Owa M, Takao S, Sakakibara H, Nimura Y: Clinical applications of new type of real-time two-dimensional flow imaging system. Am J Cardiol 54: 857, 1984
18. Sahn DJ: Real-time two-dimensional Doppler echocardiographic flow mapping. Circulation 71: 849, 1985
19. Asaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Koizumi K, Okumachi F, Yanagihara K, Kato H, Shiratori K: Sensitivity and specificity of real-time two-dimensional Doppler color flow imaging system in the detection of valvular regurgitation. Circulation 70(suppl II): II-38, 1984 (abst)

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at INSERM U-541 on December 21, 2011

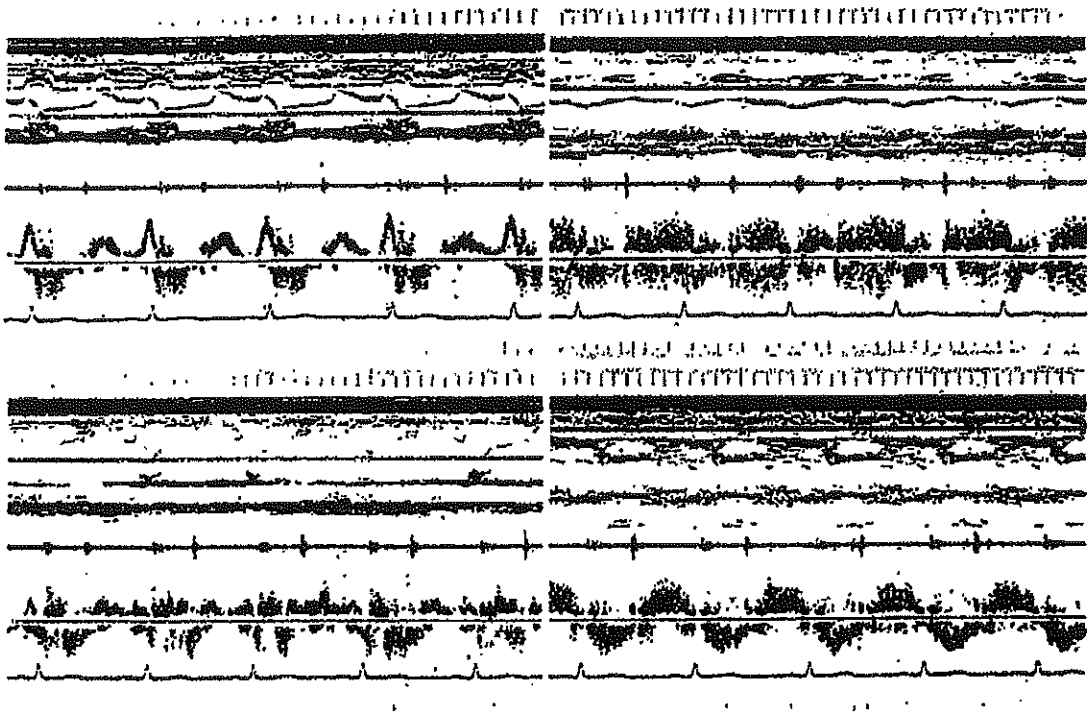


FIGURE 1. Doppler flow signals in a subject with regurgitation of all four — mitral (*upper left*), tricuspid (*lower left*), aortic (*upper right*), and pulmonary (*lower right*) — valves.

years old and older, aortic regurgitation was present in 89%. Right-sided valvular regurgitation was observed in more than a half of the subjects 70 or more years old.

Semiquantification of valvular regurgitation. All mitral, aortic, and pulmonary regurgitation observed was trivial to mild and was thought to have no clinical significance. Most of the tricuspid regurgitation observed was also trivial to mild, but occasionally moderate tricuspid regurgitation was noted.

Discussion

The results of this investigation reveal that valvular regurgitation, as detected by pulsed Doppler echocardiography, increases progressively with age in apparently healthy subjects and is almost uniformly observed in subjects in their eighties. Multivalvular regurgitation was seen in more than 70% of our study population 70 or more years old, and aortic regurgitation was observed in 89% of subjects 80 years old and older.

The high prevalence of valvular regurgitation in the aged might be related to myxomatous degeneration of valves and their supporting structures. Grossly, the atrioventricular valves become thicker and more opaque with advancing age.[12-15] Similar changes may occur in the semilunar valves. The grade of these

TABLE 3
Specific valves involved in each age group

	Age (yr)				
	40–49 (n = 33)	50–59 (n = 35)	60–69 (n = 36)	70–79 (n = 37)	80+ (n = 35)
MR	0 (0%)	1 (3%)	10 (28%)	24 (65%)	25 (71%)
AR	0 (0%)	1 (3%)	12 (33%)	25 (68%)	31 (89%)
TR	1 (3%)	2 (6%)	11 (31%)	22 (59%)	24 (69%)
PR	0 (0%)	2 (6%)	9 (25%)	21 (57%)	20 (57%)

MR = mitral regurgitation; AR = aortic regurgitation; TR = tricuspid regurgitation; PR = pulmonary regurgitation.

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at INSERM U-541 on December 21, 2011

TABLE 1
Prevalence of valvular regurgitation in each age group

	Age (yr)				
	40–49 (n = 33)	50–59 (n = 35)	60–69 (n = 36)	70–79 (n = 37)	80+ (n = 35)
No regurg	32 (97%)	30 (86%)	11 (31%)	2 (5%)	0 (0%)
Single valve regurg	1 (3%)	4 (11%)	12 (33%)	7 (19%)	4 (11%)
Multivalve regurg	0 (0%)	1 (3%)	13 (36%)	28 (76%)	31 (89%)

Two-dimensional echocardiograms were obtained with the use of standard imaging planes to demonstrate each valve clearly. In each imaging plane, a Doppler examination was performed. For the detection of atrioventricular valve regurgitation, the sample volume was placed behind the atrioventricular valves in the atrium and moved in each direction to map the whole atrium. For the detection of semilunar valve regurgitation, the sample volume was placed in the ventricular outflow tract beneath the semilunar valves and swept in each direction.

Regurgitation was judged to be present when disturbed or turbulent flows were detected during the entirety of systole or diastole.

Semiquantification of each type of regurgitation was estimated on the basis of the location and area of distribution of the regurgitant signals detected.

Atrioventricular valve regurgitation was defined as trivial or mild when the regurgitant spectral signal was recorded just below the atrioventricular valve or in the proximal third of the atrium. Significant atrioventricular valve regurgitation was considered to be present when the regurgitant jet was recorded in the mid (moderate) or distal (severe) atrial cavity.

In patients with aortic regurgitation, regurgitant signals obtained just below the aortic valve in the left ventricular outflow tract were considered to be trivial. Signals localized to the outflow tract region and not extending to the tip of the mitral valve were mild. Regurgitation detected at the tip of the valve and extending to the papillary muscle was moderate, whereas that extending farther was severe. Moderate and severe degrees of regurgitation were considered to be clinically significant.

Pulmonary regurgitation was also established as trivial or mild when the disturbed diastolic flow signals could be obtained just below the pulmonary valve or less than 1.5 cm from the pulmonary valve into the right ventricular outflow tract. Significant pulmonary regurgitation (moderate or severe) was defined by regurgitant signals recorded more than 1.5 cm from the pulmonary valve into the right ventricular outflow tract.

Statistical analysis was performed by nonparametric techniques with respect to the prevalence of valvular regurgitation in each age group.

The Kruskall-Wallis test and subsequently Spearman's rank correlation test were applied to assess the correlation between the number of regurgitant valves and age groups (tables 1 and 2). The number of regurgitant valves was ranked as a numerical variable.

A probability value of less than .01 was considered to indicate a significant difference.

Results

Prevalence of valvular regurgitation. Valvular regurgitation began to appear in subjects 50 or more years, and was documented in the all over 80 (table 1). The prevalence of regurgitation increased with advancing age ($r = .81$, $p < .001$).

Multivalvular regurgitation appeared in subjects 60 or more years old, and was very common (88%) in those 80 or more (table 1 and 2). The prevalence of involvement of two, three, and four valves increased progressively in proportion to aging ($r = .81$, $p < .001$).

Figure 1 indicates Doppler flow signals in a subject with regurgitation of all four valves. Involvement of all four valves was documented in nine of 37 subjects (24%) in their seventies and 11 of 35 subjects (31%) in their eighties (table 2).

In each valve — mitral, aortic, and tricuspid — the prevalence of regurgitation increased with increasing age (table 3). This tendency was most prominent in those with aortic regurgitation. Among subjects 80

TABLE 2
Number of regurgitant valves by age group

	Age (yr)				
	40–49 (n = 33)	50–59 (n = 35)	60–69 (n = 36)	70–79 (n = 37)	80+ (n = 35)
Regurgitation					
None	32 (97%)	30 (86%)	11 (31%)	2 (5%)	0 (0%)
One valve	1 (3%)	4 (11%)	12 (33%)	7 (19%)	4 (11%)
Two valves	0 (0%)	1 (3%)	9 (25%)	8 (22%)	8 (23%)
Three valves	0 (0%)	0 (0%)	4 (11%)	11 (30%)	12 (34%)
Four valves	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (24%)	11 (31%)

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at INSERM U-541 on December 21, 2011

Age-related valvular regurgitation: a study by pulsed Doppler echocardiography

TAKASHI AKASAKA, M.D., JUNICHI YOSHIKAWA, M.D., KIYOSHI YOSHIDA, M.D., FUKUMARU OKUMACHI, M.D., KATSUMI KOIZUMI, M.D., KENICHI SHIRATORI, M.D., SEIICHI TAKAO, M.D., MASAHIRO SHAKUDO, M.D., AND HIROSHI KATO, M.D.

ABSTRACT To assess the prevalence of valvular regurgitation in the aged, we studied 176 apparently healthy volunteers with no history or physical evidence of cardiac abnormality. Their ages ranged from 40 to 90 (66 ± 14, mean ± SD) years. We examined these subjects by pulsed Doppler echocardiography combined with two-dimensional echocardiography to determine the prevalence of valvular regurgitation. Regurgitation began to appear in subjects in their fifties, increasing in prevalence with advancing age ($r = .81$, $p < .001$), and was documented in all over age 80. Similarly, regurgitation involving more than one valve appeared in those 60 years and older, and was very common (89%) in subjects in their eighties. With each type of valvular regurgitation, the prevalence of each type of regurgitation increased with aging, but this tendency was most prominent for aortic regurgitation. We conclude that (1) single or multivalvular regurgitation as detected by pulsed Doppler echocardiography is very common in the aged and may be considered a normal finding in the absence of other evidence of heart disease, and (2) the high prevalence of regurgitation in the aged must be taken into account when Doppler examinations are being performed.
Circulation 76, No. 2, 262–265, 1987.

PULSED DOPPLER echocardiography is a noninvasive technique that has proved useful in the detection of valvular regurgitation. The high degree of specificity and sensitivity of this technique has been reported.[1-11]

The atrioventricular valves are known to become thicker and more opaque with advancing age,[12-15] and similar changes may occur in the semilunar valves. The grade of these changes is in part genetically determined and in part age related.[12,16] Therefore, multivalvular regurgitation of little or no clinical significance can be expected to occur in older subjects. The purpose of this study was to investigate the prevalence of valvular regurgitation in the aged by pulsed Doppler echocardiography.

Subjects and methods

Apparently healthy volunteers without cardiac symptoms were studied. All were outpatients or inpatients of the Department of Ophthalmology of Kobe General Hospital who were undergoing routine vision testing or were being considered for cataract surgery. None had received a prior diagnosis of cardiac disease or had valvular regurgitation of a known cause such as rheumatic fever, myocardial infarction, hypertension, or mitral valve prolapse. Before the pulsed Doppler echocardiographic study, a physical examination was performed and a 12-lead electrocardiogram as well as a two-dimensional echocardiogram were recorded to exclude known causes of valvular regurgitation. Patients were excluded if they had a significant murmur, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, evidence of previous myocardial infarction, asynergy of the left ventricle, mitral annular calcification, or a perceptible aortic valve abnormality. Finally, 176 of 227 apparently healthy volunteers were studied by pulsed Doppler echocardiography. Their ages ranged from 40 to 90 (mean ± SD, 66 ± 14) years. These subjects were divided into five groups according to age.

Pulsed Doppler echocardiography was performed with a commercially available bidirectional ultrasonic pulsed Doppler flowmeter (Toshiba SDS-21A) combined with a real-time, phased-array two-dimensional echocardiograph (Toshiba SSH-40A). The frequency of the pulsed Doppler flowmeter was 2.4 MHz and the pulse repetition rate was 4 KHz. The sample volume had a teardrop shape and was 2 mm deep and 4 mm wide. The site of sampling volume could be set at any depth from 0 to 16 cm from the transducer and was displayed on the two-dimensional and M mode echocardiograms. The Doppler signal was passed through a high-pass filter (400 Hz) to eliminate the influence of movements of the intracardiac structures. Frequency analysis of the Doppler signals was carried out in real time by fast-Fourier transform. Doppler signals were recorded by a strip-chart recorder at a paper speed of 50 mm/sec along with M mode echocardiograms, electrocardiograms, and phonocardiograms.

From the Department of Cardiology, Kobe General Hospital, Kobe, Japan.
Address for correspondence: Junichi Yoshikawa, M.D., Department of Cardiology, Kobe General Hospital, Minatojima-nakamachi 4-6, Chuo-ku, Kobe 650, Japan.
Received Sept. 23, 1986; revision accepted April 2, 1987.
Presented in part at the 58th Scientific Sessions of American Heart Association, Washington, D.C., November 1985.

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at INSERM U-541 on December 21, 2011

Simmons & Simmons
Pièce
N° 4
J 031
Avocats à la Cour

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association
Learn and Live

Age-related valvular regurgitation: a study by pulsed Doppler echocardiography

T Akasaka, J Yoshikawa, K Yoshida, F Okumachi, K Koizumi, K Shiratori, S Takao, M Shakudo and H Kato

Circulation 1987, 76:262-265
doi: 10.1161/01.CIR.76.2.262
Circulation is published by the American Heart Association. 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 72514
Copyright © 1987 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
http://circ.ahajournals.org/content/76/2/262

Subscriptions: Information about subscribing to Circulation is online at
http://circ.ahajournals.org//subscriptions/

Permissions: Permissions & Rights Desk, Lippincott Williams & Wilkins, a division of Wolters Kluwer Health, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21202-2436. Phone: 410-528-4050. Fax: 410-528-8550. E-mail:
journalpermissions@lww.com

Reprints: Information about reprints can be found online at
http://www.lww.com/reprints

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at INSERM U-541 on December 21, 2011

Références (suite)

427. Marchand MA, Aupart MR, Norton R et al. Fifteen-year experience with the mitral Carpentier-Edwards PERIMOUNT pericardial bioprosthesis. Ann Thorac Surg 2001 ; 71 : S236-S239.
428. Legarra JJ, Llorens R, Catalan M et al. Eighteen-year follow up after Hancock II bioprosthesis insertion. J Heart Valve Dis 1999 ; 8 : 16-24.
429. Dalrymple-Hay MJ, Crook T, Bannon PG et al. Risk of reoperation for structural failure of aortic and mitral tissue valves. J Heart Valve Dis 2002 ; 11 : 419-23.
430. Acar J, Luxereau P, Ducimetiere P et al. Prognosis of surgically treated chronic aortic valve disease. Predictive indicators of early postoperative risk and long-term survival, based on 439 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1981 ; 82 : 114-26.
431. Mikaeloff P, Jegaden O, Rumolo A et al. Le double remplacement valvulaire mitro-aortique : 322 cas opérés entre 1970 et 1985. Arch Mal Coeur 1988 ; 81 : 71-9.
432. Stephenson LW, Edie RN, Harken AH et al. Combined aortic and mitral valve replacement: changes in practice and prognosis. Circulation 1984 ; 69 : 640-4.
433. Remadi JP, Baron O, Tribouilloy C et al. Bivalvular mechanical mitral-aortic valve replacement in 254 patients: long-term results—a 22-year follow-up. Ann Thorac Surg 2003 ; 76 : 487-92.
434. Coli-Mazzei JV, Jegaden O, Janody P et al. Results of triple valve replacement: perioperative mortality and long term results. J Cardiovasc Surg [Torino] 1987 ; 28 : 369-73.
435. Gersh BJ, Schaff HV, Vatterott PJ et al. Results of triple valve replacement in 91 patients: perioperative mortality and long-term follow-up. Circulation 1985 ; 72 : 130-7.
436. Michel PL, Houdart E, Ghanem G et al. Combined aortic, mitral and tricuspid surgery: results in 78 patients. Eur Heart J 1987 ; 8 : 457-63.
437. Prabhakar G, Kumar N, Gometza B et al. Triple-valve operation in the young rheumatic patient. Ann Thorac Surg 1993 ; 55 : 1492-6.
438. Livi U, Bortolotti U, Rizzoli G et al. Surgical treatment of patients with triple heart valve disease. Results and analysis of factors affecting the surgical outcome. Thorac Cardiovasc Surg 1982 ; 30 : 288-91.
439. Berland J, Rocha P, Mechmeche R et al. Valvulotomie percutanée dans l'association sténose mitrale-sténose tricuspide. A propos de trois observations. Arch Mal Coeur 1990 ; 83 : 1585-9.
440. Acar J, Vahanian A, Michel PL et al. Faut-il opérer les valvulopathies mitrales a- ou paucisymptomatiques ? Arch Mal Coeur 1992 ; 85 : 1837-43.

Références (suite)

393. Lengyel M, Vegh G, Vandor L. Thrombolysis is superior to heparin for non-obstructive mitral mechanical valve thrombosis. J Heart Valve Dis 1999 ; 8 : 167-73.
394. O'Rourke DJ, Palac RT, Malenka DJ et al. Outcome of mild periprosthetic regurgitation detected by intraoperative transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 2001 ; 38 : 163-6.
395. Jindani A, Neville EM, Venn G et al. Paraprosthetic leak: a complication of cardiac valve replacement. J Cardiovasc Surg (Torino) 1991 ; 32 : 503-8.
396. Murthy D, Henry D, Ellison Lee. Natural history of small periprothetic regurgitation following prosthetic valve replacement. Circulation 1993 ; (Suppl.) 192 : 464.
397. Rallidis LS, Moyssakis IE, Ikonomidis I et al. Natural history of early aortic paraprosthetic regurgitation: a five-year follow-up. Am Heart J 1999 ; 138 : 351-7.
398. Movsowitz HD, Shah SI, Iali A et al. Long-term follow-up of mitral paraprosthetic regurgitation by transesophageal echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1994 ; 7 : 488-92.
399. Skudicky D, Skoularigis J, Essop MR et al. Prevalence and clinical significance of mild paraprosthetic ring leaks and left atrial spontaneous echo contrast detected on transesophageal echocardiography three months after isolated mitral valve replacement with a mechanical prosthesis. Am J Cardiol 1993 ; 72 : 848-50.
400. Ansingkar K, Nanda NC, Aaluri SR et al. Transesophageal three-dimensional color Doppler echocardiographic assessment of valvular and paravalvular mitral prosthetic regurgitation. Echocardiography 2000 ; 17 : 579-83.
401. Kupferwasser II, Mohr-Kahaly S, Erbel R et al. Improved Assessment of Pathological Regurgitation in Patients with Prosthetic Heart Valves by Multiplane Transesophageal Echocardiography. Echocardiography 1997 ; 14 : 363-74.
402. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. Heart 2003 ; 89 : 1316-21.
403. Konstantinov IE, Franzen SF, Olin CL. Periprosthetic leaks and valve dehiscence: alternative methods of repair. J Heart Valve Dis 1997 ; 6 : 281-7.
404. Hussain ST, Devagourou V, Sampath Kumar A. Management of mitral paravalvular leak: therapy or misadventure? J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 126 : 879-80.
405. Butany J, Fayet C, Ahluwalia MS et al. Biological replacement heart valves. Identification and evaluation. Cardiovasc Pathol 2003 ; 12 : 119-39.
406. Janusz MT, Jamieson WR, Allen P et al. Experience with the Carpentier-Edwards porcine valve prosthesis in 700 patients. Ann Thorac Surg 1982 ; 34 : 625-33.
407. Akins CW, Buckley MJ, Daggett WM et al. Risk of reoperative valve replacement for failed mitral and aortic bioprostheses. Ann Thorac Surg 1998 ; 65 : 1545-51 ; discussion 1551-2.
408. Gallo I, Ruiz B, Duran CM. Five-to eight-year follow-up of patients with the Hancock cardiac bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 1983 ; 86 : 897-902.
409. Nollert G, Miksch J, Kreuzer E et al. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 126 : 965-8.
410. Grunkemeier GL, Li HH, Naftel DC et al. Long-term performance of heart valve prostheses. Curr Probl Cardiol 2000 ; 25 : 73-154.
411. David TE, Ivanov J. Is degenerative calcification of the native aortic valve similar to calcification of bioprosthetic heart valves? J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 126 : 939-41.
412. Farivar RS, Cohn LH. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 126 : 969-75.
413. Shimazaki Y, Kuraoka S, Takeda F et al. Mitral valve re-replacement for impaired bioprosthesis after 19 years in a patient undergoing steroid treatment. J Heart Valve Dis 2003 ; 12 : 45-7.
414. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of dialysis patients in the United States with prosthetic heart valves: should ACC/AHA practice guidelines on valve selection be modified? Circulation 2002 ; 105 : 1336-41.
415. Chambers J, Shah PM. Recommendations for the echocardiographic assessment of replacement heart valves. J Heart Valve Dis 1995 ; 4 : 9-13.
416. Vogt PR, Brunner-LaRocca H, Sidler P et al. Reoperative surgery for degenerated aortic bioprostheses: predictors for emergency surgery and reoperative mortality. Eur J Cardiothorac Surg 2000 ; 17 : 134-9.
417. Nallet O, Roger V, Michel PL et al. Pronostic des réinterventions pour dysfonction de prothèse. Arch Mal Cœur 1992 ; 85 : 303-8.
418. Langley SM, Livesey SA, Tsang VT et al. Long-term results of valve replacement using antibiotic-sterilised homografts in the aortic position. Eur J Cardiothorac Surg 1996 ; 10 : 1097-105 ; discussion 1105-6.
419. Cohn LH, Aranki SF, Rizzo RJ et al. Decrease in operative risk of reoperative valve surgery. Ann Thorac Surg 1993 ; 56 : 15-20 ; discussion 20-11.
420. Pelletier L, Carrier M. Bioprosthetic heart valves: 25 years of development and clinical experience. In: Acar J, Bodnar E (eds). Textbook of acquired heart valve disease. London : ICR Publishers 1995 ; II : 920-56.
421. Jones JM, O'Kane H, Gladstone DJ et al. Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 2001 ; 122 : 913-8.
422. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. J Am Coll Cardiol 1 2001 ; 37 : 885-92.
423. Beghi C, De Cicco G, Nicolini F et al. Cardiac valve reoperations: analysis of operative risk factors in 154 patients. J Heart Valve Dis 2002 ; 11 : 258-62.
424. Rizzoli G, Bottio T, De Perini L et al. Multivariate analysis of survival after malfunctioning biological and mechanical prosthesis replacement. Ann Thorac Surg 1998 ; 66 : S88-S94.
425. Rothlin ME, Egloff L, Kugelmeier J et al. Reoperations after valvular heart surgery: indications and late results. Thorac Cardiovasc Surg 1980 ; 28 : 71-6.
426. Neville PH, Aupart MR, Diemont FF et al. Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic or mitral position: a 12-year experience. Ann Thorac Surg 1998 ; 66 (6 Suppl.) : S143-S147.

Références (suite)

359. **Akowuah E, Davies W, Olivier S et al.** Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. Heart 2003 ; 89 : 269-72.
360. **Wolff M, Witchitz S, Chastang C et al.** Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. Chest 1995 ; 108 : 688-94.
361. **Truninger K, Jost C, Seifert B et al.** Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? Heart 1999 ; 82 : 714-20.
362. **Davenport J, Hart R.** Antibiotics, anticoagulation, and stroke. Stroke 1990 ; 21 : 993-9.
363. **Salem D, Daudelin D, Levine H et al.** Antithrombotic therapy in valvular heart disease. Chest 2001 ; 119 : 207S-219S.
364. **Glazier J, Verwilghen J, Donaldson R et al.** Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. J Am Coll Cardiol 1991 ; 17 : 1177-82.
365. **Plehler J, Blackstone E, Bailey K et al.** Reoperation on prosthetic heart valves. Patient specific estimates of in-hospital events. J Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 109 : 30-48.
366. **David T.** The surgical treatment of patients with prosthetic valve endocarditis. Sem Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 7 : 47-53.
367. **Lytle B, Priest B, Taylor P et al.** Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1996 ; 111 : 198-210.
368. **Gordon S, Serkey J, Longworth D et al.** Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland clinic experience 1992-1997. Ann Thorac Surg 2000 ; 69 : 1388-92.
369. **Yu V, Fang G, Keys Tan.** Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. Ann Thorac Surg 1994 ; 58 : 1073-7.
370. **Horstkotte D, Körfer R, Loogen F et al.** Prosthetic valve endocarditis: clinical findings and management. Eur Heart J 1984 ; 5 (Suppl. C) : 117-22.
371. **Vlessis A, Hovaguimian H, Jaggers J et al.** Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. Ann Thorac Surg 1996 ; 61 : 1217-22.
372. **Fowler V, Sexton D.** The role of valve replacement in the treatment of prosthetic valve endocarditis. Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1310-11.
373. **Binder T, Baumgartner H, Maurer G.** Diagnosis and management of prothetic valve dysfunction. Curr Opin Cardiol 1996 ; 11 : 131-8.
374. **Horstkotte D, Burckhardt D.** Prosthetic valve thrombosis. J Heart Valve Dis 1995 ; 4 : 141-53.
375. **Mc Kay C.** Prosthetic heart valve thrombosis: what can be done with regard to treatment? Circulation 1993 ; 87 : 294-6.
376. **Hering D, Piper C, Horskotte D.** Management of prothetic valve thrombosis. Eur Heart J 2001 ; 3 (Suppl. Q) : Q22-Q26.
377. **Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr. et al.** Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). Circulation 1998 ; 98 : 1949-84.
378. **Girard SE, Miller FA, Jr., Orszulak TA et al.** Reoperation for prosthetic aortic valve obstruction in the era of echocardiography: trends in diagnostic testing and comparison with surgical findings. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37 : 579-84.
379. **Martinell J, Jimenez A, Rabago G et al.** Mechanical cardiac valve thrombosis. Is thrombectomy justified? Circulation 1991 ; 84 (5 Suppl.) : III-70-III-75.
380. **Tsai KT, Lin PJ, Chang CH et al.** Surgical management of thrombotic disc valve. Ann Thorac Surg 1993 ; 55 : 98-101.
381. **Sivasubramanian S, Vijayshankar CS, Krishnamurthy SM et al.** Surgical management of prosthetic valve obstruction with the Sorin tilting disc prosthesis. J Heart Valve Dis 1996 ; 5 : 548-52.
382. **Kontos GJ, Jr., Schaff HV, Orszulak TA et al.** Thrombotic obstruction of disc valves: clinical recognition and surgical management. Ann Thorac Surg 1989 ; 48 : 60-5.
383. **Roudaut R, Labbe T, Lorient-Roudaut MF et al.** Mechanical cardiac valve thrombosis. Is fibrinolysis justified? Circulation 1992 ; 86 (5 Suppl.) : II8-II15.
384. **Fyfe DA, Taylor AB, Kline CH et al.** Doppler echocardiographic evaluation of streptokinase lysis of thrombosed right-sided St. Jude Medical valves in patients with congenital heart defects. Am Heart J 1991 ; 121 : 1156-60.
385. **Shapira Y, Herz I, Vaturi M et al.** Thrombolysis is an effective and safe therapy in stuck bileaflet mitral valves in the absence of high-risk thrombi. J Am Coll Cardiol 2000 ; 35 : 1874-80.
386. **Gupta D, Kothari SS, Bahl VK et al.** Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results. Am Heart J 2000 ; 140 : 906-16.
387. **Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF et al.** Fibrinolyse et thrombose de prothèse valvulaire mécanique : stratification du risque par échocardiographie transoesophagienne. Arch Mal Cœur 2002 ; 95 : 897-902.
388. **Shiran A, Weissman NJ, Merdler A et al.** Transesophageal echocardiographic findings in patients with nonobstructed prosthetic valves and suspected cardiac source of embolism. Am J Cardiol 2001 ; 88 : 1441-44 ; A1448-A1449.
389. **Guerat P, Vignon P, Fournier P et al.** Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. Circulation 1995 ; 91 : 103-10.
390. **Iung B, Cormier B, Dadez E et al.** Small abnormal echos after mitral valve replacement with bileaflet mechanical prostheses: predisposing factors and effect on thromboembolism. J Heart Valve Dis 1993 ; 2 : 259-66.
391. **Laffort P, Roudaut R, Roques X et al.** Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2000 ; 35 : 739-46.
392. **Bemurat LR, Laffort PR, Deville CJ et al.** Management of nonobstructive thrombosis of prosthetic mitral valve in asymptomatic patients in the early postoperative period: a study in 20 patients. Echocardiography 1999 ; 16 : 339-46.

Références (suite)

320. Working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. Heart 1998 ; 79 : 207-10.
321. Prophylaxis of infective endocarditis. Revision of the march 1992 French consensus conference. Med Mal Infect 2002 ; 32 : 587-95.
322. Mc Giffin D, Kirklin J. The impact of aortic valve homografts on the treatment of aortic prosthetic valve endocarditis. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 7 : 25-31.
323. Dearani J, Orszulak T, Schaff H et al. Results of allograft aortic valve replacement for complex endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1997 ; 113 : 285-91.
324. Dreyfus G, Seraf A, Jebara V. Valve repair in acute endocarditis. Ann Thorac Surg 1991 ; 18 : 663-7.
325. Hendren WG, Morris AS, Rosenkranz ER et al. Mitral valve repair for bacterial endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1992 ; 103 : 124-8 ; discussion 128-9.
326. Michel PL, Iung B, Drissi F et al. La chirurgie mitrale conservatrice dans le traitement de l'insuffisance mitrale infectieuse. Arch Mal Cœur 1994 ; 87 : 349-55.
327. Acar C, Tolan M, Berrebi A et al. Homograft replacement of the mitral valve, graft selection, technique of implantation and results in forty-three patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1996 ; 111 : 367-74.
328. Iung B, Rousseau-Pazioud J, Cormier B et al. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2004 ; 43 : 386-92.
329. d'Udekem Y, David TE, Feindel CM et al. Long-term results of surgery for active infective endocarditis. Eur J Cardiothorac Surg 1997 ; 11 : 46-52.
330. Watanabe G, Haverich A, Speier R et al. Surgical treatment of active infective endocarditis with paravalvular involvement. J Thorac Cardiovasc Surg 1994 ; 107 : 171-7.
331. David TE. Surgical management of aortic root abscess. J Card Surg 1997 ; 12 (2 Suppl.) : 262-6 ; discussion 266-9.
332. Milon C, Gare JP, de Geyigney G et al. L'espérance de vie des malades opérés pour endocardite infectieuse a-t-elle augmenté dans les douze dernières années ? Arch Mal Cœur 1995 ; 88 : 1583-91.
333. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. Prog Cardiovasc Dis 1997 ; 40 : 239-64.
334. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A et al. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. Ann Thorac Surg 1997 ; 63 : 1737-41.
335. Alexiou C, Langley SM, Stafford H et al. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. Ann Thorac Surg 2000 ; 69 : 1448-54.
336. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. Ann Intern Med 1992 ; 117 : 567-72.
337. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004 ; 25 : 267-76.
338. Michel PL, Vitoux B, Hage A. Early or delayed surgery in acute native aortic valve endocarditis? In : Horstkotte D, Bodnar E (eds). Infective endocarditis. London : IRC Publishers, 1991 : 220-6.
339. Acar J, Michel PL, Varenne O et al. Surgical treatment of infective endocarditis. Eur Heart J 1995 ; 16 (Suppl. B) : 94-8.
340. Gillinov A, Shah R, Curtis W et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. Ann Thorac Surg 1996 ; 61 : 1125-30.
341. Parrino P, Kron I, Ross S et al. Does a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis. Ann Thorac Surg 1999 ; 67 : 59-64.
342. Tribouilloy C, Ruiz V, Roudaut R et al. Devenir des abcès para-annulaires traités médicalement : tentative d'identification de critères de pronostic favorable. Presse Med 1996 ; 25 : 1276-80.
343. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. Ann Intern Med 1992 ; 117 : 560-6.
344. Mathew J, Addai T, Anand A et al. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. Arch Intern Med 1995 ; 155 : 1641-8.
345. Leprince P, Nataf P, Cacoub P et al. Septicémies et endocardites sur sondes endocavitaires de stimulateur cardiaque ; indications chirurgicales et résultats. Arch Mal Cœur 1995 ; 88 : 241-6.
346. Klug D, Lacroix D, Savoye C et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. Circulation 1997 ; 95 : 2098-107.
347. Cacoub P, Leprince P, Nataf P et al. Pacemaker infective endocarditis. Am J Cardiol 1998 ; 82 : 480-4.
348. Vongpatanasin W, Hillis L, Lange R. Prosthetic heart valves. N Engl J Med 1996 ; 335 : 407-16.
349. Vlessis A, Khaki A, Grunkemeier Gea. Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: a review. J Heart Valve Dis 1997 ; 6 : 443-65.
350. Tornos P, Almirante B, Olona M et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. Clin Infect Dis 1997 ; 24 : 381-6.
351. Strandbridge T, Isalska B. Aspects of prosthetic valve endocarditis. J Infect 1997 ; 35 : 1-6.
352. Piper C, Körfer R, Horskotte D. Prosthetic valve endocarditis. Heart 2001 ; 85 : 590-3.
353. Daniel W, Mugge A, Martin R et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. N Engl J Med 1991 ; 324 : 795-800.
354. Sochowski R, Chan K. Implication of negative results on a monoplane transesophageal echocardiographic study in patients with suspected infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1993 ; 21 : 216-21.
355. Lamas C, Eykin S. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 713-9.
356. Perez-Vazquez A, Farinas C, Garcia-Palomo D et al. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis. Could sensitivity be improved? Arch Intern Med 2000 ; 160 : 1185-91.
357. Calderwood S, Swinski L, Karchmer A et al. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. J Thorac Cardiovasc Surg 1986 ; 92 : 776-83.
358. John M, Hibberd P, Karchmer A et al. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1302-9.

Références (suite)

282. King J, Nguyen V, Conrad S. Results of a prospective statewide reporting system for infective endocarditis. Am J Med Sci 1988 ; 295 : 517-27.
283. Von Reyn C, Levy B, Arbeit R, G et al. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 1981 ; 94 : 505-18.
284. Durack D, Lukes A, Bright D. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 1994 ; 96 : 200-9.
285. Haen B, Selton-Suty C, Danchin N et al. Evaluation of the Duke criteria versus the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 1995 ; 21 : 905-9.
286. Dodds G, Sexton D, Durack D et al. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. Am J Cardiol 1996 ; 77 : 403-7.
287. Habib G, Derumeaux G, Avierinos J et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1999 ; 33 : 2023-9.
288. Li J, Sexton D, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000 ; 30 : 633-8.
289. Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda G et al. Is the clinical spectrum and prognosis of native valve infective endocarditis in non-addicts changing? Eur Heart J 1995 ; 16 : 1686-91.
290. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital. 1980-1990. A review of 210 episodes. Medicine 1993 ; 72 : 90-102.
291. Bayer A, Bolger A, Taubert T et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998 ; 98 : 2936-48.
292. Delahaye JP, Delahaye F, Hoen B et al. Endocardite infectieuse. In : Acar J et Acar C (eds). Cardiopathies valvulaires acquises. 2e ed. Paris : Flammarion, 2000 : 275-315.
293. Mylonakis E, Calderwood S. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1318-30.
294. Acar J, Acar C, Michel PL. Infective endocarditis. In: Crawford MH, Di Marco JP (eds). Cardiology. Saint Louis : Mosby, 2001 ; 6-14 : 1-14.
295. Erbel R, Liu F, Ge J et al. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. Eur Heart J 1995 ; 16 : 588-602.
296. Blumberg E, Karalis D, Chandrasekaran K et al. Endocarditis associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? Chest 1995 ; 107 : 898-903.
297. Lesbre J, Tribouilloy C, Jaubourg M. Les abcès para-annulaires, à propos de 59 cas. Étude multicentrique. Arch Mal Coeur 1995 ; 88 : 321-8.
298. Choussat R, Thomas D, Isnard R et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis. Clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Eur Heart J 1999 ; 20 : 232-41.
299. Hart R, Foster J, Luther M et al. Stroke in infective endocarditis. Stroke 1990 ; 21 : 695-700.
300. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. Ann Thorac Surg 1991 ; 51 : 18-22.
301. Matsushita K, Kuriyama Y, Sawada T et al. Hemorrhagic and ischemic cerebrovascular complications of active infective endocarditis of native valve. Eur Neurol 1993 ; 33 : 267-74.
302. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. J Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 110 : 1745-55.
303. Roder B, Wandall D, Espersen F et al. Neurologic manifestations in staphylococcus aureus endocarditis. A review of 260 bacteremic cases in non drug addicts. Am J Med 1997 ; 102 : 379-86.
304. Kim S, Lee J, Kim T. Imaging of the neurological complications of infective endocarditis. Neuroradiology 1998 ; 40 : 109-13.
305. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 2781-7.
306. Trouillet J, Hoen B, Batik R. Les atteintes spléniques au cours des endocardites infectieuses. Rev Med Interne 1999 ; 20 : 258-63.
307. Di Salvo G, Habib G, Pergola V et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37 : 1069-76.
308. Habib G. Apport de l'échocardiographie dans l'endocardite infectieuse. Arch Mal Coeur 2003 ; 96 : 15-23.
309. Lutas E, Roberts R, Devereux R et al. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. Am Heart J 1986 ; 112 : 107-13.
310. Steckelberg J, Murphy J, Ballard D et al. Emboli in infective endocarditis: The prognostic value of echocardiography. Ann Intern Med 1991 ; 114 : 635-40.
311. Wallace S, Walton B, Kharbanda R et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. Heart 2002 ; 88 : 53-60.
312. Mugge A, Daniel W, Gunter F et al. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. J Am Coll Cardiol 1989 ; 14 : 631-8.
313. Sanfilippo A, Picard M, Newell J et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. J Am Coll Cardiol 1991 ; 18 : 1191-9.
314. Vilacosta I, Graupner C, Sanroman J et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39 : 1489-95.
315. Heinle S, Wilderman N, Harrison K et al. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Am J Cardiol 1994 ; 74 : 799-801.
316. De Castro S, Magni G, Beni S et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting events with active infective endocarditis involving native cardiac valves. Am J Cardiol 1997 ; 80 : 1030-4.
317. Vuille C, Nidorf M, Weyman A et al. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. Am Heart J 1994 ; 128 : 1200-9.
318. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. Eur Heart J 1995 ; 16 (Suppl. B) : 2-6.
319. Wilson W, Karchmer A, Dajani A. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK micro organisms. JAMA 1995 ; 274 : 1706-13.

Références (suite)

245. Ohata T, Kigawa I, Tohda E et al. Comparison of durability of bioprostheses in tricuspid and mitral positions. Ann Thorac Surg 2001 ; 71 : S240-S243.
246. Couetil JP, Argyriadis PG, Shafy A et al. Partial replacement of the tricuspid valve by mitral homografts in acute endocarditis. Ann Thorac Surg 2002 ; 73 : 1808-12.
247. Hvass U, Baron F, Fourchy D et al. Mitral homografts for total tricuspid valve replacement: comparison of two techniques. J Thorac Cardiovasc Surg 2001 ; 121 : 592-4.
248. Ramsheyi A, D'Attellis N, Le Lostec Z et al. Partial mitral homograft for tricuspid valve repair. Ann Thorac Surg 1997 ; 64 : 1486-8.
249. Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T et al. Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery. Ann Thorac Surg 2003 ; 75 : 1826-8.
250. Mueller XM, Tevaearai HT, Stumpe F et al. Tricuspid valve involvement in combined mitral and aortic valve surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 2001 ; 42 : 443-9.
251. Onoda K, Yasuda F, Takao M et al. Long-term follow-up after Carpentier-Edwards ring annuloplasty for tricuspid regurgitation. Ann Thorac Surg 2000 ; 70 : 796-9.
252. Pasaoglu I, Demircin M, Dogan R et al. De Vega's tricuspid annuloplasty: analysis of 195 patients. Thorac Cardiovasc Surg 1990 ; 38 : 365-9.
253. Rivera R, Duran E, Ajuria M. Carpentier's flexible ring versus De Vega's annuloplasty. A prospective randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg 1985 ; 89 : 196-203.
254. Poveda JJ, Bernal JM, Matorras P et al. Tricuspid valve replacement in rheumatic disease: preoperative predictors of hospital mortality. J Heart Valve Dis 1996 ; 5 : 26-30.
255. Dalrymple-Hay MJ, Leung Y, Ohri SK et al. Tricuspid valve replacement: bioprostheses are preferable. J Heart Valve Dis 1999 ; 8 : 644-8.
256. Farinas JM, Leclerc Y, Antchouey AM et al. Tricuspid valve replacement: long-term clinical and echocardiographic follow-up. Ann Chir 1996 ; 50 : 707-12.
257. Turina J, Stark T, Seifert B et al. Predictors of the long-term outcome after combined aortic and mitral valve surgery. Circulation 1999 ; 100 : II-48-II-53.
258. Staab ME, Nishimura RA, Dearani JA. Isolated tricuspid valve surgery for severe tricuspid regurgitation following prior left heart valve surgery: analysis of outcome in 34 patients. J Heart Valve Dis 1999 ; 8 : 567-74.
259. Hornick P, Harris PA, Taylor KM. Tricuspid valve replacement subsequent to previous open heart surgery. J Heart Valve Dis 1996 ; 5 : 20-5.
260. King R, Schaff H, Dianelson G. Surgery for tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement. Circulation 1984 ; 70 (Suppl. II) : 93-7.
261. Do QB, Pellerin M, Carrier M et al. Clinical outcome after isolated tricuspid valve replacement: 20-year experience. Can J Cardiol 2000 ; 16 : 489-93.
262. Kaul TK, Ramsdale DR, Mercer JL. Functional tricuspid regurgitation following replacement of the mitral valve. Int J Cardiol 1991 ; 33 : 305-13.
263. Cohn LH. Tricuspid regurgitation secondary to mitral valve disease: when and how to repair. J Card Surg 1994 ; 9 : 237-41.
264. Pellegrini A, Colombo T, Donatelli F et al. Evaluation and treatment of secondary tricuspid insufficiency. Eur J Cardiothorac Surg 1992 ; 6 : 288-96.
265. Henein MY, O'Sullivan CA, Li W et al. Evidence for rheumatic valve disease in patients with severe tricuspid regurgitation long after mitral valve surgery: the role of 3D echo reconstruction. J Heart Valve Dis 2003 ; 12 : 566-72.
266. Renzulli A, De Feo M, Carozza A et al. Surgery for tricuspid valve endocarditis: a selective approach. Heart Vessels 1999 ; 14 : 163-9.
267. Michel PL, Abou Jaoude S. Insuffisance tricuspidienne. In : Cardiopathies valvulaires acquises. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion 2e ed. 2000 : 249-61.
268. Lundin L, Hansson HE, Landelius J et al. Surgical treatment of carcinoid heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1990 ; 100 : 552-61.
269. Chassignolle JF, Obadia JF. Anévrysme de l'aorte thoracique dans la maladie de Marfan. Arch Mal Cœur 1997 ; 90 : 1713-21.
270. Mcginnie SL, Guy TS, Plappert T et al. Correction of traumatic tricuspid regurgitation using the double orifice technique. Ann Thorac Surg 2002 ; 73 : 963-5.
271. Unger P, Clevenbergh P, Crasset V et al. Pacemaker-related endocarditis inducing tricuspid stenosis. Am Heart J 1997 ; 133 : 605-7.
272. Heaven DJ, Henein MY, Sutton R. Pacemaker lead related tricuspid stenosis: a report of two cases. Heart 2000 ; 83 : 351-2.
273. Ames DE, Asherson RA, Coltart JD et al. Systemic lupus erythematosus complicated by tricuspid stenosis and regurgitation: successful treatment by valve transplantation. Ann Rheum Dis 1992 ; 51 : 120-2.
274. Roguin A, Rinkevich D, Milo S et al. Long-term follow-up of patients with severe rheumatic tricuspid stenosis. Am Heart J 1998 ; 136 : 103-8.
275. Bahl VK, Chandra S, Sharma S. Combined dilatation of rheumatic mitral and tricuspid stenosis with Inoue balloon catheter. Int J Cardiol 1993 ; 42 : 178-81.
276. Sobrino N, Calvo Orbe L, Merino JL et al. Percutaneous balloon valvuloplasty for concurrent mitral, aortic and tricuspid rheumatic stenosis. Eur Heart J 1995 ; 16 : 711-3.
277. Bahl VK, Chandra S, Mishra S. Concurrent balloon dilatation of mitral and tricuspid stenosis during pregnancy using an Inoue balloon. Int J Cardiol 1997 ; 59 : 199-202.
278. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. Eur Heart J 1995 ; 16 : 394-401.
279. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of a 1-year survey in France. JAMA 2002 ; 288 : 75-81.
280. Hogevik H, Olaison L, Andersson R et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5-year prospective study. Medicine 1995 ; 74 : 324-9.
281. Van Der Meer J, Thompson J, Valkenburg H et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. Patients characteristics. Arch Intern Med 1992 ; 152 : 1863-8.

Références (suite)

211. Groves PH, Lewis NP, Ikram S et al. Reduced exercise capacity in patients with tricuspid regurgitation after successful mitral valve replacement for rheumatic mitral valve disease. Br Heart J 1991 ; 66 : 295-301.
212. Groves PH, Ikram S, Ingold U et al. Tricuspid regurgitation following mitral valve replacement: an echocardiographic study. J Heart Valve Dis 1993 ; 2 : 273-8.
212bis. Pinzani A, De Gevigney G, Pinzani V et al. L'insuffisance cardiaque droite pré- et postopératoire des mitraux et mitroaortiques. Arch Mal Coeur 1993 ; 86 : 27-34.
213. Izumi C, Iga K, Konishi T. Progression of isolated tricuspid regurgitation late after mitral valve surgery for rheumatic mitral valve disease. J Heart Valve Dis 2002 ; 11 : 353-6.
214. Porter A, Shapira Y, Wurzel M et al. Tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement: clinical and echocardiographic evaluation. J Heart Valve Dis 1999 ; 8 : 57-62.
215. Aoyagi S, Maruyama H, Akasu K et al. Isolated tricuspid valve regurgitation resulting from severe annular dilatation: case report. J Heart Valve Dis 1999 ; 8 : 457-9.
216. Baizer CT, Stewart WJ, Cosgrove DM et al. Tricuspid valve surgery and intraoperative echocardiography: factors affecting survival, clinical outcome, and echocardiographic success. J Am Coll Cardiol 1998 ; 32 : 1023-31.
217. Delache A, Guerinon J, Fabiani JN et al. Étude anatomique des valvulopathies rhumatismale tricuspidiennes. Application à l'étude des différentes valvulopathies. Ann Chir Thorac Cardiovasc 1973 ; 12 : 343-9.
218. De Vega NG. Selective, adjustable and permanent annuloplasty. An original technic for the treatment of tricuspid insufficiency. Rev Esp Cardiol 1972 ; 25 : 555-6.
219. Abe T, Tukamoto M, Yanagiya M et al. De Vega's annuloplasty for acquired tricuspid disease: Early and late results in 110 patients. Ann Thorac Surg 1996 ; 62 : 1876-7.
220. Halper K, Haehnel JC, Augustin N et al. Surgery for tricuspid insufficiency: long-term follow-up after De Vega annuloplasty. Thorac Cardiovasc Surg 1993 ; 41 : 1-8.
221. Shahani R, Magotra RA. Late follow-up of tricuspid valve replacement for unguarded tricuspid anulus. J Thorac Cardiovasc Surg 1996 ; 112 : 555-6.
222. Kuwaki K, Morishita K, Tsukamoto M et al. Tricuspid valve surgery for functional tricuspid valve regurgitation associated with left-sided valvular disease. Eur J Cardiothorac Surg 2001 ; 20 : 577-82.
223. Sugimoto T, Okada M, Yamashita C et al. Surgical assessment of tricuspid valve replacement for severe tricuspid regurgitation without stenosis. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999 ; 5 : 300-3.
224. Sugimoto T, Okada M, Ozaki N et al. Long-term evaluation of treatment for functional tricuspid regurgitation with regurgitant volume: characteristic differences based on primary cardiac lesion. J Thorac Cardiovasc Surg 1999 ; 117 : 463-71.
225. Sugimoto T, Okada M, Ozaki N et al. Influence of functional tricuspid regurgitation on right ventricular function. Ann Thorac Surg 1998 ; 66 : 2044-50.
226. Okada Y, Shomura T, Yamaura Y et al. Comparison of the Carpentier and Duran prosthetic rings used in mitral reconstruction. Ann Thorac Surg 1995 ; 59 : 658-62 ; discussion 662-3.
227. Duran CG, Ubago JL. Clinical and hemodynamic performance of a totally flexible prosthetic ring for atrioventricular valve reconstruction. Ann Thorac Surg 1976 ; 22 : 458-63.
228. Gatti G, Maffei G, Lusa AM et al. Tricuspid valve repair with the Cosgrove-Edwards annuloplasty system: early clinical and echocardiographic results. Ann Thorac Surg 2001 ; 72 : 764-7.
229. Gillinov AM, Cosgrove DM 3rd, Shiota T et al. Cosgrove-Edwards Annuloplasty System: midterm results. Ann Thorac Surg 2000 ; 69 : 717-21.
230. Mc Carthy J, Cosgrove III D. Tricuspid valve repair with the Cosgrove-Edwards annular system. Ann Thorac Surg 1997 ; 64 : 267-8.
231. Melo JQ, Abecasis M, Neves J et al. Atrioventricular valve repair using externally adjustable flexible rings. J Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 110 : 1333-6 ; discussion 1336-7.
232. Tager R, Skudicky D, Mueller U et al. Long-term follow-up of rheumatic patients undergoing left-sided valve replacement with tricuspid annuloplasty—validity of preoperative echocardiographic criteria in the decision to perform tricuspid annuloplasty. Am J Cardiol 1998 ; 81 : 1013-6.
233. Fukuda N, Oki T, Luchi A et al. Right heart flow dynamics after tricuspid valve annuloplasty. Characteristics and time course. Jpn Heart J 1998 ; 5 : 339-46.
234. Cook J. Acurate adjustement of De Vega tricuspid annuloplasty using transesophageal echocardiography. Ann Thorac Surg 1994 ; 58 : 570-2.
235. Kurlansky P, Rose E, Malm J. Adjustable annuloplasty for tricuspid insufficiency. Ann Thorac Surg 1994 ; 58 : 594-5.
236. Scully HE, Armstrong CS. Tricuspid valve replacement. Fifteen years of experience with mechanical prostheses and bioprostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 109 : 1035-41.
237. Delahaye JP, Rondepierre D, Gaspard P. Le remplacement valvulaire tricuspidien par la prothèse de Hancock. Arch Mal Coeur 1981 ; 74 : 281-8.
238. Carrier M, Hebert Y, Pellerin M et al. Tricuspid valve replacement: an analysis of 25 years of experience at a single center. Ann Thorac Surg 2003 ; 75 : 47-50.
239. Carrier M, Pellerin M, Bouchard D et al. Long-term results with triple valve surgery. Ann Thorac Surg 2002 ; 73 : 44-7.
240. Van Nooten GJ, Caes F, Taeymans Y et al. Tricuspid valve replacement: postoperative and long-term results. J Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 110 : 672-9.
241. McGrath LB, Gonzalez-Lavin L, Bailey BM et al. Tricuspid valve operations in 530 patients. Twenty-five-year assessment of early and late phase events. J Thorac Cardiovasc Surg 1990 ; 99 : 124-33.
242. Kawachi Y, Tominaga R, Hisahara M et al. Excellent durability of the Hancock porcine bioprosthesis in the tricuspid position. A sixteen-year follow-up study. J Thorac Cardiovasc Surg 1992 ; 104 : 1561-6.
243. Nakano K, Eishi K, Kosakai Y et al. Ten-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial xenograft in the tricuspid position. J Thorac Cardiovasc Surg 1996 ; 111 : 605-12.
244. Nakano K, Ishiboshi-Ueda H, Kobayashi J et al. Tricuspid valve replacement with bioprostheses: long-term results and causes of valve dysfunction. Ann Thorac Surg 2001 ; 71 : 105-9.

Références (suite)

175. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M et al. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II. Cardiac insufficiency bisoprolol Study. Am Heart J 2002 ; 143 ; 301-7.
176. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. J Am Coll Cardiol 1998 ; 32 : 1825-31.
177. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. J Interv Card Electrophysiol 2000 ; 4 : 395-404.
178. Carpentier A, Loulmet D, Deloche A. Surgical anatomy and management of ischemic mitral valve incompetence. Circulation 1987 ; 76 (Suppl IV) : 446.
179. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. J Thorac Cardiovasc Surg 2001 ; 122 : 674-81.
180. Calafiore AM, Gallina S, Di Mauro M et al. Mitral valve procedure in dilated cardiomyopathy: repair or replacement? Ann Thorac Surg 2001 ; 71 : 1146-52 ; discussion 1152-3.
181. Fasol R, Wild T, Pfannmuller B et al. Papillary muscle shortening for mitral valve reconstruction in patients with ischaemic mitral insufficiency. Eur Heart J 1998 ;19 : 1730-4.
182. Desjardins V, Enriquez-Sarano M, Tajik A et al. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. Am J Med 1996 ; 100 : 149-56.
183. Lamas G, Mitchell G, Flaker G et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Circulation 1997 ; 96 : 827-33.
184. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr K et al. Ischemic mitral regurgitation: long term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. Circulation 2001 ; 103 : 1759-64.
185. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Piérard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. Circulation 2003 ; 108 : 1713-7.
186. Timek TA, Dagum P, Lai DT et al. Will a partial posterior annuloplasty ring prevent acute ischemic mitral regurgitation? Circulation 2002 ; 106 (Suppl 1) : I-33-I-39.
187. Timek TA, Lai DT, Tibayan F et al. Annular versus subvalvular approaches to acute ischemic mitral regurgitation. Circulation 2002 ; 106 (Suppl 1) : I-27-I-32.
188. Hung J, Guerrero JL, Handschumacher MD et al. Reverse ventricular remodeling reduces ischemic mitral regurgitation: echo-guided device application in the beating heart. Circulation 2002 ; 106 : 2594-600.
189. Obadia JF, Casali C, Chassignolle JF et al. Mitral subvalvular apparatus: different functions of primary and secondary chordae. Circulation 1997 ; 96 : 3124-8.
190. Obadia JF, Janier M. Second order anterior mitral leaflets play a role in preventing systolic anterior motion. Ann Thorac Surg 2002 ; 73 : 1689-90 ; author reply 1690.
191. Kwan J, Shiota T, Agler DA et al. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study. Circulation 2003 ; 10 ; 1135-40.
192. Yiu S, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C et al. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction. A quantitative clinical study. Circulation 2000 ; 102 : 1400-6.
193. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S et al. Optimal length of pericardial strip for posterior mitral over-reductive annuloplasty. Ann Thorac Surg 2003 ; 75 : 1982-4.
194. Obadia JF, el Farra M, Bastien OH et al. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair. J Thorac Cardiovasc Surg 1997 ; 114 : 179-85.
195. Bolling S, Deeb G, Brunsing L et al. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 1995 ; 109 : 676-82.
196. Bolling SF. Mitral reconstruction in cardiomyopathy. J Heart Valve Dis 2002 ; 11 (Suppl. 1) : S26-S31.
197. Kawaguchi AT, Karamanoukian HL, Bocchino LO et al. Does repair of mitral regurgitation eliminate the need for left ventricular volume reduction? J Card Surg 2003 ; 18 (Suppl. 2) : S95-S100.
198. Kay C, Kay J, Zubiate P et al. Mitral valve repair for mitral regurgitation secondary to coronary artery disease. Circulation 1986 ; 74 : 188-98.
199. Chen FY, Adams DH, Aranki SF et al. Mitral valve repair in cardiomyopathy. Circulation 1998 ; 98 (19 Suppl.) : II-124-II-127.
200. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM et al. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ; 115 : 381-6 ; discussion 387-8.
201. Hausmann H, Siniawski H, Hetzer R. Mitral valve reconstruction and replacement for ischemic mitral insufficiency: seven years' follow up. J Heart Valve Dis 1999 ; 8 : 536-42.
202. Czer L, Maurer G, Trento A. Comparative efficacy of ring and suture annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. Circulation 1992 ; 86 (Suppl. 2) ; II-46-II-52.
203. Dion R. Ischemic mitral regurgitation: when and how should it be corrected? J Heart Valve Dis 1993 ; 2 : 536-43.
204. Schulte HD, Preusse CJ, Horstkotte D et al. Preservation of the posterior mitral valve leaflet and effect on follow-up results after additional mitral valve implantation. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1992 : 529-36.
205. Gillinov AM, Faber C, Houghtaling PL et al. Repair versus replacement for degenerative mitral valve disease with coexisting ischemic heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 125 : 1350-62.
206. Miller DC. Ischemic mitral regurgitation redux—to repair or to replace? J Thorac Cardiovasc Surg 2001 ; 122 : 1059-62.
207. Rankin J, Feneley M, Hickey MS. A clinical comparison of mitral valve repair versus valve replacement in ischemic mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 1988 ; 95 : 165-77.
208. Lehman K, Francis C, Dodge H. Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. Ann Intern Med 1992 ; 117 : 10-7.
209. Tcheng J, Jackman J, Nelson C et al. Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. Ann Intern Med 1992 ; 117 : 18-24.
210. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. Am Heart J 2000 ; 139 : 596-608.

Références (suite)

138. Horstkotte D, Loogen F, Kleikamp G et al. The influence of heart valve replacement on the natural history of isolated mitral, aortic and multivalvular disease. Z Kardiol 1983 ; 72 : 494-503.
139. Ling H, Enriquez-Sarano M, Seward J et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflets. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1417-23.
140. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling L et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. J Am Coll Cardiol 1999 ; 34 : 2078-85.
141. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. Circulation 2002 ; 106 : 1355-61.
142. Grigioni F, Avierinos J, Scott C et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. J Am Coll Cardiol 2002 ; 40 : 84-92.
143. Carpentier A. La valvuloplastie reconstructive. Une nouvelle technique de valvuloplastie mitrale. Presse Med 1969 ; 77 : 251-3.
144. Carpentier A, Deloche A, Dauptain J et al. A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg 1971 ; 61 : 1-13.
145. Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani J et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: Ten year appraisal. J Thorac Cardiovasc Surg 1980 ; 79 : 338-48.
146. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the "French Correction". J Thorac Cardiovasc Surg 1983 ; 86 : 323-37.
147. Perier P, Deloche A, Chauvaud S et al. Comparative evaluation of mitral valve repair and replacement with Starr, Bjork, and porcine valve prostheses. Circulation 1984 ; 70 : I-187-I-192.
148. Deloche A, Jebara V, Relland J et al. Valve repair with Carpentier techniques: The second decade. J Thorac Cardiovasc Surg 1990 ; 99 : 990-1002.
149. Wisenbaugh T, Skudicky D, Sareli P. Prediction of outcome after valve replacement for rheumatic mitral regurgitation in the era of chordal preservation. Circulation 1994 ; 89 : 191-7.
150. Komeda M, David TE, Rao V et al. Late hemodynamic effects of the preserved papillary muscles during mitral valve replacement. Circulation 1994 ; 90 : II-190-II-194.
151. Acar J, Michel PL, Luxereau P et al. Indications for surgery in mitral regurgitation. Eur Heart J 1991 ; 12 (Suppl. B) : 52-4.
152. Enriquez-Sarano M, Tajik A, Schaff H et al. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. Circulation 1994 ; 90 : 830-7.
153. Enriquez-Sarano M, Tajik A, Schaff H et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: Results and clinical implications. J Am Coll Cardiol 1994 ; 24 : 1536-43.
154. Gaasch W, John R, Aurigemma G. Managing asymptomatic patients with chronic mitral regurgitation. Chest 1995 ; 108 : 842-7.
155. Lee E, Shapiro L, Wells F. Superiority of mitral valve repair in surgery for degenerative mitral regurgitation. Eur Heart J 1997 ; 18 : 655-63.
156. Sousa Uva M, Dreyfus G, Rescigno G et al. Surgical treatment of asymptomatic and mildly symptomatic mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 1996 ; 112 : 1240-9.
157. Schlant R. Timing of surgery for patients with nonischemic severe mitral regurgitation [editorial; comment]. Circulation 1999 ; 99 : 338-9.
158. Tribouilloy C, Enriquez-Sarano M, Schaff H et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: Rationale for optimizing surgical indications. Circulation 1999 ; 99 : 400-5.
159. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. Circulation 2001 ; 104 (Suppl. 1) : I-8-I-11.
160. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV et al. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. Circulation 2001 ; 104 (Suppl 1) : I-1-I-7.
161. Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A et al. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. Circulation 2001 ; 104 (Suppl. 1) : I-12-I-15.
162. Remadi JP, Baron O, Roussel C et al. Isolated mitral valve replacement with St. Jude medical prosthesis: long-term results: a follow-up of 19 years. Circulation 2001 ; 103 : 1542-5.
163. Corbineau H, Du Haut Cilly FB, Langanay T et al. Structural durability in Carpentier Edwards Standard bioprosthesis in the mitral position: a 20-year experience. J Heart Valve Dis 2001 ; 10 : 443-8.
164. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 893-904.
165. Hanania G. Which heart valve prosthesis for patients aged between 60 and 70 years? Heart 2003 ; 89 : 481-2.
166. Bando K, Kobayashi J, Kosakai Y et al. Impact of Cox maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2002 ; 124 : 575-83.
167. Dujardin K, Enriquez-Sarano M, Bailey K et al. Grading of mitral regurgitation by quantitative Doppler echocardiography - Calibration by left ventricular angiography in routine clinical practice. Circulation 1997 ; 96 : 3409-15.
168. Wisenbaugh T, Sinovich V, Dulbh A et al. Six-month pilot study of captopril for mildly symptomatic, severe isolated mitral and isolated aortic regurgitation. J Heart Valve Dis 1994 ; 3 : 197-204.
169. Schon H, Schrater G, Barthel P et al. Quinapril therapy in patients with chronic mitral regurgitation. J Heart Valve Dis 1994 ; 3 ; 303-12.
170. Reimold S, Rutherford J. Valvular Heart Disease in Pregnancy. N Engl J Med 2003 ; 349 : 52-9.
171. Blondheim D, Jacobs L, Kotler M. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. Am Heart J 1991 ; 122 : 763-71.
172. Le Feuvre C, Metzger JP, Lachurie ML et al. Treatment of severe mitral regurgitation caused by ischemic papillary muscle dysfunction: indications for coronary angioplasty. Am Heart J 1992 ; 123 : 860-5.
173. Hanania G, Pentifer P, Gerbaux A et al. L'insuffisance mitrale dans la myocardiopathie non obstructive. Arch Mal Coeur 1972 ; 65 : 543-58.
174. Evangelista-Masip A, Bruguera-Cortada J, Serrat-Serradell R. Influence of mitral regurgitation on the response to captopril therapy for congestive heart failure caused by idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992 ; 69 : 373-6.

Références (suite)

104. Orrange S, Kawanishi D, Lopez B et al. Actuarial outcome after catheter balloon commissurotomy in patients with mitral stenosis. Circulation 1997 ; 95 : 382-9.
105. Meneveau N, Schiele F, Seronde M et al. Predictors of event-free survival after percutaneous mitral commissurotomy. Heart 1998 ; 80 : 359-64.
106. Stefanadis C, Stratos C, Lambrou Sao. Retrograde nontransseptal ballon mitral valvuloplasty. Immediate results and intermediate long-term outcome in 441 cases - a multicenter experience. J Am Coll Cardiol 1998 ; 32 : 1009-16.
107. Chen C, Cheng T, Chen J et al. Long-term results of percutaneous balloon mitral valvuloplasty for mitral stenosis: a follow-up study to 11 years in 202 patients. Cathet Cardiovasc Diagn 1998 ; 43 : 132-9.
108. Hernandez R, Banuelos C, Alfonso F et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after percutaneous mitral valvulplasty with the Inoue balloon. Circulation 1999 ; 99 : 1580-6.
109. Iung B, Garbarz E, Michaud P et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy in a series of 1024 patients. Circulation 1999 ; 99 : 3272-8.
110. Ben Farhat M, Betbout F, Gamra H et al. Predictors of long-term event-free survival and of freedom from restenosis after percutaneous balloon mitral commissurotomy. Am Heart J 2001 ; 142 : 1072-9.
111. Arora R, Kalra G, Singh S et al. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy: immediate and long-term follow-up results. Cathet Cardiovasc Interv 2002 ; 55 : 450-6.
112. Palacios I, Sanchez P, Harrell L et al. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. Circulation 2002 ; 105 : 1465-71.
113. Cormier B, Vahanian A, Iung B et al. Influence of percutaneous mitral commissurotomy on left atrial spontaneous contrast of mitral stenosis. Am J Cardiol 1993 ; 71 : 842-7.
114. Porte J, Cormier B, Iung B et al. Early assessment by transesophageal echocardiography of left atrial appendage function after percutaneous mitral commissurotomy. Am J Cardiol 1996 ; 77 : 72-6.
115. Peverill R, Harper R, Gelman J et al. Determinants of increased regional left atrial activity in patients with mitral stenosis. Circulation 1996 ; 94 : 331-9.
116. Ellis L, Singh J, Morales D et al. Fifteen to twenty-year study of one thousand patients undergoing closed mitral valvotomy. Circulation 1973 ; 48 : 357-64.
117. Hickey M, Blackstone E, Kirklin J et al. Outcome probabilities and life history after surgical mitral commissurotomy: implications for balloon commissurotomy. J Am Coll Cardiol 1991 ; 17 : 29-42.
118. Hammermeister K, Sethi G, Henderson W et al. Outcome 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. J Am Coll Cardiol 2000 ; 36 : 1152-8.
119. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley D et al. Twenty-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. Heart 2003 ; 89 : 715-21.
120. Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy. Seven-year follow-up results of a randomized trial. Circulation 1998 ; 97 : 245-50.
121. Reyes V, Raju B, Wynne J et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. N Engl J Med 1994 ; 331 : 961-7.
122. Rahimtoola S, Durairaj A, Mehra A et al. Current evaluation and management and management of patients with mitral stenosis. Circulation 2002 ; 106 : 1183-8.
123. Wilkins G, Weyman A, Abascal V et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J 1988 ; 60 : 299-308.
124. Cormier B, Vahanian A, Michel PL et al. Évaluation par échographie bidimensionnelle et doppler des résultats de la valvuloplastie mitrale percutanée. Arch Mal Cœur 1989 ; 82 : 185-91.
125. Chiang C, Lo S, Ko Y et al. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. Ann Intern Med 1998 ; 128 : 885-9.
126. Vahanian A. Balloon valuvoplasty. Heart 2001 ; 85 : 223-8.
127. Iung B, Garbarz E, Doutrelant L et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy for calcific mitral stenosis. The advantage of an individual assessment for patient selection. Am J Cardiol 2000 ; 85 : 1308-14.
128. Sutaria N, Elder A, Shaw T. Long term outcome of percutaneous mitral balloon valvotomy in patients aged 70 and over. Heart 2000 ; 83 : 433-8.
129. Iung B, Cormier B, Farah Bao. Percutaneous mitral commissurotomy in the elderly. Eur Heart J 1995 ; 16 : 1092-9.
130. De Souza J, Martinez EJ, Ambrose J et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy during pregnancy. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37 : 900-3.
131. Iung B, Cormier B, Elias J et al. La commissurotomie mitrale percutanée durant la grossesse. Arch Mal Cœur 1993 ; 86 : 995-9.
132. Iung B, Garbarz E, Michaud P et al. Percutaneous mitral commissurotomy for restenosis after surgical commissurotomy: late efficacy and implications for patients selection. J Am Coll Cardiol 2000 ; 35 : 1295-302.
133. Iung B, Garbarz E, Michaud P et al. Immediate and mid-term results of repeat percutaneous mitral commissurotomy for restenosis following earlier percutaneous mitral commissurotomy. Eur Heart J 2000 ; 21 : 1683-9.
134. Hanania G, Champeau B, Collin P et al. Évolution en 10 ans des valvulopathies acquises opérées en France. Étude multicentrique. Arch Mal Cœur 1986 ; 79 : 1402-10.
135. Zile M, Gaasch W, Carroll J et al. Chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress. J Am Coll Cardiol 1984 ; 3 : 235-42.
136. Carabello B, Nolan S, McGuire L. Assessment of preoperative left ventricular function in patients with mitral regurgitation: value of the end-systolic wall stress-end-systolic volume ratio. Circulation 1981 ; 64 : 1212-7.
137. Delahaye JP, Gare J, Viguier E et al. Natural history of severe mitral regurgitation. Eur Heart J 1991 ; 12 (Suppl. B) : 5-9.

Références (suite)

67. Ishii K, Hirota Y, Suwa M et al. Natural history and left ventricular response in chronic aortic regurgitation. Am J Cardiol 1996 ; 78 : 357-61.
68. Bonow RO, Rosing DR, McIntosh C et al. The natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal ventricular function. Circulation 1983 ; 68 : 509-17.
69. Gaasch W, Carroll J, Levine H et al. Chronic aortic regurgitation: prognostic value of left ventricular end-systolic dimension and end-diastolic radius/thickness ratio. J Am Coll Cardiol 1983 ; 1 : 775-82.
70. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik A et al. Surgery for aortic regurgitation in women: contrasting indications and outcomes as compared with men. Circulation 1996 ; 94 : 2472-8.
71. Chaliki H, Mohty D, Avierinos J et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. Circulation 2002 ; 19 : 2687-93.
72. Rappaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. Am J Cardiol 1975 ; 35 : 221-7.
73. Shores J, Berger K, Murphy E et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long term of B-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med 1994 ; 330 : 1335-41.
74. Roman R, Rosen S, Kramer-Fox R et al. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilatation in the Marfan syndrome. J Am Coll Cardiol 1993 ; 22 : 1470-6.
75. Legget M, Unger T, O'Sullivan C et al. Aortic root complications in Marfan's syndrome:indentification of a lower risk group. Heart 1996 ; 75 : 389-95.
76. Gott V, Pyeritz R, McGovern G et al. Surgical treatment of aneurysm of ascending aorta in the Marfan's syndrome: results of composite-graft repair in 50 patients. N Engl J Med 1986 ; 314 : 1070-4.
77. Devereux R, Roman M. Aortic disease in Marfan's syndrome. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1358-9.
78. Roman M, Devereux R, Kramer-Fox R et al. Two-dimentional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol 1989 ; 64 : 507-12.
79. Silverman D, Gray J, Roman M et al. Family history of severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is associated with increased aortic diameter and decreased survival. J Am Coll Cardiol 1995 ; 26 : 1062-7.
80. Rossiter J, Repke J, Morales A et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 1599-606.
81. Iung B, Baron G, Butchart E et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. Eur Heart J 2003 ; 13 : 1231-43.
82. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik A et al. Optimizing timing of surgery in patients with chronic severe aortic regurgitation: the role of symptoms. J Am Coll Cardiol 1997 ; 30 : 746-52.
83. Turina J, Milincic J, Seifert B et al. Valve replacement in chronic aortic regurgitation: true predictors of survival after extended follow-up. Circulation 1998 ; 98 : II-100-II-107.
84. Cormier B, Vahanian A, Luxereau P et al. Résultat du remplacement valvulaire dans l'insuffisance aortique a- ou paucisymptomatique. Arch Mal Cœur 1987 ; 80 : 66-73.
85. Turina J, Turina M, Rothlin M et al. Improved late survival in patients with chronic aortic regurgitation by earlier operation. Circulation 1984 ; 70 (Suppl. I) : I-147-I-152.
86. Murdoch J, Walter B, Halpern B et al. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. N Engl J Med 1972 ; 286 : 804-8.
87. Gott V, Greene P, Alejo D et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1307-16.
88. David T, Feindel M. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic valve incompetence and aneurysm of ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 1992 ; 103 : 617-22.
89. Birks E, Webb C, Child A et al. Early and long term results of a valve-sparing operation for Marfan syndrome. Circulation 1999 ; 100 (Suppl. II) : II-29-II-35.
90. Acar J, Michel PL, Luxereau P et al. How to manage patients with severe left ventricular dysfunction and valvular regurgitation? J Heart Valve Dis 1996 ; 5 : 421-9.
91. Mc Donald M, Smedira N, Blackstone E et al. Reduced survival in women after valve surgery for aortic regurgitation: effect of aortic enlargement and late aortic rupture. J Thorac Cardiovasc Surg 2000 ; 119 : 1205-15.
92. Lin M, Chiang H, Lin S et al. Vasodilator therapy in chronic asymptomatic aortic regurgitation: enalapril versus hydralazine therapy. J Am Coll Cardiol 1994 ; 24 : 1046-53.
93. Scognamiglio R, Rahimtoola S, Fasoli G et al. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. N Engl J Med 1994 ; 331 : 689-94.
94. Shon H, Dorn R, Barthel P et al. Effect of 12 months quinapril therapy in asymptomatic patients whith chronic aortic regurgitation. J Heart Valve Dis 1994 ; 3 : 500-9.
95. Rowe J, Bland E, Sprague H et al. The course of mitral stenosis without surgery: ten-and twenty-year perspectives. Ann Intern Med 1960 ; 52 : 741-9.
96. Bannister R. The risk of deferring valvotomy in patients with moderate mitral stenosis. Lancet 1960 ; 2 : 329-33.
97. Black I, Hopkins A, Lee L et al. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. J Am Coll Cardiol 1991 ; 18 : 398-404.
98. Joswig B, Glover M, Handler J et al. Contrasting progression of mitral stenosis in Malayans versus American-born Caucasians. Am Heart J 1982 ; 104 : 1400-3.
99. Herrmann H, Ramaswamy K, Isner J et al. Factors influencing immediate results, complications, and short-term follow-up status after Inoue balloon mitral valvotomy: a North American multicenter study. Am Heart J 1992 ; 124 : 160-6.
100. The NHLBI balloon valvuloplasty registry participants. Complications and mortality of percutaneous balloon mitral commissurotomy. Circulation 1992 ; 85 : 2014-24.
101. Chen C, Cheng T. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty by Inoue technique. A multicenter study of 4832 patients in China. Am Heart J 1995 ; 129 : 1197-202.
102. Iung B, Cormier B, Ducimetière P et al. Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy: a predictive model on a series of 1 514 patients. Circulation 1996 ; 94 : 2124-30.
103. Neumayer U, Schmidt HK, Fassbender D, Mannebach H, Bogunovic N, Horstkotte D. Early (three-month) results of percutaneous mitral valvotomy with Inoue balloon in 1 123 consecutive patients comparing various age groups. Am J Cardiol 2002 ; 90 : 190-3.

Références (suite)

34. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ et al. Percutaneous balloon valvuloplasty for calcific aortic stenosis. A treatment 'sine cure'? Eur Heart J 1988 ; 9 : 782-94.
35. Berland J, Cribier A, Savin T et al. Percutaneous balloon valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis and low ejection fraction. Immediate results and 1-year follow-up. Circulation 1989 ; 79 : 1189-96.
36. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2004 ; 43 : 698-703.
37. Otto CM. Valvular aortic stenosis: which measure of severity is best? Am Heart J 1998 ; 136 : 940-2.
38. Kennedy K, Nishimura R, Olmes D et al. Natural history of moderate aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1991 ; 17 : 313-9.
39. Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. Circulation 2002 ; 105 : 1746-50.
40. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. Circulation 1978 ; 58 : 20-4.
41. Pibarot P, Dumesnil JG, Lemieux M et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. J Heart Valve Dis 1998 ; 7 : 211-8.
42. Carabello BA, Green LH, Grossman W et al. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. Circulation 1980 ; 62 : 42-8.
43. De Filippi C, Willet D, Brickner E et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from non sever valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. Am J Cardiol 1995 ; 75 : 191-4.
44. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM et al. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. Circulation 2002 ; 106 : 809-13.
45. Monin JL, Quere JP, Monchi M et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. Circulation 2003 ; 108 : 319-24.
46. Monin JL, Monchi M, Gest V et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37 : 2101-7.
47. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. Heart 1999 ; 82 : 143-8.
48. Rahimtoola S. "Prophylactic" valve replacement for mild aortic valve disease at time of surgery for other cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol 1999 ; 33 : 2009-15.
49. Antunes MJ. The dilemma of moderate aortic valve disease in patients subjected to coronary artery bypass grafting. J Heart Valve Dis 2002 ; 11 : 710-2.
50. Rahimtoola SH. Should patients with asymptomatic mild or moderate aortic stenosis undergoing coronary artery bypass surgery also have valve replacement for their aortic stenosis? Heart 2001 ; 85 : 337-41.
51. Tribouilloy C, Goissen T, Enriquez-Sarano M. Quand opérer une insuffisance aortique chronique asymptomatique? Arch Mal Cœur 2003 ; 96 : 607-14.
52. Malergue M, Abergel E, Bernard Y et al. Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant les indications de l'échocardiographie-doppler. Arch Mal Cœur 1999 ; 92 : 1347-79.
53. Michel PL, Acar J, Chomette G et al. Degenerative aortic regurgitation. Eur Heart J 1991 ; 12 : 875-82.
54. Dujardin K, Enriquez-Sarano M, Schaff H et al. Mortality and morbidity of severe aortic regurgitation in clinical practice: A Long-Term Follow Up Study. Circulation 1999 ; 99 : 1851-7.
55. Acar J, Luxereau P, Duçimetière P et al. Prognosis of surgically treated chronic aortic valve disease. Predictive indicators of early postoperative risk and long term survival. J Thorac Cardiovasc Surg 1981 ; 82 : 114-26.
56. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik A et al. Aortic regurgitation complicated by extreme left ventricular dilatation: long-term outcome after surgical correction. J Am Coll Cardiol 1996 ; 27 : 670-7.
57. Cormier B, Vahanian A, Luxereau P et al. Should asymptomatic or mildly symptomatic aortic regurgitation be operated on? Z Kardiol 1986 ; 75 (Suppl. 2) : 141-5.
58. Banow R, Picone A, McIntosh C. Survival and functional results after valve replacement for aortic regurgitation from 1976 to 1983: impact of preoperative left ventricular function. Circulation 1985 ; 72 : 1244-56.
59. Banow RO, Dodd JT, Maron BJ et al. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. Circulation 1988 ; 78 : 1108-20.
60. Michel PL, Iung B, Abou Jaoude S et al. The effect of left ventricular systolic function on long term survival in mitral and aortic regurgitation. J Heart Valve Dis 1995 ; 4 (Suppl. II) : S160-S169.
61. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina G et al. Ten-year clinical laboratory follow-up after application of a symptom-based therapeutic strategy to patients with severe chronic aortic regurgitation of predominant rheumatic etiology. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 1316-24.
62. Banow R, Lakatos E, Maron B et al. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. Circulation 1991 ; 84 : 1625-35.
63. Borer J, Hochreiter C, Herrold E et al. Prediction of indication for Valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. Circulation 1998 ; 97 : 525-34.
64. Scognamiglio R, Fasoli G, Dalla Volta S. Progression of myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic insufficiency. Clin Cardiol 1986 ; 9 : 151-6.
65. Siemienczuk D, Greenberg B, Morris C. Chronic aortic insufficiency: factors associated with progression to aortic valve replacement. Ann Intern Med 1989 ; 110 : 587-92.
66. Tornos M, Olona M, Permanyer-Miralda G et al. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: a long-term prospective follow-up study. Am Heart J 1995 ; 130 : 333-9.

Références

1. Bonow R, Carabello B, DeLeon A et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Executive Summary. Circulation 1998 ; 98 : 1949-84.
2. Iung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos M et al. Recommandations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. Eur Heart J 2002 ; 23 : 1253-66.
3. Acar J, Michel PL, Dorent R et al. Evolution des étiologies des valvulopathies opérées en France sur une période de 20 ans. Arch Mal Coeur 1992 ; 85 : 411-5.
4. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. Heart 2000 ; 83 : 721-5.
5. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol 1993 ; 21 : 1220-5.
6. Roques F, Nashef SA, Michel P et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. Eur J Cardiothorac Surg 1999 ; 15 : 816-22 ; discussion 822-13.
7. Nashef SA, Roques F, Hammill BG et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2002 ; 22 : 101-5.
8. Roques F, Nashef SA, Michel P. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. J Heart Valve Dis 2001 ; 10 : 572-7 ; discussion 577-8.
9. Kertai MD, Bountioukos M, Boersma E et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. Am J Med 1 2004 ; 116 : 8-13.
10. Eagle KA, Berger PB, Calkins H et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 2002 ; 39 : 542-53.
11. Iung B, Drissi MF, Michel PL et al. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: a comparative study. J Heart Valve Dis 1993 ; 2 : 430-9.
12. Lytle B, Cosgrove D, Gill C et al. Aortic valve replacement combined with myocardial revascularization. Late results and determinants of risk for 471 in-hospital survivors. J Thorac Cardiovasc Surg 1988 ; 95 : 402-14.
13. Hannan EL, Racz MJ, Jones RH et al. Predictors of mortality for patients undergoing cardiac valve replacements in New York State. Ann Thorac Surg 2000 ; 70 : 1212-8.
14. Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B et al. Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. Ann Thorac Surg 2000 ; 70 : 1939-45.
15. Tribouilloy C, Enriquez-Sarano M, Schaff H et al. Excess Mortality Due To Coronary Artery Disease after Valvular Surgery: Secular Trends in valvular regurgitation and effect of internal mammary bypass. Circulation 1998 ; 98-II : II-108-II-115.
16. Cohen G, David TE, Ivanov J et al. The impact of age, coronary artery disease, and cardiac comorbidity on late survival after bioprosthetic aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 1999 ; 117 : 273-84.
17. Aronow WS, Kronzon I. Prevalence and severity of valvular aortic stenosis determined by Doppler echocardiography and its association with echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy and physical signs of aortic stenosis in elderly patients. Am J Cardiol 1991 ; 67 : 776-7.
18. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH et al. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. J Am Coll Cardiol 1992 ; 19 : 283-8.
19. Nistri S, Sorbo MD, Marin M et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. Heart 1999 ; 82 : 19-22.
20. Matthias Bechtel JF, Noack F, Sayk F et al. Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: comparison of patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. J Heart Valve Dis 2003 ; 12 : 54-9 ; discussion 59-61.
21. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. Am Heart J 1980 ; 99 : 419-24.
22. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR et al. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1990 ; 15 : 1012-7.
23. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997 ; 95 : 2262-70.
24. Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 2000 ; 343 : 611-7.
25. Turina J, Hess O, Sepulcri F et al. Spontaneous course of aortic valve disease. Eur Heart J 1987 ; 8 : 471-83.
26. Peter M, Hoffmann A, Parker C et al. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. Chest 1993 ; 103 : 1715-9.
27. Ross J Jr, Braunwald E. The influence of correlative operations on the natural history of aortic stenosis. Circulation 1968 ; 38 (Suppl. V) : 61-72.
28. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE et al. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. Heart 2001 ; 86 : 381-6.
29. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M et al. Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of the Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg 1999 ; 67 : 943-51.
30. Grover FL, Edwards FH. Similarity between the STS and New York State databases for valvular heart disease. Ann Thorac Surg 2000 ; 70 : 1143-4.
31. Butchart EG, Payne N, Li HH et al. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 ; 123 : 715-23.
32. Jamieson WR, David TE, Feindel CM et al. Performance of the Carpentier-Edwards SAV and Hancock-II porcine bioprostheses in aortic valve replacement. J Heart Valve Dis 2002 ; 11 : 424-30.
33. Koolbergen DR, Hazekamp MG, de Heer E et al. The pathology of fresh and cryopreserved homograft heart valves: an analysis of forty explanted homografts valves. J Thorac Cardiovasc Surg 2002 ; 124 : 689-97.

doivent être privilégiés. La mortalité et la morbidité périopératoires de ces patients ont tendance à se rapprocher de plus en plus de celles observées chez les monovalvulaires, à condition que les indications chirurgicales soient portées suffisamment tôt dans l'évolution naturelle de la maladie. La mortalité périopératoire des séries actuelles de double remplacement mitro-aortique est en moyenne inférieure à 10 % avec une survie actuarielle à 10 ans voisine de 50 % [431-433]. Dans les triples remplacements valvulaires, la mortalité opératoire rapportée est très variable, de 5 à 37 %, les meilleurs résultats étant ceux des séries les plus récentes [434-438]. Quelques observations de double valvuloplastie percutanée ont été rapportées chez des patients avec sténoses mitrale et tricuspide rhumatismales [439]. L'indication chirurgicale est habituellement portée chez les polyvalvulaires symptomatiques. Toutefois, la chirurgie est parfois proposée chez des patients a- ou pauci-symptomatiques quand il existe un retentissement myocardique ou artériel pulmonaire de la polyvalvulopathie incitant à ne pas différer la cure chirurgicale [438, 440]. Finalement, chaque polyvalvulaire est un cas particulier, et les indications opératoires dans ce domaine n'obéissent à aucune règle générale [1, 2].

ANNEXE : ABRÉVIATIONS

Ao	:	*Aorte*
AVK	:	*Antivitamine K*
CEC	:	*Circulation extracorporelle*
CMP	:	*Commissurectomie mitrale percutanée*
DTD	:	*Diamètre télédiastolique*
DTS	:	*Diamètre télésystolique*
EI	:	*Endocardite infectieuse*
ETO	:	*Échographie transœsophagienne*
ETT	:	*Échographie transthoracique*
FA	:	*Fibrillation auriculaire*
FE	:	*Fraction d'éjection*
HTA	:	*Hypertension artérielle*
HTAP	:	*Hypertension artérielle pulmonaire*
IA	:	*Insuffisance aortique*
IEC	:	*Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine*
IM	:	*Insuffisance mitrale*
IRM	:	*Imagerie par résonance magnétique*
IT	:	*Insuffisance tricuspide*
NYHA	:	*New York Heart Association*
OG	:	*Oreillette gauche*
PVM	:	*Prolapsus valvulaire mitral*
RA	:	*Rétrécissement aortique*
RAA	:	*Rhumatisme articulaire aigu*
RM	:	*Rétrécissement mitral*
RT	:	*Rétrécissement tricuspide*
RVA	:	*Remplacement valvulaire aortique*
RVM	:	*Remplacement valvulaire mitral*
RVT	:	*Remplacement valvulaire tricuspide*
SAo	:	*Surface de l'orifice aortique*
SC	:	*Surface corporelle (m^2)*
SM	:	*Surface mitrale*
SOR	:	*Surface de l'orifice de régurgitation*
TA	:	*Tension artérielle*
VD	:	*Ventricule droit*
VG	:	*Ventricule gauche*
V Max	:	*Vitesse maximale*
VR	:	*Volume régurgité*

de dysfonction du VG), la tendance est d'attendre l'apparition de symptômes pour opérer. Une intervention plus précoce peut être envisagée lorsque le gradient transprothétique augmente rapidement et lorsque le risque de la réintervention est faible. Pour les bioprothèses qui fulent en raison de la déchirure d'une ou de plusieurs cuspides, causant des régurgitations volumineuses, on envisage le plus souvent une réintervention rapide, en tenant compte du terrain, en raison du risque d'aggravation brutale et donc du risque de manifestations d'insuffisance cardiaque gauche, parfois aiguës avec œdème aigu pulmonaire.

Pour les patients réopérés pour une autre cause (pontage coronaire ou chirurgie valvulaire sur un autre orifice) et ayant une valve biologique, le changement « prophylactique » (en l'absence de critère de détérioration) de la valve biologique doit être discuté en fonction de l'ancienneté de la valve et de l'âge du patient. Une valve biologique implantée depuis plus de 10 ans ou une bioprothèse qui fonctionne encore de manière satisfaisante mais qui présente des signes de dégénérescence à l'échocardiographie est habituellement remplacée.

GROUPES PARTICULIERS

« Maladies » orificielles

Les « maladies » orificielles (terminologie française traditionnelle et désuète, n'ayant pas d'équivalent en langue anglaise) associent une sténose et une insuffisance significatives d'une valve. Cette entité doit être distinguée des sténoses serrées associées à des fuites minimes et des régurgitations avec sténoses négligeables, où les indications chirurgicales sont celles des sténoses et des insuffisances pures.

Les « maladies orificielles mitrales » sont habituellement d'origine rhumatismale, souvent calcifiées. La correction conduit généralement au remplacement valvulaire, car les lésions ne se prêtent pas à la commissurotomie mitrale percutanée, et difficilement à la plastie.

Les « maladies aortiques » sont le plus souvent d'origine rhumatismale ; parfois elles sont secondaires à une bicuspidie. Il coexiste une sténose valvulaire significative et une régurgitation de sévérité moyenne. L'évolution postopératoire est plus proche de celle des RA que des régurgitations [430].

Aucune étude de la littérature n'est exclusivement consacrée aux « maladies » orificielles et l'on ne dispose dans ce domaine d'aucune recommandation précise [2]. Rappelons que l'association d'une sténose valvulaire moyennement serrée à une fuite modérée du même orifice peut réaliser une valvulopathie sévère à l'origine d'une symptomatologie fonctionnelle. En pratique, les indications cumulent celles des sténoses et des régurgitations isolées, et sont en particulier basées sur le retentissement fonctionnel, le retentissement sur la fonction du VG et sur l'OG, et sur l'âge et les comorbidités.

Polyvalvulopathies

L'expression clinique des polyvalvulopathies est d'un grand polymorphisme et dépend de nombreux facteurs dont les principaux sont le siège de chacune des atteintes, leur type (fuite, sténose ou association des deux), leur degré et leur caractère organique ou fonctionnel. La coexistence de 2 voire 3 atteintes peut conduire à minimiser l'expression clinique de l'une d'entre elles ou à modifier son évolution naturelle. Les profils cliniques évolutifs sont de ce fait très divers. La cause dominante est rhumatismale, puis viennent les lésions dégénératives ou dystrophiques mitroaortiques et les lésions pluri-orificielles d'origine bactérienne, le plus souvent rapidement mal tolérées (cf. endocardites bactériennes).

Ces polyvalvulopathies sont actuellement moins fréquentes du fait du déclin du RAA qui était le plus souvent à leur origine. Elles tirent leurs particularités de la grande variabilité des tableaux rencontrés en raison de la diversité des associations avec, à des degrés divers, fuite et sténose sur chacun des orifices concernés. L'échocardiographie-doppler permet habituellement un bilan complet des lésions. Ces atteintes polyvalvulaires ont largement bénéficié des progrès de la chirurgie cardiaque. Les gestes conservateurs

On peut donc admettre, à condition d'avoir une échographie de référence (première année postopératoire par exemple), véritable carte d'identité d'une valve, que toute modification échocardiographique est suspecte de détérioration, que ce soit un épaississement des « cusps », l'apparition ou l'aggravation d'une fuite, une réduction de la surface valvulaire ou une augmentation du gradient transprothétique. Dans ces cas, une surveillance clinique et échocardiographique rapprochée est indispensable.

Le plus souvent, l'altération des bioprothèses se fait progressivement, permettant un remplacement valvulaire électif, de préférence avant que le patient n'atteigne un stade avancé de la NYHA car le risque d'une réintervention devient alors élevé [419]. Plus rarement, une opération urgente est indiquée, par déchirure brutale de la bioprothèse.

Résultats de la réopération

La détérioration d'une bioprothèse est considérée comme un inconvénient majeur des valves biologiques du fait des risques périopératoires associés à une nécessaire réintervention chez des patients souvent âgés. En effet, le risque opératoire est supérieur à celui d'une primo-opération, surtout en cas d'endocardite ou de geste plurivalvulaire [420].

Les publications concernant les réinterventions [421-423] après chirurgie valvulaire sont nombreuses mais, le plus souvent, ne différencient pas celles liées à la détérioration d'une valve biologique de celles liées aux autres complications des prothèses valvulaires [424, 425].

Des résultats concernant des réinterventions pour détérioration de bioprothèse peuvent néanmoins être retrouvés dans les publications de résultats à long terme de chaque type de valve et le plus souvent sur de petits nombres. La mortalité péri-opératoire est en moyenne de 5 %, variant de 0 % à 15 % selon les séries [163, 416, 426-429] ; le risque additionnel par rapport à une primo-intervention est surtout lié à l'âge plus élevé et aux pathologies associées. Une classe fonctionnelle NYHA IV ou une intervention urgente sont aussi des facteurs de risque importants [416]. L'utilisation de la base de données de la *Society of thoracic surgeons* permet de calculer un risque opératoire théorique à partir d'un modèle statistique [422] fondé sur des séries récentes.

Indications opératoires

Il est difficile dans ce domaine de proposer une conduite à tenir et de donner des chiffres précis devant conduire à une réintervention, en l'absence de données de la littérature (tableau XVI).

Indications admises

Toute augmentation du gradient ou toute régurgitation à l'origine de symptômes doit conduire à envisager une nouvelle intervention.

Indications discutées

Chez les patients asymptomatiques, la décision est plus difficile. Pour les prothèses sténosantes en l'absence de fuite par déchirure associée, par exemple quand le gradient dépasse 10 mmHg en position mitrale ou 50 mmHg en position aortique (en l'absence

TABLEAU XVI – INDICATIONS DE RÉINTERVENTION CHIRURGICALE DANS LES DÉGÉNÉRESCENCES DE BIOPROTHÈSES

Indications admises
- augmentation importante du gradient transprothétique responsable de symptômes
- régurgitation transprothétique importante responsable de symptômes
- régurgitation transprothétique importante par déchirure d'une ou de plusieurs cuspides chez un patient asymptomatique, si terrain favorable

Indications discutées
- augmentation importante du gradient transprothétique chez un patient asymptomatique
- régurgitation transprothétique importante (en dehors d'une déchirure d'une ou de plusieurs cuspides) chez un patient asymptomatique
- changement « prophylactique » d'une bioprothèse (en l'absence de critère de détérioration) chez les patients, devant subir une réintervention cardiaque à distance pour une autre cause (pontage coronaire ou chirurgie valvulaire sur un autre orifice)

En l'absence d'endocardite infectieuse, une désinsertion de prothèse ne doit faire discuter une chirurgie itérative que lorsque la fuite est importante ou compliquée d'une hémolyse importante.

DÉGÉNÉRESCENCE DE BIOPROTHÈSE

Le remplacement valvulaire par une valve biologique (hétérogreffe ou homogreffe) a fait la preuve de son efficacité, avec un risque thromboembolique très faible en l'absence de traitement anticoagulant au long cours. Cependant, les tissus biologiques utilisés, traités chimiquement, subissent ce qu'il est convenu d'appeler une « dégénérescence » dont la pathogénie fait intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même [405] , tels son architecture (qualité et forme des supports ou « stents », absence de support ou « stentless ») ou le traitement chimique du tissu biologique (rôle des lipides, des groupements aldéhydes résiduels, du liquide de conservation pour les homogreffes...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même, notamment de son âge et du site d'implantation. La durabilité d'une valve biologique augmente avec l'âge des patients [164]. La calcification est nettement plus rapide chez les malades opérés avant l'âge de 20 ans, et surtout de 12 ans [406]. Par contre, dans une population de malades âgés de plus de 70 ans, 97 % des bioprothèses sont normales à 10 ans [407]. Les bioprothèses se détériorent plus rapidement en position mitrale qu'en position aortique, en raison des contraintes mécaniques plus importantes lors de la fermeture mitrale [408]. D'importantes améliorations dans la durabilité (diminution du taux de déchirures) semblent être obtenues avec les valves de dernière génération [409]. L'absence d'étude prospective comparative statistiquement correcte ne permet pas d'affirmer, avec certitude, la supériorité d'une valve par rapport à une autre. Tout au plus peut-on dégager des tendances basées sur des études rétrospectives à long terme [410].

L'interaction entre valve biologique et patient est encore mal connue [411]. La calcification du tissu, conduisant à l'obstruction de la valve avec ou sans fuite associée est le mécanisme de détérioration le plus fréquent, qui ferait intervenir notamment le métabolisme lipidique en raison des similitudes observées avec le développement de l'athérome [164, 411, 412] ou des réactions immunologiques chez le sujet jeune [413]. Les troubles du métabolisme phosphocalcique, l'insuffisance rénale sont des facteurs favorisant les calcifications des bioprothèses et posent le problème de leur utilisation dans ces situations [414]. Chez les malades jeunes, la détérioration peut survenir très rapidement.

Dans la littérature, les critères de définition d'une valve biologique détériorée ne sont pas précisés, et, souvent, le critère donné est la réintervention, négligeant ainsi les patients ayant une valve détériorée non réopérés. L'échocardiographie [415] est un examen simple et reproductible qui, à lui seul, peut conduire à discuter une réintervention. En position mitrale, des symptômes fonctionnels attirent souvent l'attention. En revanche, en position aortique, les symptômes peuvent être absents malgré une détérioration pouvant évoluer rapidement [416] ou comporter l'altération de la fonction ventriculaire.

En général, le risque de dégénérescence structurelle augmente considérablement après 5 ans d'implantation ; il est d'environ 15 % à 8 ans et de 60 % à 15 ans. Cette détérioration est à l'origine de deux tiers des indications de réopération pour bioprothèse [417] ; sa fréquence est presque la même pour les valves porcines et bovines. Le taux de dégénérescence des bioprothèses porcines Carpentier-Edwards est de 0,09 % par an d'après Janusz et al. [406] La survie à 10 ans, sans détérioration de ces valves, est de 76 % en position aortique, de 57 % en position mitrale et de 95 % en position tricuspide. Cette dégénérescence semble intéresser également, mais de façon un peu plus retardée les homogreffes. La survie des patients porteurs d'homogreffes sans détérioration de leur structure est de 86 % à 10 ans, 64 % à 15 ans et 42 % à 20 ans [418].

Tout patient porteur d'une bioprothèse doit bénéficier d'une ETT postopératoire de référence, puis d'une échocardiographie systématique annuelle à partir de la cinquième année suivant le remplacement valvulaire, plus précocement chez les patients jeunes. L'apparition d'une dyspnée d'effort ou d'un souffle doit aussi conduire à la réalisation rapide d'une échographie.

DÉSINSERTION PROTHÉTIQUE

L'incidence des régurgitations périprothétiques postopératoires précoces varie selon les séries de la littérature de 1 à 5 %, voire pour certains auteurs 53 à 73 % [394-398]. Selon Skudicky et al. [399], au troisième mois postopératoire, 31 % de patients gardent des petites fuites asymptomatiques. Il faut en effet distinguer la désinsertion de prothèse des petites fuites paraprothétiques que l'on observe habituellement en période postopératoire précoce, avant endothélisation complète de l'anneau. Le pronostic des fuites minimes ou modérées est généralement correct, sauf en cas d'hémolyse importante.

La désinsertion de prothèse est une complication rare du remplacement valvulaire. Elle est plus fréquente dans les premiers mois postopératoires et peut être liée au lâchage d'une ou de plusieurs sutures sur tissus fragiles (calcification de l'anneau, sujet âgé), ou secondaire à une EI. Exceptionnellement, une fuite intraprothétique aiguë majeure, d'emblée mal tolérée, peut être due à une fracture de l'armature de la prothèse avec embolisation d'un élément mobile.

Évolution et pronostic

Le pronostic est fonction de l'étiologie, de l'importance de la fuite et d'une éventuelle hémolyse mécanique.

L'évaluation de la sévérité de la fuite se fait sur la clinique et les examens complémentaires, en particulier l'échocardiographie. L'ETT permet d'apprécier le retentissement de la fuite sur les cavités cardiaques et les pressions pulmonaires ; l'ETO est souvent très utile pour préciser la sévérité des lésions [400-402]. Le diagnostic d'hémolyse ne doit pas être porté sur la diminution de marqueurs trop sensibles comme l'haptoglobine, dont le taux est souvent diminué en raison de l'hémolyse physiologique observée avec les prothèses mécaniques en l'absence de dysfonction. Bien que non spécifique, l'élévation des lactates déshydrogénases (LDH) est le meilleur critère quantitatif d'hémolyse. Un taux de LDH supérieur à 2 fois la normale traduit presque toujours une hémolyse pathologique.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique se fait au cas par cas [403]. Dans un contexte d'endocardite, la désinsertion est un élément de gravité (cf. endocardites sur prothèse).

En l'absence d'endocardite, une réintervention (refixation de la prothèse) n'est envisagée que dans des cas bien particuliers :
- désinsertion importante ;
- hémolyse importante nécessitant des transfusions itératives et/ou résistant aux traitements médicaux palliatifs habituellement recommandés (β-bloquant, érythropoïétine).

Cependant, ces réinterventions sont associées à une mortalité non négligeable et à un risque de récidive. Quelques rares cas de fermeture de pertuis paravalvulaires par ombrelle ont été rapportés [404].

Recommandations (tableau XV)

Les fuites minimes à modérées, sans retentissement sur les capacités physiques, doivent être suivies médicalement.

TABLEAU XV – PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES DÉSINSERTIONS PROTHÉTIQUES (EN DEHORS D'UN CONTEXTE D'EI)

Indication admise de traitement médical
– désinsertion limitée, avec fuite minime ou modérée et sans hémolyse importante
Indications admises de réintervention chirurgicale :
– désinsertion importante à l'origine d'une fuite volumineuse
– hémolyse importante (nécessitant des transfusions itératives malgré un traitement médical conventionnel optimal), quelle que soit l'importance de la fuite

En dehors de la phase postopératoire précoce, Lengyel et al. [393] ont obtenu d'excellents résultats avec la fibrinolyse, sans embolie systémique, complication qui reste la hantise de ce type de traitement. Pour Guéret et al. [389], une chirurgie doit être envisagée devant une thrombose non obstructive volumineuse mobile.

Recommandations

En l'absence d'étude prospective et randomisée comparant traitement médical et chirurgical, il est difficile d'établir des recommandations formelles. À la revue de la littérature internationale, les propositions suivantes peuvent être faites (tableau XIV).

Thromboses obstructives

Les thromboses obstructives du cœur droit doivent, en l'absence de contre-indications, être traitées par fibrinolytiques.

Les thromboses obstructives du cœur gauche avec état hémodynamique très instable (œdème du poumon, collapsus) doivent, en l'absence de contre-indications, être traitées par fibrinolytiques, a fortiori si le patient est éloigné d'un centre de chirurgie cardiaque. En fonction de la réponse à la première cure de fibrinolytiques, le traitement sera arrêté ou complété par une seconde cure, ou une intervention chirurgicale.

Les thromboses obstructives du cœur gauche symptomatiques (classe III-IV de la NYHA) observées chez des patients proches d'un centre de chirurgie cardiaque peuvent être prises en charge soit chirurgicalement, soit par fibrinolyse si l'ETO a éliminé un gros thrombus et que l'on a des arguments en faveur d'une thrombose récente.

En cas de thrombose obstructive du cœur gauche avec état hémodynamique stable (classe I-II NYHA), le traitement de choix est chirurgical. Cependant, une fibrinolyse peut être discutée au cas par cas, en particulier s'il existe une contre-indication absolue ou relative à la chirurgie ou si la masse thrombotique appréciée à l'ETO est de petite taille et que l'on a des arguments en faveur d'une thrombose récente.

Thrombose non obstructive

Thrombose non obstructive du cœur gauche en période postopératoire précoce (après remplacement valvulaire mitral).

Petit thrombus non obstructif

Le traitement anticoagulant doit être optimisé (AVK et/ou héparine) et éventuellement associé à un anti-agrégeant plaquettaire (aspirine). Des contrôles échocardiographiques répétés sont conseillés afin d'apprécier l'évolution du thrombus, sa croissance éventuelle, son risque emboligène (volumineux thrombus pédiculé mobile), l'apparition d'une obstruction, tous signes qui doivent faire discuter une intervention chirurgicale.

Volumineux thrombus

Il faut discuter une intervention chirurgicale et ce d'autant plus qu'il est pédiculé mobile.

Thrombose non obstructive du cœur gauche, en dehors de la phase postopératoire précoce :
- petit thrombus non obstructif : l'optimisation du traitement anticoagulant est préconisée en association avec un anti-agrégeant plaquettaire et la surveillance échocardiographique ;
- volumineux thrombus non obstructif : un traitement par héparine intraveineuse est préconisé en association avec l'aspirine. En l'absence de régression, une intervention chirurgicale est discutée. Si la masse thrombotique n'est pas trop importante et en l'absence d'embolie cérébrale récente, une fibrinolyse peut être discutée.

La survenue d'une complication neurologique au cours d'une thrombose de prothèse pose des problèmes thérapeutiques difficiles, et la discussion thérapeutique doit être adaptée au cas par cas en fonction des données du scanner ou de l'IRM du cerveau.

Thrombose obstructive

Cœur droit

Des prothèses mécaniques sont de moins en moins souvent implantées au niveau du cœur droit en raison du risque thombotique très élevé (20 fois plus qu'à gauche).

Le traitement de première ligne est la fibrinolyse en l'absence de contre-indication, du fait de son efficacité au prix d'un risque acceptable.

En cas d'échec de la fibrinolyse, une chirurgie est proposée.

Cœur gauche

Classiquement, une thrombose obstructive de prothèse valvulaire du cœur gauche relève de la chirurgie, le geste chirurgical pouvant être un remplacement valvulaire (en cas de thrombose itérative, l'implantation d'une bioprothèse peut être envisagée) ou une thrombectomie.

La mortalité opératoire est variable selon les équipes et l'état clinique du patient : les études récentes rapportent une mortalité de l'ordre de 10 %.

La fibrinolyse représente une alternative à la chirurgie, proposée depuis plus de 30 ans. Ce traitement est souvent très efficace sur l'hémodynamique de la prothèse et du cœur qui peut être rétablie en quelques heures. Cependant, il existe indiscutablement des risques hémorragiques et surtout thromboemboliques qui en limitent les indications.

Le taux d'embolies systémiques varie dans la littérature selon les séries, mais il est de l'ordre de 15 %, avec un risque de séquelles non négligeable.

De nos jours, la place de la fibrinolyse est très débattue ; certains la proposant en première intention en utilisant des protocoles courts et/ou de faibles doses, d'autres la réservant aux contre-indications de la chirurgie (chirurgies itératives, altération de la fonction ventriculaire gauche).

Il existe un consensus pour contre-indiquer la fibrinolyse chez les patients qui présentent un volumineux thrombus à l'ETO.

Nous pensons que la fibrinolyse doit être proposée en première intention lorsqu'il s'agit d'un patient éloigné d'un service de chirurgie cardiaque et dont l'état hémodynamique est instable. La fibrinolyse a par ailleurs d'autant plus de chances d'être efficace que la thrombose est récente. Dans les autres cas, la chirurgie demeure le traitement de 1re intention.

Thrombose non obstructive

À ce jour, la conduite à tenir face à une thrombose non obstructive d'une prothèse du cœur gauche a fait l'objet de peu de publications [387, 393]. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées : optimisation du traitement anticoagulant (AVK, voire association d'héparine si INR très éloigné de la fourchette cible), adjonction d'anti-agrégeants (aspirine), fibrinolyse, chirurgie. Le choix thérapeutique est fonction de la taille du thrombus, du contexte de sa survenue (postopératoire précoce ou à distance), de la notion d'anticoagulation correcte ou insuffisante, et de la date de formation du thrombus.

Lorsque le thrombus est de petite taille (inférieur à 5 mm), il semble logique de proposer l'optimisation du traitement anticoagulant (AVK et/ou héparine, éventuellement associés à un anti-agrégeant plaquettaire) avec contrôle à 8 jours de l'efficacité du traitement.

En cas de thrombus plus volumineux (supérieur à 5 mm), l'attitude est plus discutée car des « fontes » de volumineux thrombus frais ont été observées sous héparine, mais on sait que ces gros thrombus ont un potentiel emboligène et obstructif important.

représentent une urgence vitale qui ne souffre aucun retard de diagnostic et de prise en charge. Les thromboses non obstructives sont mieux reconnues de nos jours grâce à l'ETO. Elles sont mises en évidence, soit à la phase précoce des remplacements valvulaires, en particulier mitraux, soit à la suite de modifications du traitement anticoagulant motivées par une chirurgie extracardiaque. Le risque est avant tout embolique.

La fréquence des thromboses obstructives de prothèses valvulaires mécaniques varie entre 0,3 et 1,3 pour 100 patients-années. Celle des accidents thromboemboliques est de l'ordre de 0,7 à 6 pour 100 patients-années. Ce risque tend à diminuer avec les prothèses de nouvelle génération.

Il faut distinguer la thrombose de prothèse des autres causes d'obstruction de prothèse telles qu'une végétation endocarditique, un pannus fibreux [320] ou un blocage d'ailette (par un cordage de l'appareil sous-mitral [320]). La distinction entre thrombus et pannus peut être difficile, d'autant plus que ces deux pathologies peuvent coexister.

La prise en charge d'une telle thrombose reste délicate et les recommandations imprécises.

Évolution et pronostic d'une thrombose de prothèse

Thromboses obstructives

Elles représentent une urgence médico-chirurgicale, grevée d'une mortalité non négligeable, de nos jours de l'ordre de 10 %, aussi bien dans les séries chirurgicales que dans les séries traitées par fibrinolyse [379-388]. Cependant, le pronostic dépend de l'état clinique et hémodynamique du patient, la mortalité étant bien plus élevée au stade III ou IV de la NYHA. Le pronostic peut être affecté dramatiquement par un accident vasculaire cérébral constitué inaugural qui, en règle générale, contre-indique toute fibrinolyse ou souvent la chirurgie cardiaque. Soulignons par ailleurs le risque non négligeable de récidive qui peut conduire à envisager l'implantation d'une bioprothèse si les conditions de surveillance du traitement anticoagulant ne sont pas optimales et ne sont pas susceptibles d'être améliorées.

Thromboses non obstructives

Elles ont en général un meilleur pronostic immédiat et à long terme, bien que nous ne disposions que de peu de travaux sur ce sujet dans la littérature [389-393].

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des thromboses de prothèse a largement bénéficié des techniques d'investigation (en première ligne ETT et radiocinéma de valve, en seconde intention ETO) qui permettent un diagnostic de plus en plus précis (présence, taille, mobilité du thrombus, blocage complet ou incomplet des éléments mobiles de la prothèse).

Si les grandes lignes thérapeutiques sont codifiées (tableau XIV), la prise en charge se fait généralement au cas pas cas.

TABLEAU XIV – RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES THROMBOSES DE PROTHÈSES VALVULAIRES MÉCANIQUES

Indication opératoire formelle
– thrombose obstructive, massive, mal tolérée de prothèse valvulaire du cœur gauche
Indications opératoires admises
– thrombose obstructive de prothèse valvulaire du cœur gauche
– thrombose non obstructive, mais volumineuse sur prothèse valvulaire du cœur gauche
– pannus obstructif
Indications admises de la fibrinolyse
– thrombose obstructive de prothèse valvulaire du cœur droit
– thrombose massive mal tolérée (fibrinolyse de sauvetage) s'il n'y a pas de disponibilité chirurgicale en urgence
– thrombose de prothèse valvulaire du cœur gauche en l'absence de volumineux thrombus et si thrombose récente
Indications admises de traitement héparinique (± anti-agrégeant plaquettaire)
– petit thrombus non obstructif d'une prothèse valvulaire du cœur gauche
– thrombose obstructive d'une prothèse valvulaire si contre-indication à la chirurgie et à la fibrinolyse

TABLEAU XIII – INDICATIONS CHIRURGICALES DANS L'ENDOCARDITE SUR PROTHÈSE À LA PHASE HOSPITALIÈRE

Indications formelles
– endocardite prothétique compliquée d'insuffisance cardiaque liée à une dysfonction prothétique
– syndrome infectieux persistant sous antibiothérapie
Indications admises
– endocardite prothétique compliquée :
dysfonction prothétique sévère (obstruction ou fuite périprothétique)
abcès périprothétique sévère ou fistule
persistance d'une végétation volumineuse et/ou mobile après un épisode embolique en absence de contre-indication neurochirurgicale
– endocardite à staphylocoque doré ou endocardite fungique
Indications discutées
– endocardite postopératoire non compliquée
– endocardite non compliquée avec large végétation (> 15 mm)
– petits abcès, à germes sensibles, sans insuffisance cardiaque, stables et d'évolution favorable sous traitement médical

sévère, dysfonction prothétique sévère, abcès ou faux anévrisme périprothétique), particulièrement en cas d'endocardite précoce ; la majorité des endocardites sur prothèse répond à ces caractéristiques [372].

Toutes les endocardites sur prothèse ne nécessitent cependant probablement pas un traitement chirurgical [342, 372] ; approximativement 20 % des endocardites prothétiques peuvent être traitées par un traitement médical seul, au moins initialement [361]. Les critères de sélection de ces patients qui peuvent éviter la chirurgie font encore l'objet de discussions [359, 361, 372]. Les endocardites non compliquées, sans abcès ni désinsertion sévère à l'échographie, les endocardites non staphylococciques, et les endocardites tardives sur bioprothèse limitées à l'atteinte des feuillets peuvent être traitées d'abord médicalement [1, 359-361]. Néanmoins, ces patients sont à risque de dysfonction tardive et de récidive et doivent être suivis très régulièrement [357, 359]. La surveillance clinique, biologique et échocardiographique doit être particulièrement étroite dans les semaines suivant l'arrêt de l'antiobiothérapie.

La survenue d'une complication neurologique au cours d'une endocardite sur prothèse pose des problèmes thérapeutiques difficiles, et la décision thérapeutique doit être adaptée au cas par cas [360], même si des études récentes montrent que la chirurgie reste possible dans cette situation [359]. En dehors de ces problèmes propres aux prothèses valvulaires, d'autres indications chirurgicales admises sont identiques à celles retenues pour les endocardites sur valves natives : c'est le cas des endocardites fungiques, des infections persistantes sous traitement antibiotique, des végétations volumineuses (diamètre supérieur à 15 mm) à l'échographie [307], qui persistent après embolie ou dont la taille augmente sous traitement.

Enfin, en raison de la gravité des endocardites sur prothèse et de leur lourde mortalité, la prophylaxie de l'endocardite est indispensable en présence d'une prothèse valvulaire, quels que soient son type et son siège [321].

DYSFONCTION DE PROTHÈSE VALVULAIRE

Thrombose prothétique

Les thromboses de prothèses valvulaires représentent une complication rare mais grave, apanage des prothèses mécaniques [373-378]. Elles sont favorisées par des facteurs pariétaux (plaie opératoire avant endothélisation), hémodynamiques (de la prothèse cardiaque et du cœur du patient) et hémostatiques (fluctuations de l'hémostase fréquentes). L'insuffisance du traitement anticoagulant est fréquente malgré les efforts d'éducation des patients. Elle est favorisée par des facteurs propres au patient : mauvaise observance du traitement, changements d'alimentation, interactions médicamenteuses.

Il convient de distinguer les thromboses obstructives et non obstructives. L'interprétation des gradients transprothétiques étant parfois difficile, les thromboses obstructives sont souvent identifiées par la diminution de la cinétique de l'élément mobile, qui est particulièrement bien évaluée par le radiocinéma des valves. Les thromboses obstructives

élevée. Parmi les autres facteurs pronostiques identifiés figurent aussi la présence d'un choc septique, d'un trouble conductif de haut degré, un taux de prothrombine spontanément abaissé, une thrombocytopénie, la présence d'une atteinte neurologique et d'une insuffisance rénale [360].

Modalités opératoires et résultats de la chirurgie

La prise en charge thérapeutique des endocardites prothétiques n'est pas parfaitement codifiée et doit être adaptée au cas par cas. Si l'intervention chirurgicale est classiquement reconnue comme le traitement de choix [357], d'autres auteurs refusent d'adopter une attitude chirurgicale systématique [361].

Le traitement médical doit toujours être utilisé et comporte une antibiothérapie adaptée, parentérale, prolongée durant généralement 6 semaines ; ce traitement est accompagné d'une surveillance clinique, biologique et échographique régulière. L'attitude vis-à-vis du traitement anticoagulant est discutée [362, 363], mais une anticoagulation par héparine intraveineuse est en général recommandée pour les prothèses mécaniques et les bioprothèses en FA [348, 363], sauf en cas d'accident neurologique sévère. Le traitement chirurgical des endocardites prothétiques a pour objectif le remplacement de la prothèse associé à l'excision complète de tous les tissus infectés [349]. L'utilisation des homogreffes valvulaires [364] semble apporter des résultats intéressants en cas d'endocardite prothétique aortique avec abcès ; cependant la disponibilité des homogreffes (en particulier dans des situations chirurgicales d'urgence) en limite considérablement leur utilisation. L'intervention de Ross proposée par certains auteurs dans ces indications reste très discutée, car faisant courir un risque septique à deux orifices pour traiter l'atteinte d'un seul. La mortalité opératoire est variable, mais toujours élevée, de 10 à 50 % selon les études [349] ; c'est la mortalité la plus élevée parmi les réinterventions sur prothèses valvulaires (dont le taux est de 24 % dans la série de Piehler et al. [365]). Cette mortalité serait cependant plus faible dans les séries les plus récentes, 13 % dans la série de David et al. [366], jusqu'à moins de 10 % dans l'expérience de la *Cleveland Clinic* [367, 368].

Si l'effet favorable d'un traitement chirurgical précoce dans l'endocardite prothétique est probable, il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature pour justifier une attitude chirurgicale systématique. La limitation de plusieurs des études qui montrent un bénéfice du traitement chirurgical vient du fait que les patients les plus graves considérés comme ne pouvant être opérés sont inclus dans le groupe des patients traités médicalement, constituant ainsi un biais de sélection [368]. Malgré cette réserve, plusieurs études plaident en faveur de l'effet bénéfique d'un traitement chirurgical sur le pronostic des patients atteints d'une endocardite prothétique : Yu et al. [369] ont suivi 74 endocardites prothétiques pendant un an et montré que la mortalité des patients traités médicalement était plus élevée (56 %) que celle des patients opérés (23 %). Des résultats similaires ont été observés par d'autres équipes [357, 358, 360, 368, 370, 371]. Le bénéfice apporté par le traitement chirurgical est d'autant plus important qu'il s'agit d'une endocardite compliquée [357, 360], ou d'une endocardite à staphylocoque [358, 360], le bénéfice de la chirurgie étant moins net en cas d'endocardite non staphylococcique [360].

Indications chirurgicales

En l'absence d'étude prospective et randomisée comparant traitement médical seul et traitement associant chirurgie et antibiothérapie, il est difficile d'établir des recommandations formelles [1, 337].

Néanmoins, d'après les données des études précédemment citées, un traitement chirurgical apparaît nécessaire dans la majorité des endocardites prothétiques. Lorsque la décision chirurgicale est prise, une intervention précoce est recommandée [357] afin d'éviter l'apparition de complications irréversibles et de limiter l'extension des lésions cardiaques destructrices. Le tableau XIII résume les indications chirurgicales dans l'endocardite sur prothèse. Une intervention chirurgicale doit notamment être envisagée en cas d'endocardite prothétique à staphylocoque ou à germes Gram négatif et est recommandée dans tous les cas d'endocardite prothétique compliquée (insuffisance cardiaque

de très volumineuses végétations après une ou plusieurs embolies pulmonaires ou la présence d'une insuffisance cardiaque droite en rapport avec la présence d'emboles obstruant la portion proximale des artères pulmonaires et accessibles à une exérèse chirurgicale. Les embolies pulmonaires récidivantes ne sont pas en elles-mêmes une indication à la chirurgie.

En cas de septicémie sur stimulateur cardiaque, l'ablation du matériel (boîtier et sonde) est indispensable pour obtenir une guérison. L'exérèse percutanée est contre-indiquée en cas de végétations tricuspides ; dans les autres cas, le choix entre l'exérèse percutanée (avec son risque inhérent d'embolisation de végétations) ou chirurgicale, est fait au cas par cas, en fonction du terrain, des comorbidités (qui conditionnent la mortalité opératoire) et de la taille des végétations appendues aux sondes, estimée par échocardiographie [345-347].

Endocardite sur prothèse valvulaire

L'EI constitue la complication la plus redoutable du remplacement valvulaire. L'infection du matériel implanté touche 3 à 6 % des patients porteurs d'une prothèse valvulaire [348], représentant une incidence annuelle de 0,1 à 2 % par an. Cette incidence serait cependant en régression en France (4,7 cas par million d'habitants et par an dans l'enquête française de 1999 [279]). La gravité de l'endocardite prothétique reste par contre entière, justifiant la poursuite de tous les efforts pour sa prévention [321].

Il est usuel d'opposer deux tableaux cliniques et bactériologiques : les endocardites prothétiques précoces et tardives. Les endocardites précoces surviennent classiquement dans les 2 mois suivant l'intervention chirurgicale et sont la conséquence d'une contamination péri- opératoire [348, 349]. Les germes le plus fréquemment impliqués sont les staphylocoques et les germes Gram négatif, et plus rarement les *candida* et *aspergillus*. Les endocardites tardives surviennent plus de 60 jours après l'intervention. Leur profil clinique et bactériologique se rapproche de celui des endocardites sur valve native, les streptocoques étant les germes les plus fréquemment en cause [350]. Il faut cependant noter que la limite de 2 mois séparant endocardite précoce et tardive est arbitraire et non universellement acceptée. Certaines équipes préfèrent ainsi retenir un délai de 6 mois ou 1 an après l'intervention pour parler d'endocardite tardive [351, 352].

Comme pour toute endocardite, le diagnostic d'endocardite prothétique repose en grande partie sur les résultats des hémocultures et de l'échocardiographie et a particulièrement bénéficié de l'apport de l'ETO, notamment pour le diagnostic des abcès périprothétiques [353]. Le diagnostic d'endocardite prothétique est cependant plus difficile que celui d'endocardite sur valve native [354], l'application des critères de la *Duke University* offrant ici une rentabilité moins bonne [355], bien que des adaptations de ces critères aux endocardites prothétiques aient pu être proposées [355, 356].

Pronostic et complications

Les endocardites prothétiques gardent un pronostic redoutable, avec une mortalité de 30 à 80 % dans les formes précoces, et de 20 à 40 % dans les formes tardives [348]. Cette mortalité inacceptable explique que de nombreux auteurs ont tenté d'identifier des facteurs pronostiques chez ces patients.

Parmi les facteurs pronostiques impliqués, le caractère compliqué de l'endocardite est associé à une mortalité plus élevée. Dans une série de 116 endocardites prothétiques [357] qui faisait état d'une mortalité globale de 23 %, les patients qui présentaient une endocardite compliquée (nouvelle fuite périprothétique, insuffisance cardiaque, troubles conductifs, fièvre persistante sous traitement médical) avaient un risque de décès multiplié par 4,3. John et al. [358] ont étudié 33 endocardites prothétiques à staphylocoque et ont confirmé que l'existence d'une complication cardiaque incluant la présence d'un abcès était le seul marqueur pronostique indépendant de la survenue d'un décès (odds ratio : 13,7).

Le type du germe en cause et le caractère précoce de l'endocardite sont également des éléments pronostiques importants [350, 359, 360]. Ainsi, les endocardites précoces [359, 360] et les endocardites staphylococciques [350, 360] sont associées à une mortalité plus

En présence d'un accident ischémique cérébral constitué, l'intervention, si l'état hémodynamique l'autorise, sera différée de 2 à 3 semaines en raison du risque d'aggravation neurologique par la CEC. En cas d'urgence hémodynamique, la présence d'un infarctus cérébral ne doit pas être considérée comme une contre-indication formelle à la chirurgie.

En cas de trouble de conscience majeur (coma), il convient de différer l'intervention chirurgicale afin de préciser le pronostic neurologique. La nécessité d'avoir recours à la ventilation assistée pour des motifs neurologiques avant l'intervention est associée à une mortalité prohibitive et constitue le plus souvent une contre-indication opératoire.

En cas d'hémorragie cérébrale (par transformation hémorragique d'un accident ischémique ou rupture d'un anévrisme mycotique), ou d'abcès cérébral, le pronostic est dominé par l'atteinte neurologique. Il convient de discuter dans un premier temps l'opportunité d'un geste neurochirurgical ou neuroradiologique et de différer l'intervention cardiaque. Pour la plupart des auteurs, la présence d'une hémorragie cérébrale est une indication d'artériographie cérébrale afin de détecter un éventuel anévrisme mycotique.

Indications infectieuses

Indications formelles

La persistance d'une infection active avec hémocultures positives ou fièvre prolongée après une semaine de traitement antibiotique adaptée doit conduire à une cure chirurgicale qui vise à réséquer les tissus infectés.

Les endocardites fungiques constituent une indication non discutée en raison de la faible efficacité des traitements antifungiques et de l'impossibilité habituelle d'obtenir une stérilisation des lésions par le traitement médical.

Indications discutées

Les endocardites à staphylocoque doré ou à bacilles Gram négatif, peu sensibles aux antibiotiques, ne constituent pas une indication formelle (à l'inverse des endocardites à staphylocaques dorés sur prothèse), mais sont néanmoins des arguments en faveur d'indications plus larges et plus précoces.

L'existence d'un choc septique au cours d'une EI est un élément pronostique de gravité majeure qui témoigne d'une diffusion du processus infectieux. L'exérèse des foyers septiques intracardiaques ne permet pas en règle générale de rétablir une hémodynamique efficace. Hormis les cas dans lesquels il existe une contribution hémodynamique évidente, la présence d'un état de choc septique ne constitue pas une indication opératoire.

Abcès péri-annulaires et autres lésions cardiaques

Indication admise

La mise en évidence par l'échocardiographie d'un abcès péri-annulaire (très habituellement aortique) ou de fusées purulentes créatrices de perforations septales ou de fistules aorto-cardiaques justifie un recours systématique à l'intervention sans délai. Toutefois, une étude multicentrique française récemment publiée [297, 342] a montré que les patients dont l'abcès est de petite taille, d'origine non staphylococique, exempts de dysfonction valvulaire importante et/ou d'insuffisance cardiaque peuvent guérir par le traitement médical isolé lorsque l'antibiothérapie a obtenu rapidement l'apyrexie.

Endocardites du cœur droit

Depuis la légalisation de l'interruption volontaire de grossesse, les endocardites du cœur droit ne se rencontrent habituellement que chez les toxicomanes [343, 344], ou après implantation d'un stimulateur cardiaque [345-347].

En l'absence de lésions du cœur gauche, la tolérance de l'endocardite est généralement satisfaisante et les indications opératoires exceptionnelles se limitent habituellement aux endocardites fongiques dont la stérilisation ne peut être obtenue par le traitement anti-infectieux. Sont également considérées comme des indications, la persistance

Indications hémodynamiques

Indication formelle

IA ou IM volumineuse, mal tolérée malgré le traitement médical. La persistance d'un œdème pulmonaire ou d'une instabilité hémodynamique sous traitement médical doit conduire à une intervention chirurgicale rapide (24 à 48 heures) et parfois urgente en cas de choc cardiogénique.

Indication admise

InA ou IM sévère, contrôlée médicalement. La survenue initiale d'une insuffisance cardiaque est fréquente (environ 40 %), mais son caractère résolutif sous traitement médical permet dans certains cas de différer l'intervention. La date optimale du traitement chirurgical reste l'objet de discussion au cas par cas. Elle doit être volontiers envisagée après une quinzaine de jours d'antibiothérapie [338, 339]. Le potentiel d'aggravation hémodynamique est plus important pour les endocardites aortiques que mitrales.

Indications discutées

IM volumineuse avec forte présomption de possibilité de chirurgie conservatrice d'après les données échographiques. La plastie mitrale permet, dans ces cas, d'éviter les complications évolutives de l'endocardite au prix d'un faible risque opératoire [326].

À distance de l'épisode aigu, les indications rejoignent celles des insuffisances aortiques ou mitrales chroniques, et reposent sur l'apparition de signes cliniques et/ou échographiques de mauvaise tolérance. Il faut rappeler que la tolérance des fuites d'origine bactérienne est généralement moins bonne que celle des fuites d'origine rhumatismale.

Indications emboliques

En dehors des cas où la survenue d'un épisode embolique ou la présence de volumineuses végétations constituent un argument supplémentaire en faveur d'une chirurgie chez des patients ayant une indication non discutée d'un autre ordre, il n'existe pas d'indication chirurgicale admise qui soit d'ordre purement embolique.

Indication admise

Même si aucune étude n'a pour l'instant prouvé le bien-fondé de cette attitude, la tendance actuelle est d'envisager une intervention chirurgicale en l'absence de contre-indication devant la persistance d'une végétation résiduelle volumineuse et mobile, surtout en position mitrale, après la survenue d'un épisode embolique, que celui-ci ait été symptomatique ou non, et dépisté dans ces cas par l'imagerie (IRM, scanner...). Ce type d'indication, en l'absence de contre-indication neurochirurgicale, doit être discuté en particulier durant les deux premières semaines du traitement antibiotique qui est la période de risque embolique maximal.

Indication discutée

L'indication opératoire en cas de végétation volumineuse (diamètre supérieure à 15 mm) et mobile en l'absence d'épisode embolique demeure discutée. Par contre, la présence d'une volumineuse végétation incite à une chirurgie plus précoce quand l'indication est déjà envisagée pour raison infectieuse ou hémodynamique associée.

La conduite à tenir en présence d'une végétation volumineuse après un accident vasculaire cérébral dépend en fait des données de l'imagerie cérébrale et de l'état du patient [300, 302, 340, 341].

L'intervention est envisagée rapidement, dans les 48 heures, en cas d'accident ischémique transitoire sans séquelle scanographique (cf. indications admises).

De la même manière, la prophylaxie de l'EI vient de faire l'objet d'une révision de la conférence de consensus de 1992 aboutissant à l'élaboration de recommandations actualisées [321].

Modalités et résultats de la chirurgie

Modalités

Dans les atteintes aortiques, mis à part les rares cas où les lésions se limitent à la présence de végétations qui peuvent alors bénéficier d'une simple végétectomie, un RVA est habituellement effectué. L'utilisation d'une homogreffe apparaît une alternative séduisante [322, 323] en cas de lésion annulaire ou péri-annulaire. En l'absence de lésions annulaires, le choix de la prothèse repose sur les critères habituels. Les études randomisées ont montré qu'il n'y avait pas de différence d'incidence de l'endocardite entre les prothèses mécaniques et biologiques.

En cas d'atteinte mitrale ou tricuspide, les bons résultats à long terme de la chirurgie conservatrice justifient son utilisation chaque fois que celle-ci apparaît techniquement réalisable [324-328]. Son principe est basé sur la résection de tous les tissus infectés, suivie d'une réparation employant les techniques habituelles de plastie, et/ou l'utilisation d'un patch de péricarde autologue traité à la glutaraldéhyde, et/ou d'une homogreffe mitrale partielle [327].

Résultats

Les résultats de la chirurgie valvulaire précoce se sont nettement améliorés au cours de la dernière décennie. La mortalité opératoire est, dans les cas les plus favorables (EI sur valve native sans lésion périvalvulaire), inférieure à 5 % [326, 329] mais reste plus élevée dans les lésions abcédées [330, 331]. L'insuffisance cardiaque, ou le choc cardiogénique, l'insuffisance rénale pré- ou postopératoire et la persistance de la fièvre sous traitement antibiotique préopératoire, apparaissent être des facteurs de mortalité opératoire accrue [332-335].

À long terme, la chirurgie valvulaire précoce est grevée d'une morbi-mortalité plus lourde que la chirurgie à froid, tenant à la récidive plus fréquente des EI surtout en cas de lésions abcédées [329, 332]. L'interprétation doit toutefois tenir compte de la coexistence fréquente d'autres facteurs de mauvais pronostic chez les patients opérés en phase aiguë. Le pourcentage de réinterventions par désinsertion et/ou récidive d'EI avoisine les 2 à 3 % par an. La sévérité de l'insuffisance cardiaque préopératoire, un âge élevé et les comorbidités, sont les principaux facteurs de pronostic péjoratif à long terme [332-336].

Indications chirurgicales (tableau XII)

Elles ont fait déjà l'objet d'un certain nombre de recommandations anciennes [291]. Certaines sont admises, d'autres restent discutées. Les interventions précoces sont de plus en plus fréquentes : près d'un malade sur 2 a été opéré précocement dans l'enquête française de 1999 [279, 337].

TABLEAU XII – INDICATIONS OPÉRATOIRES DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE DU CŒUR GAUCHE SUR VALVE NATIVE À LA PHASE HOSPITALIÈRE

Indications formelles
– insuffisance cardiaque persistante sous traitement médical, en rapport avec une fuite valvulaire ou l'apparition d'une communication anormale
– persistance d'un syndrome infectieux non contrôlé sous antibiothérapie adaptée
– endocardite fungique
Indications admises
– lésions para-annulaires sévères ou évolutives (abcès annulaires ou septaux, lésions sous-aortiques)
– présence de végétation volumineuse (> 15 mm) après un épisode embolique (symptomatique ou non) en l'absence de contre indication neurochirurgicale
– IC régressive sous traitement médical en rapport avec une fuite volumineuse
Indications discutées
– présence d'une végétation volumineuse (> 15) mm et mobile en l'absence d'embolie
– petits abcès, à germes sensibles, sans insuffisance cardiaque, stables et d'évolution favorable sous traitement médical

Bien que certaines études anciennes n'aient pas trouvé de relations entre la présence de végétations et la survenue de complications emboliques [309, 310], les séries plus récentes, comportant des patients classés suivant les critères de la *Duke University* et ayant bénéficié d'une exploration échocardiographique transthoracique et transœsophagienne, montrent que le risque embolique est clairement lié à la présence de végétations [307, 311].

La taille et la mobilité des végétations ont dans certaines séries une valeur pronostique. Le risque d'embolie augmente avec la mobilité et la taille (supérieure à 10 ou 15 mm en fonction des études) de la végétation [307, 312, 314]. À l'inverse, d'autres études n'ont pas retrouvé cette relation [315, 316]. Pour certains, la taille de la végétation n'aurait une influence pronostique qu'en cas de localisation mitrale et/ou d'endocardite staphylococique [312, 314].

L'évolution de la taille des végétations sous traitement et leur densité sont influencées par des problèmes techniques de réglage des gains lors des échographies successives et ne semblent en fait pas avoir de valeur pronostique [308, 317].

Le risque embolique décroît rapidement après la mise en œuvre d'une antibiothérapie efficace, mais il reste encore élevé dans les 15 premiers jours du traitement [310, 314].

L'évaluation du risque embolique chez un sujet donné reste donc très difficile. Ces notions ont conduit, en 1995, Erbel et al. [295] à définir des facteurs cliniques et échocardiographiques caractérisant un groupe d'endocardites « à haut risque de morbimortalité » (tableau XI). Il faut noter que si l'importance des facteurs cliniques est établie pour la quasi-totalité de ceux retenus par les auteurs, les critères échocardiographiques sont, comme nous l'avons vu, plus discutés, en particulier en ce qui concerne les caractéristiques des végétations. À l'inverse, la présence d'une régurgitation aortique considérée comme volumineuse ou massive à l'échocardiographie et/ou la présence de lésions sous-aortiques (abcès ou perforation septale, abcès de la jonction aorto-mitrale) sont en pratique des facteurs de gravité rarement pris en défaut.

TABLEAU XI – FACTEURS CLINIQUES ET ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES AYANT UNE SIGNIFICATION PRONOSTIQUE PÉJORATIVE DANS L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE [295]

Facteurs cliniques
– âge > 60 ans
– retard au diagnostic
– endocardite à staphylocoques
– localisation aortique
– insuffisance cardiaque
– embolies
– complications neurologiques
Facteurs échocardiographiques
– localisation mitrale des végétations
– végétation > 15 mm
– fuite aortique volumineuse et signes de mauvaise tolérance au doppler
– abcès ou présence de lésions sous aortiques

À distance de la phase active, le pronostic dépend essentiellement de la présence d'une insuffisance cardiaque en rapport avec les lésions valvulaires séquellaires. La mortalité due à cette complication devrait continuer à décroître grâce à l'utilisation de plus en plus large de la chirurgie valvulaire au stade aigu [279]. Toutefois, l'âge croissant des patients risque d'en limiter les effets. Les autres causes des décès tardifs sont en rapport avec des complications propres aux prothèses mises en place (accident thromboembolique ou hémorragique des prothèses mécaniques, désinsertion ou dysfonctionnement des montages complexes, dégénérescence des bioprothèses). Dans une moindre mesure, le décès peut être en rapport direct avec une rechute de l'endocardite dont le risque est augmenté chez les patients ayant déjà fait une première EI [318].

Traitement médical

Il n'est pas détaillé ici. Rappelons qu'il repose essentiellement sur l'antibiothérapie administrée par voie intraveineuse dont les modalités sont fonction du micro-organisme causal et des données de l'antibiogramme. Ces modalités ont fait l'objet de 2 consensus récents [319, 320].

Les critères de Von Reyn et al., publiés en 1981 [283], avaient pour principal handicap de ne pas prendre en compte les données échocardiographiques. Ils ont été remplacés, en 1994 par les critères proposés par les experts de la Duke University [284]. Ces nouveaux critères ont une sensibilité nettement supérieure à ceux de Von Reyn et al., mais ils ont surtout une excellente valeur prédictive négative [285, 286]. Il semble que la sensibilité de ces critères puisse être encore améliorée en ajoutant aux critères majeurs la positivité des hémocultures à Coxiella burnetii et les critères sérologiques permettant d'affirmer la fièvre Q [287] ; des critères modifiés prenant en compte ces données ont récemment été proposés [288].

Pronostic et complications

L'EI reste une maladie grave puisque, malgré une tendance à la réduction de la mortalité [279, 289], celle-ci est toujours comprise dans les séries les plus récentes entre 15 et 25 % [278, 279, 281, 289, 290]. Il est actuellement rare que les malades décèdent, en tout cas de façon exclusive, d'une infection non contrôlée, en raison de la virulence du micro-organisme responsable (staphylocoque doré), ou de sa résistance aux antibiotiques. Dans l'immense majorité des cas, la cause du décès est en rapport avec une complication cardiaque ou extracardiaque.

Complications cardiaques

L'insuffisance cardiaque est la complication la plus fréquente de l'EI et la première cause de mortalité dans les séries cliniques ou autopsiques. Au cours des endocardites sur valves natives, ce sont avant tout les destructions valvulaires qui, aboutissant à des fuites aiguës majeures, sont responsables de la défaillance cardiaque. Celle-ci est plus souvent observée dans les atteintes aortiques ou mitro-aortiques que dans les localisations mitrales exclusives. D'autres complications cardiaques peuvent, plus rarement, contribuer à une évolution défavorable : abcès péri-annulaires responsables de communications anormales ou de troubles conductifs, myocardite, péricardite pouvant donner une tamponnade, ou encore embolie coronaire responsable exceptionnellement de nécrose myocardique aiguë sévère [291, 293, 295]. Les abcès péri-annulaires, lorsque la chirurgie est effectuée en phase active, augmentent le risque de rechute, ou de désinsertion nécessitant une nouvelle chirurgie. Les EI abcédées ont une gravité particulière [296-298].

Complications extracardiaques

La seconde cause de mortalité est représentée par les complications neurologiques. Les infarctus emboliques sont les plus fréquents (environ 70 % du total des complications neurologiques). Ils peuvent être totalement silencieux, dépistés par une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) qui devrait faire partie du bilan de toute EI, ou se manifester dans les autres cas par des signes déficitaires. Ils surviennent dans plus de 80 % des cas précocement, étant souvent la manifestation révélatrice de l'EI [299]. Ces infarctus peuvent se compliquer de transformation hémorragique (dont le risque est accru en cas d'infarctus volumineux ou de chirurgie précoce effectuée sous CEC). Les hémorragies cérébrales représentent environ 30 % des lésions et sont liées soit à la transformation hémorragique d'un infarctus, soit à la rupture d'un anévrisme mycotique. Le dépistage de ces anévrismes qui siègent habituellement sur les branches de l'artère sylvienne repose actuellement sur la pratique d'angiographie par résonance magnétique (IRM) et/ou d'angioscanner avec les nouveaux appareils à multibarrettes. Les abcès et les méningites sont rares et ne s'observent guère que dans le cadre des endocardites staphylocociques [300, 301-305]. Beaucoup plus rarement, des complications extracardiaques peuvent aboutir au décès du patient : rupture splénique, rupture d'anévrisme de gros vaisseaux.

Évaluation du risque embolique

L'essor de l'échocardiographie a permis de mieux apprécier le risque embolique de l'EI. Les embolies sont fréquentes au cours de l'EI, touchant 30 à 50 % des patients, surtout si l'on prend la peine de dépister les nombreuses formes asymptomatiques [306, 307]. La valeur pronostique de la présence, de la taille, de la mobilité et du siège des végétations a été largement étudiée dans la littérature, avec des résultats parfois contradictoires [308].

Histoire naturelle

Le RT reste longtemps bien toléré cliniquement [267, 274], jouant même classiquement un rôle protecteur contre les accidents paroxystiques pulmonaires du RM.

Résultats de la valvuloplastie percutanée et de la chirurgie tricuspide

Quelques cas de valvuloplastie tricuspide percutanée, isolée ou associée dans le même temps à une dilatation mitrale [275-277], sont décrits dans la littérature avec des résultats initiaux acceptables (même s'il existe un risque non négligeable d'IT per-procédure), mais sans précisions sur le devenir au long cours.

Les résultats du remplacement valvulaire tricuspide pour RT ne reposant que sur de petites séries limitant les conclusions sur les bénéfices de ce type de chirurgie. Il faut cependant souligner que la chirurgie tricuspide reste grave, en raison de sa fréquente association avec une atteinte et une chirurgie valvulaires gauches qui conditionnent le pronostic péri-opératoire immédiat et lointain.

Indications (tableau X)

Indications admises

RT significatif associé à une atteinte valvulaire mitrale et/ou aortique dite chirurgicale : RVT associé au traitement chirurgical des valvulopathies gauches (bioprothèse plutôt que prothèse mécanique).

RT avec ou sans IT, symptomatique, d'origine carcinoïde (bioprothèse plutôt que prothèse mécanique).

RT significatif associé à un RM significatif : valvuloplastie percutanée combinée (mitrale ou tricuspide) ou chirurgie combinée (plastie et/ou prothèse) en fonction des conditions anatomiques.

TABLEAU X – INDICATIONS OPÉRATOIRES DANS LE RÉTRÉCISSEMENT TRICUSPIDIEN

Indications admises
– RT significatif ou RT + IT associé à une atteinte valvulaire gauche ayant atteint le stade chirurgical
– association RT + IT, symptomatique, d'étiologie carcinoïde
– RT significatif associé à un RM significatif : valvuloplastie percutanée combinée mitrale et tricuspidienne ou chirurgie combinée en fonction des conditions anatomiques

ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Endocardite sur valve native

L'EI est une maladie peu fréquente, mais restant grave, dont l'incidence semble stable au cours des dernières décennies. Cette incidence, estimée à partir d'enquêtes épidémiologiques transversales [278, 279] se situerait en France aux environs de 25 à 30 cas par million d'habitants et par an ; de ce fait, environ 1 500 cas surviendraient chaque année. Cette incidence est voisine de celle rapportée dans les autres pays industrialisés, avec des valeurs comprises entre 15 et 60 cas par million d'habitants et par an [280, 282]. Cette stabilité dans le temps cache cependant des disparités importantes ; une proportion croissante de personnes de plus de 65 ans et de patients non préalablement connus pour avoir une cardiopathie à risque d'EI est observée. La part des streptocoques oraux a tendance à diminuer, compensée par une augmentation de celle des streptocoques d'origine digestive [278, 279].

Le grand polymorphisme clinique de la maladie a conduit à la définition de critères de diagnostic afin de diminuer le risque de méconnaître une EI ou, à l'inverse, d'entreprendre un traitement anti-infectieux prolongé chez un patient indemne de l'affection.

Indication discutée

IT fonctionnelle moyenne (grade II) avec HTAP secondaire à une atteinte valvulaire gauche nécessitant une cure chirurgicale.

Absence d'indication

IT fonctionnelle modérée (grade I) avec HTAP secondaire à une atteinte valvulaire gauche nécessitant une cure chirurgicale.

IT fonctionnelle volumineuse (grade III), avec HTAP, sans atteinte du cœur gauche chez des patients asymptomatiques ou des patients symptomatiques sans essai de traitement diurétique.

IT fonctionnelles « tardives »

Indication admise

IT fonctionnelle volumineuse (grade angiographique III), symptomatique, d'aggravation secondaire après correction des vices valvulaires gauches, sans HTAP ni dysfonction valvulaire, prothétique ou ventriculaire gauche et sans dysfonction sévère du ventricule droit.

Absence d'indication

IT fonctionnelle volumineuse (grade III), symptomatique, d'aggravation secondaire après correction des vices valvulaires gauches, sans HTAP ni dysfonction valvulaire, prothétique ou ventriculaire gauche, mais avec dysfonction sévère du ventricule droit.

IT fonctionnelle volumineuse (grade III), symptomatique, d'apparition ou d'aggravation secondaire après correction des vices valvulaires gauches, avec HTAP, mais sans dysfonction valvulaire, prothétique ou ventriculaire gauche.

IT fonctionnelle volumineuse (grade III), symptomatique, d'apparition ou d'aggravation secondaire après correction des vices valvulaires gauches, avec HTAP et dysfonction ventriculaire gauche.

IT organiques

Indications admises

IT organique, moyenne ou volumineuse (grade II et III), associée à une atteinte valvulaire gauche nécessitant une cure chirurgicale (bioprothèse plutôt que prothèse mécanique).

IT organique, volumineuse (grade III), symptomatique, d'étiologie carcinoïde ou traumatique (par lésion de décélération entraînant une rupture de cordages) : bioprothèse plutôt que prothèse mécanique.

Indication discutée

IT organique, modérée, associée à une atteinte valvulaire gauche nécessitant une cure chirurgicale (bioprothèse plutôt que prothèse mécanique).

RÉTRÉCISSEMENT TRICUSPIDE

Le RT est la plus rare de toutes les valvulopathies. Il est exceptionnellement isolé et sa cause est, dans l'immense majorité des cas, rhumastismale. Les autres causes sont extraordinairement rares : syndrome carcinoïde [268] ; EI [271, 272], par présence de végétations exubérantes gênant le mécanisme d'ouverture valvulaire ; traumatisme ; lupus érythémateux disséminé [273].

l'évolution péjorative des patients ayant subi auparavant un geste valvulaire mitral pour atteinte rhumatismale, qui ont vu apparaître secondairement une IT volumineuse sans dysfonction mitrale (mortalité de 50 % à 5 ans après le diagnostic d'IT) [265].

L'atteinte tricuspide sévère par EI doit pouvoir bénéficier en priorité d'une chirurgie réparatrice, avec des résultats qui apparaissent actuellement satisfaisants (5 % de mortalité opératoire pour Renzulli et al. sur une série de 21 patients, dont 10 RVT) [266].

Les IT organiques d'origine carcinoïde, malgré le pronostic péjoratif à moyen terme du processus tumoral (survie à 5 ans d'environ 70 %), bénéficient d'un geste tricuspide, essentiellement par RVT, surtout en termes d'amélioration de la qualité de vie [267, 268].

Autres indications d'annuloplastie tricuspide

Les autres indications d'annuloplastie tricuspide sont représentées par l'IT de la maladie de Marfan [269] et l'IT post-traumatique, lorsque les dégâts ne sont pas trop importants [270].

Indications chirurgicales (tableau IX)

La synthèse des indications chirurgicales dans les insuffisances tricuspides apparaît très difficile, car les études sont rares, jamais randomisées, s'étalant sur de nombreuses années et avec de petites séries de patients très hétérogènes. En effet, la majorité de ces études englobent des IT organiques et fonctionnelles, des IT précoces et tardives, des interventions tricuspides isolées et associées à des gestes mitraux et/ou aortiques et utilisant des techniques chirurgicales très diverses. L'ensemble de ces éléments entraîne des attitudes très controversées en ce qui concerne la nécessité d'un geste tricuspide associé, le moment optimal de cette chirurgie tricuspide et le type de chirurgie à envisager.

TABLEAU IX – INDICATIONS OPÉRATOIRES DANS L'INSUFFISANCE TRICUSPIDIENNE

Indications formelles
– ITF volumineuse secondaire à une atteinte valvulaire gauche ayant atteint le stade chirurgical
– IT organique, moyenne ou volumineuse, associée à une atteinte valvulaire gauche ayant atteint le stade chirurgical
Indications admises
– IT organique, volumineuse, symptomatique, isolée, quelle qu'en soit la cause (carcinoïde, traumatique...)
– ITF volumineuse, symptomatique, sans HTAP, d'aggravation secondaire après chirurgie valvulaire du cœur gauche réussie et sans dysfonction sévère du VD
Indications discutées
– ITF moyenne secondaire à une atteinte valvulaire gauche ayant atteint le stade chirurgical
– IT organique, modérée, associée à une atteinte valvulaire gauche ayant atteint le stade chirurgical

Il faut rappeler que le traitement des IT fonctionnelles volumineuses est avant tout préventif et repose sur la nécessité d'un geste chirurgical mitral et/ou aortique précoce, avant l'apparition de la dilatation de l'anneau tricuspide et/ou de la dysfonction ventriculaire droite.

Certains auteurs conseillent l'annuloplastie tricuspide systématique associée au geste mitral lorsque l'anneau tricuspide est dilaté de manière isolée même en l'absence d'IT importante ou lorsque le diamètre échographique de l'anneau est supérieur à 21 mm/m² ou supérieur à 30 mm [232].

IT fonctionnelles « initiales »

Indication admise

IT fonctionnelle volumineuse (grade III), avec HTAP secondaire à une atteinte valvulaire gauche nécessitant une cure chirurgicale : indication d'annuloplastie tricuspide dans le même temps que la chirurgie valvulaire gauche.

Les IT fonctionnelles volumineuses par dilatation de l'anneau semblent bénéficier au long cours d'un geste tricuspide associé à la chirurgie mitrale, d'autant plus que la fonction ventriculaire droite est de bonne qualité et que le geste tricuspide peut être simple, augmentant peu la durée de l'intervention et la mortalité péri-opératoire [222] ; certains auteurs préconisent la chirurgie tricuspide associée même quand l'IT est d'importance moyenne, surtout lorsqu'il existe une dilatation auriculaire gauche et/ou une FA [249]. Cet avis n'est cependant pas partagé par tous les auteurs, compte tenu des très bons résultats postopératoires observés après chirurgie mitrale et aortique sans geste sur la tricuspide, même en présence d'une IT importante [250]. La correction est plus discutable encore en cas de fuite minime, sauf si l'anneau a un diamètre supérieur à 30 mm [221].

L'anneau flexible de Carpentier donne au long cours de bons résultats [251], meilleurs que ceux de l'annuloplastie de De Vega [252] dans une des rares études randomisées réalisées sur ce type de chirurgie, surtout s'il n'existe aucune lésion organique valvulaire tricuspide [253].

La mortalité postopératoire des RVT est élevée dans les séries anciennes (de 11 % à plus de 30 %) [236, 237]. Ce taux a beaucoup diminué dans les séries récentes [242, 244]. Le risque du RVT est significativement corrélé à certaines variables préopératoires : stade IV de la NYHA, importance de l'hépatomégalie, présence d'une ascite, HTAP sévère, détérioration chronique de la fonction du VG, chirurgie valvulaire antérieure, ancienneté de la dysfonction du VD [254]. Le RVT entraîne une mortalité à 30 jours d'environ 10 % dans la série de Dalrymple-Hay et al. portant sur 87 patients (en précisant que 23 % des patients ont eu un RVT isolé, 29 % un double et 49 % un triple remplacement valvulaire et que 51 % avaient des antécédents de chirurgie valvulaire) [255].

En cas de nécessité de RVT, les bioprothèses sont préférables aux prothèses mécaniques, y compris chez l'enfant, en raison du risque important de thrombose pour ces dernières [255, 256].

Les résultats à long terme après RVT apparaissent cependant médiocres (32 % de mortalité tardive à 6 ans pour Scully et Armsrong [236], 50 % de mortalité tardive à 6 ans pour Farinas et al. [256], car grevés par l'évolution péjorative des patients valvulaires évolués). Pour Turina et al., la chirurgie tricuspide, pratiquée au moment de l'intervention mitrale et/ou aortique, apparaît, avec la FE du VG basse et l'âge plus élevé au moment de la chirurgie, comme un des 3 facteurs prédictifs péjoratifs indépendants de la survie tardive [257].

L'utilisation régulière des homogreffes mitrales en position tricuspide permettra d'en juger l'intérêt à long terme [246, 247].

Chirurgie tricuspide tardive

Les résultats de la chirurgie tricuspide isolée et tardive apparaissent médiocres, avec une importante mortalité périopératoire comprise entre 9 % [258] et 50 % (RVT par bioprothèse exclusivement) [259]. La morbi-mortalité tardive après une telle réintervention apparaît également très importante, puisque seulement 42 % des patients sont indemnes d'événements cardiaques (décès ou réinterventions) à 5 ans pour Staab et al. [258] La survie actuarielle atteint ainsi 44 % à 5 ans pour King et al. [260] et 47 % à 10 ans pour Do et al. [261] après une chirurgie tricuspide isolée (69 % des patients avaient déjà subi une intervention valvulaire cardiaque). Les principaux facteurs prédictifs péjoratifs de cette chirurgie tricuspide tardive sont l'âge élevé lors de l'opération et le nombre d'interventions cardiaques réalisées précédemment. Par contre, ne sont pas prédictifs la pression artérielle pulmonaire systolique, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la fonction et la taille du ventricule droit, la taille de l'anneau et le type de chirurgie tricuspide (plastie vs prothèse) [258].

L'ensemble de ces éléments, associés à la simplicité d'un geste tricuspide initial, pousse à la correction initiale systématique des IT volumineuses, et même d'importance moyenne, dans le même temps que le geste valvulaire mitral et/ou aortique [223, 249, 259-264].

Résultats de la chirurgie des IT organiques

L'attitude adoptée pour les IT fonctionnelles dites initiales (cf. plus haut) peut être reprise pour les IT de cause rhumatismale, d'autant plus que les lésions organiques constatées à l'échographie apparaissent sévères. Cette attitude est de plus renforcée par

Traitement chirurgical

La stratégie thérapeutique et le choix de la méthode chirurgicale sont conditionnés par l'état clinique du patient (signes d'insuffisance ventriculaire droite), les données précises de l'échocardiographie préopératoire et de l'ETO peropératoire [216] et les remaniements anatomiques de la valve tricuspide [217].

Comme pour la valve mitrale, deux méthodes chirurgicales visent à redonner sa continence à la tricuspide : les procédés de réparation avec annuloplastie et les remplacements valvulaires tricuspides.

Annuloplasties tricuspides (sans ou avec anneau artificiel)

Procédés sans anneau

L'annuloplastie de De Vega reste utilisée dans la pratique courante [218]. Ses avantages sont l'absence de matériel étranger, donc un coût économique très faible et un temps opératoire bref [219, 220]. Sa réalisation nécessite au minimum une réduction du diamètre de l'anneau tricuspide qui doit être nettement inférieur à 30 mm pour obtenir une continence parfaite [221].

Les bons résultats à long terme sont liés à la parfaite correction chirurgicale de l'IT [222, 223], à l'absence de dysfonction ventriculaire droite [220, 224, 225], à l'absence de traitement digitalo-diurétique postopératoire et à la bonne correction des vices valvulaires du cœur gauche [220].

Procédés avec anneau artificiel ouvert

Les procédés avec mise en place d'un anneau artificiel ouvert respectant la valve septale (anneaux de Carpentier [144, 226], de Duran [226, 227], de Cosgrove [228-230], de Melo et al. [231]) gagnent du terrain dans l'opinion des utilisateurs avec une nette préférence pour les anneaux flexibles [227]. La bonne qualité des résultats à long terme de l'annuloplastie est sous la dépendance de plusieurs facteurs : une continence parfaite après correction [221-223, 227, 232, 233] contrôlée par ETO per- et postopératoire immédiate [213, 234, 235], la parfaite correction des valvulopathies du cœur gauche [220] et l'ancienneté de la distension ventriculaire droite préopératoire [225].

Remplacements valvulaires tricuspides

Prothèses mécaniques

Les prothèses mécaniques, en particulier les prothèses anciennes (prothèses à disque basculant de type Björk-Shiley et prothèses à bille) ont un risque thrombogène élevé à long terme (20 à 25 %) [236, 237]. Ce risque semble plus faible avec les prothèses à double ailette [236-240].

Bioprothèses

Les bioprothèses porcines sont les substituts les plus utilisés à l'heure actuelle. Leur risque thrombogène est faible (1 à 2 %) [241]. Leur détérioration structurelle conduisant à une réintervention est tardive et rare (entre 8 et 20 ans) [241-245].

Homogreffes mitrales

Les homogreffes mitrales en position tricuspide ont été utilisées récemment par plusieurs auteurs [246-248].

Résultats de la chirurgie

Résultats de la chirurgie des IT fonctionnelles

Chirurgie tricuspide associée à la chirurgie valvulaire gauche

L'annuloplastie tricuspide est exceptionnellement un geste isolé ; elle est le plus souvent associée à un geste mitral ou mitro-aortique, généralement un remplacement valvulaire.

Lorsqu'il existe une indication de pontage coronaire avec une IM ischémique modérée (SOR inférieure à 20 mm² ou VR inférieur à 30 mL/batt), une plastie mitrale peut être discutée, associée éventuellement au pontage coronaire.

VALVULOPATHIES TRICUSPIDES

L'atteinte valvulaire tricuspide est la plus rare de toutes les valvulopathies ; elle est le plus souvent associée ou secondaire à une atteinte valvulaire ou myocardique gauche ; elle apparaît actuellement largement dominée par l'IT, le plus souvent de nature fonctionnelle, au détriment de l'IT organique d'étiologie rhumatismale, beaucoup plus fréquente il y a plusieurs années. Le RT, pratiquement toujours d'origine rhumatismale et exceptionnellement isolé, est devenu quasiment historique.

Autant les problèmes diagnostiques et étiologiques sont maintenant facilement résolus par les données échographiques, autant les indications opératoires restent toujours aussi difficiles à retenir, quelle que soit la cause (fonctionnelle et organique), aussi bien à la phase initiale de la chirurgie des valvulopathies gauches qu'à distance d'une telle chirurgie, lorsque l'IT peut évoluer pour son propre compte.

INSUFFISANCE TRICUSPIDE

Il apparaît indispensable de bien différencier les IT fonctionnelles des IT organiques car le mécanisme, l'évolution, les indications chirurgicales et le type de chirurgie envisagée sont très différents dans ces deux grands types d'IT. Les IT fonctionnelles sont caractérisées par une dilatation isolée de l'anneau tricuspide, secondaire à une dilatation du ventricule droit, pratiquement toujours sans aucune lésion organique des feuillets valvulaires et de l'appareil sous-valvulaire ; les IT organiques sont caractérisées par la fréquente association d'une dilatation de l'anneau valvulaire, de lésions des feuillets valvulaires (qui apparaissent rétractés, rigides, avec perte de coaptation) et de lésions de l'appareil sous-valvulaire.

L'évolution naturelle de l'IT, assez semblable quel que soit le mécanisme, se fait progressivement vers l'insuffisance ventriculaire droite, puis le bas débit cardiaque.

Mécanismes

IT fonctionnelles

Elles sont le plus souvent secondaires à une HTAP, elle-même secondaire, dans la majorité des cas, à une atteinte du cœur gauche ; elles peuvent être diagnostiquées au moment de l'atteinte valvulaire gauche (IT dites initiales), mais elles peuvent être d'apparition ou d'aggravation tardive après une chirurgie valvulaire du cœur gauche [211].

Il existe de nombreuses causes possibles à l'apparition tardive d'une IT fonctionnelle après chirurgie valvulaire mitrale [212] : aggravation d'une IT préexistante non corrigée initialement ; HTAP persistante ; dysfonction de la prothèse mitrale ; apparition ou progression d'une atteinte valvulaire aortique ou d'une dysfonction ventriculaire gauche sans cause valvulaire ; réapparition d'une IT corrigée initialement par « lâchage » d'une annuloplastie ou dysfonction d'une prothèse tricuspide ; dysfonction ventriculaire droite sans HTAP, peut-être par mauvaise protection myocardique lors de l'intervention initiale... [212bis]. La prévalence d'une telle IT tardive significative, après chirurgie valvulaire mitrale, varie de 14 % [213] à 37 % [214] pour les IT affirmées cliniquement et atteint 67 % pour le total des IT présentes à l'échographie [214].

Exceptionnellement, l'IT est secondaire à une dilatation idiopathique isolée de l'anneau tricuspide sans anomalie valvulaire décelable et sans HTAP [215].

IT organiques

Elles sont largement dominées par l'étiologie rhumatismale et elles sont le plus souvent associées à une atteinte valvulaire aortique et/ou mitrale. Les autres causes sont beaucoup plus rares : EI, syndrome carcinoïde, dystrophie tricuspide, traumatisme fermé du thorax, lupus érythémateux disséminé, myxome, tumeurs...

TABLEAU VIII – INDICATIONS CHIRURGICALES DANS LES INSUFFISANCES MITRALES « FONCTIONNELLES » ISCHÉMIQUES OU NON ISCHÉMIQUES CHRONIQUES. SONT EXCLUES DE CE TABLEAU LES FRÉQUENTES ASSOCIATIONS CORONAROPATHIE-IM ORGANIQUE

Indications admises
- IM significative (SOR > 20 mm² et/ou VR > 30 mL/batt) lorsqu'il existe de façon indépendante une indication de pontage coronaire
- IM ischémique volumineuse (SOR > 30 mm², VR > 45 mL) symptomatique sous traitement médical optimal sans possibilité de revascularisation coronaire quand la FE ≥ 35 %
- lorsqu'une indication de revascularisation coronaire (pontage ou angioplastie) est discutée, la présence d'une IM significative (SOR > 20 mm² ou VR > 30 mL/batt) incite à préférer la chirurgie

Indications discutées
- IM fonctionnelle volumineuse (SOR > 30 mm² ou VR > 45 mL/batt) symptomatique sous traitement médical optimal avec dysfonction du VG, sans possibilité de revascularisation (coronaires normales ou pathologiques), en particulier quand la FE est < 35 %
- IM modérée (10 mm² < SOR < 20 mm² ou 20 mL < VR < 30 mL/batt) lorsqu'il existe de façon indépendante une indication de pontage coronaire (une annuloplastie mitrale associée peut être discutée)

Indications chirurgicales (tableau VIII)

Elles vont dépendre de la sévérité de l'IM et de la dysfonction ventriculaire gauche, mais aussi de l'étiologie de la dysfonction ventriculaire gauche, de la viabilité myocardique et d'une éventuelle indication de pontage coronaire associé dans les formes ischémiques. L'importance de la fuite mitrale et la qualité de la fonction ventriculaire gauche peuvent varier dans le temps [208], soit lors du remodelage ventriculaire au décours d'un infarctus [209], soit lors de l'amélioration des conditions de charge apportée par un traitement médical adapté [175, 210] ou par une resynchronisation ventriculaire [176]. Il sera donc indispensable de confirmer les indications difficiles en répétant les explorations après optimisation du traitement médical (β-bloquants, IEC, diurétiques, anti-arythmiques, voire stimulation multisites), thérapeutiques dont on sait qu'elles sont de nature à diminuer le VR et à améliorer la tolérance de la dysfonction ventriculaire gauche. Nos recommandations sont basées sur une quantification des fuites par échocardiographie, en particulier par le calcul de la SOR et du VR, en tenant compte des conditions particulières de la quantification des IM fonctionnelles [184].

Indications admises

Compte tenu de leur mauvais pronostic, il y a indication de réparation mitrale dans les IM significatives définies par une SOR supérieure à 20 mm² ou un VR supérieur à 30 mL/batt au repos (ces chiffres correspondent à une IM de grade angiographique II-III ou IV), lorsqu'il existe de façon indépendante une indication de pontage coronaire. Une majoration de la SOR de plus de 13 mm² à l'achocardiographie d'effort incite aussi à proposer une chirurgie valvulaire mitrale associée [185].

Lorsqu'une indication de revascularisation coronaire (pontage ou angioplastie) est discutée, la présence d'une IM significative, définie par une SOR supérieure à 20 mm² ou un VR supérieur à 30 mL/batt au repos, est un argument en faveur de la chirurgie mitrale.

En cas d'IM ischémique sans indication de revascularisation coronaire, on retient habituellement l'indication de réparation mitrale, voire de remplacement valvulaire, pour les IM symptomatiques dont la SOR est supérieure à 30 mm² ou le VR supérieur à 45 mL/batt au repos quand la FE du VG est supérieure à 35 %. L'IM est le plus souvent liée dans ces cas à une restriction des mouvements systoliques du feuillet postérieur secondaire à un infarctus postéro-inféro-basal.

Indications discutées

En cas d'IM fonctionnelle avec dysfonction ventriculaire gauche sévère (fraction d'éjection < 35 %) sans possibilité de revascularisation (coronaires normales ou non pontables ; absence de viabilité myocardique), la prise en charge est assurée classiquement par l'optimisation du traitement médical et, en cas d'échappement, lorsque le bilan l'autorise, par la transplantation cardiaque. Toutefois, les résultats encourageants récents de la correction chirurgicale des insuffisances mitrales sur cardiomyopathie ischémique ou idiopathique à VG altéré [107, 180, 200], peuvent conduire à discuter dans ces cas, en alternative à la transplantation, une indication de réparation mitrale, dans les IM symptomatiques avec SOR supérieure à 30 mm² ou VR supérieur à 45 mL/batt, à fonction du VG très altérée (FE < 35 %), en alternative à la transplantation. La place de la stimulation multisites reste à préciser.

Grigioni et al. [184], mais aussi une augmentation de plus de 13 mm² de la SOR à l'effort, quelle que soit la sévérité de l'IM au repos. Ces chiffres sont très différents de ceux que l'on retient pour parler d'IM sévère dans les IM organiques [167].

Ces IM trop souvent considérées comme contingentes des cardiopathies dilatées ne doivent donc pas être négligées [184, 185], ni sous-estimées, compte tenu de leurs implications pronostiques.

Physiopathologie

De nombreux travaux expérimentaux chez l'animal [186-190] et les progrès de l'échographie [191] ont permis de mieux comprendre le mécanisme de ces IM « fonctionnelles ». La modification de l'architecture ventriculaire gauche est ici en cause plus que la dilatation de l'anneau mitral. Une dilatation généralement modérée de l'anneau peut certes contribuer à la génèse de la fuite, mais c'est principalement le remodelage sphérique du VG avec un déplacement apical et postérieur des piliers, qui augmente la traction (*tethering effect*) sur les cordages et empêche une bonne coaptation des feuillets mitraux [158]. La mesure de la distance en systole entre le plan de l'anneau et le bord libre des feuillets permet de quantifier cet effet et pourrait même aider au choix thérapeutique [192, 193]. L'IM diminue la post-charge lors de l'éjection ventriculaire et il a été longtemps recommandé de respecter ces IM en cas de mauvaise fonction du VG, car la correction de la fuite risquerait d'aggraver l'évolution de la dysfonction du VG en supprimant cet effet soupape. Ainsi, après correction d'une fuite mitrale, le chiffre de la FE est en général diminué [153, 194]. En fait, la dilatation du VG qu'induit l'IM est elle-même un facteur d'augmentation des contraintes pariétales systoliques (loi de Laplace). Depuis la publication de Bolling et al. en 1995 [195], des récupérations fonctionnelles ventriculaires sont apparues possibles après correction d'une IM, même au stade de cardiopathie congestive. Plusieurs publications sont venues depuis conforter cette approche thérapeutique plus agressive [196, 197].

Résultats de la chirurgie

Les résultats sont variables selon les séries et les époques. Kay et al. [198], dans une série ancienne, rapportent une mortalité postopératoire de 25 % lorsque la FE est inférieure à 20 %. Plus récemment Bolling [196] rapporte 5 % de mortalité postopératoire pour une FE inférieure à 25 %. Chen et al. [199] et Calafiore et al. [180] semblent confirmer cette amélioration des résultats avec respectivement 11 % et 4,2 % de mortalité postopératoire pour des indications similaires. Ces résultats restent intéressants à moyen terme avec une survie à 2 ans atteignant respectivement 70 % [200], 68 % [199] et 87 % [180]. Ce point de vue n'est pas partagé par tous et Haussmann et al. [201], qui rapportent 33 % de mortalité postopératoire lorsque la FE est inférieure à 30 % recommandent plus classiquement la transplantation cardiaque dans ces indications extrêmes. Les résultats tardifs sont grevés par le pronostic de la dysfonction ventriculaire gauche. Les données de la littérature sont assez pauvres et hétérogènes. Il faut toutefois souligner qu'il n'existe pas de données montrant que la correction d'une IM fonctionnelle améliore le pronostic vital d'une cardiomyopathie dilatée, qu'elle soit ischémique ou idiopathique.

Réparation ou prothèse ?

La réparation mitrale semble devoir être préférée, à condition de vérifier la qualité de la réparation par l'échographie peropératoire réalisée par un opérateur familier avec les difficultés de la quantification de l'IM dans ces conditions. En effet [201], de meilleurs résultats sont rapportés après remplacement valvulaire lorsqu'on les compare aux réparations imparfaites laissant une IM résiduelle supérieure au grade I. Le plus souvent, la réparation comporte une annuloplastie de réduction [202] qui sous-dimensionne l'anneau mitral, ce qui vise à compenser le défaut de coaptation des feuillets et ce sans risque de sténose [203].

Si un remplacement prothétique s'impose, il est alors souhaitable de respecter au mieux l'appareil sous-valvulaire [150, 198, 204-207].

Traitement médical

Un traitement vasodilatateur par IEC a été proposé [168, 169] pour ralentir la progression de l'IM chez les patients non opérés. Certaines études ont mis en évidence une diminution du VR, mais l'intérêt clinique des vasodilatateurs n'est pas démontré dans la fuite mitrale chronique organique bien tolérée, et, en l'absence d'HTA, ils ne sont actuellement pas recommandés.

Si le patient n'est pris en charge qu'au stade d'insuffisance cardiaque et/ou de FA, le traitement médical de celles-ci doit être évidemment entrepris (digitalo-diurétiques, IEC, anticoagulants) en attendant la date de l'opération.

Modalités de suivi

Le patient atteint d'IM doit faire l'objet d'un bilan initial clinique et paraclinique précis au sein duquel l'échographie-doppler cardiaque a une place de choix pour déterminer l'importance de la fuite, son mécanisme, son retentissement ventriculaire gauche et la faisabilité d'une plastie [52]. Si la fuite est modeste, la surveillance échographique peut être espacée. Si la fuite est importante et qu'une indication opératoire n'est pas retenue immédiatement, la surveillance doit devenir semestrielle, et anticipée en cas d'apparition de symptômes ou de troubles du rythme supraventriculaires.

L'IM est habituellement bien tolérée pendant la grossesse qu'elle ne contre-indique pas, si du moins il n'y a pas d'élévation des pressions artérielles pulmonaires [170].

Insuffisance mitrale aiguë

En dehors de l'étiologie ischémique envisagée dans le chapitre suivant, son mécanisme est lié à une pathologie de cordages (ruptures multiples d'étiologie infectieuse ou non) ou valvulaire (perforation au cours d'endocardites).

Son début brutal s'accompagne rapidement en cas de fuite massive d'un tableau d'insuffisance ventriculaire gauche (œdème pulmonaire), voire d'insuffisance cardiaque globale, devant conduire à une intervention chirurgicale rapide, parfois en urgence en cas d'EI très délabrante et/ou d'infection non contrôlée par l'antibiothérapie. La chirurgie conservatrice a une place importante dans ces formes, y compris infectieuses (cf. ce chapitre).

IM FONCTIONNELLES, ISCHÉMIQUES ET NON ISCHÉMIQUES CHRONIQUES

Les IM « fonctionnelles » des cardiopathies dilatées s'observent sur des VG à fonction souvent très altérée, que l'étiologie soit ischémique ou non [171]. Elles sont fréquentes, (57 % des patients lorsque la FE est inférieure à 40 % [171]), et d'un pronostic péjoratif [172, 173]. De nouvelles approches thérapeutiques avec les vasodilatateurs [174], les β-bloquants [175], la stimulation multisites [176, 177] et surtout les progrès de la chirurgie [178-181] ont récemment modifié une prise en charge qui est actuellement en pleine évolution. Les recommandations concernant les indications chirurgicales seront donc ici prudentes, car sujettes à révision.

Histoire naturelle

L'intensité du souffle est moins bien corrélée au VR que dans les IM organiques [182]. Cliniquement, seules 9 % des IM « angiographiques » s'accompagnent d'un souffle, mais, même lorsque l'IM est modérée, elle a une incidence péjorative sur la survie [183].

Grigioni et al. [184] ont montré que la présence d'une IM était reliée à une surmortalité d'origine cardiaque à 5 ans, indépendamment de l'âge, du sexe, de la sévérité de la maladie coronaire et de la FE du VG, le pronostic étant particulièrement péjoratif pour un VR supérieur à 30 mL/batt ou une SOR supérieure à 20 mm². Lancellotti et al. [185] ont montré que les facteurs prédictifs indépendants de la mortalité cardiaque de l'IM ischémique chronique étaient une SOR au repos de plus de 20 mm², confirmant les résultats de

Indications admises

Les patients en FA permanente ou paroxistique avec fonction ventriculaire gauche conservée et ceux ayant une HTAP définie par une pression artérielle pulmonaire systolique supérieure à 50 mmHg au repos sont des indications admises de chirurgie, et ce surtout lorsque la probabilité de réalisation d'une plastie paraît grande.

La survenue d'une FA, paroxystique ou permanente, sans dégradation de la fonction ventriculaire gauche, doit conduire à une indication de réparation mitrale quand elle est possible. Si celle-ci ne paraît pas réalisable, l'indication d'un remplacement valvulaire mitral à ce stade est plus discutée.

Indications discutées

Pour les patients présentant une fuite particulièrement sévère (SOR supérieure à 40 mm² et VR supérieur à 60 mL au doppler ou grade IV à l'angiographie [167], en rythme sinusal, avec fonction ventriculaire gauche conservée, le choix est ouvert entre une surveillance échographique rapprochée, ou une intervention chirurgicale non différée si l'on a la quasi-certitude de pouvoir réaliser une plastie avec un risque opératoire très faible. La principale justification de cette attitude qui est de plus en plus adoptée en raison des excellents résultats chirurgicaux est la préservation à long terme de la fonction ventriculaire gauche.

L'indication de réparation d'une fuite mitrale par PVM responsable uniquement de troubles du rythme ventriculaires récidivants a été envisagée, mais elle ne repose sur aucune preuve établie.

Patients symptomatiques (stade II-III ou IV de la NYHA)

Indications formelles

L'indication opératoire doit être rapidement portée, si possible par plastie, sinon par remplacement valvulaire [90]. Les rares contre-indications sont tirées éventuellement d'une altération particulièrement sévère de la fonction systolique du VG, d'une pathologie extracardiaque engageant le pronostic vital à court terme, d'une contre-indication absolue à une thoracotomie (insuffisance respiratoire chronique très sévère) ou d'un âge très avancé.

Indications discutées

Ces patients symptomatiques ont le plus souvent, quand l'IM est chronique, une FE normale ou modérément abaissée (entre 60 et 40 %). Quand celle-ci l'est profondément (inférieure à 30 %), c'est le signe en cas d'IM organique volumineuse d'une dégradation profonde de la fonction ventriculaire. L'indication opératoire ne peut être retenue que si les données échographiques sont en faveur de la haute probabilité de réalisation possible d'une plastie mitrale. Cette indication est discutéz au cas par cas, mais il existe une tendance dans la littérature à envisager une chirurgie valvulaire plutôt qu'une transplantation en première intention.

Cas particuliers

Pour le sujet de plus 75 ans, il est habituellement admis de ne porter l'indication opératoire qu'au stade symptomatique.

En cas d'indication d'une chirurgie extracardiaque lourde, la correction préalable d'une insuffisance mitrale importante répond aux critères classiques de réparation mitrale actuellement admis et précisés plus haut. En présence d'une IM modérée à moyenne au repos (surface d'orifice de regurgitation entre 20 et 30 mm²) symptomatique, sans autre source que la valvulopathie à l'origine des manifestations fonctionnelles, la chirurgie conservatrice peut être discutée. L'échocardiographie d'effort est probablement utile dans ce contexte, mais l'on manque de données de la littérature dans ce domaine.

Le RVM s'adresse à des formes habituellement plus évoluées où la plastie n'est pas réalisable. Il s'effectue plus souvent par prothèse mécanique [162] que par bioprothèse [163], le risque de dégénérescence primaire de celle-ci étant particulièrement élevé chez les sujets jeunes [164, 165]. Les résultats à terme sont inférieurs à ceux de la plastie. Chez les sujets âgés, la FA très fréquente nécessite un traitement anticoagulant, ce qui enlève une grande partie de l'intérêt d'une bioprothèse.

La chirurgie rythmique de la FA associée (procédure type Cox maze) peut réduire le risque thromboembolique [166] en restaurant le rythme sinusal et parfois aussi l'efficacité de la contraction auriculaire. Il n'y a cependant pas d'étude prospective autorisant à ne pas recourir à un traitement anticoagulant indéfini après chirurgie rythmique réussie d'un patient souffrant d'insuffisance mitrale opéré en FA.

Indications chirurgicales (tableau VII)

Elles concernent les patients ayant une IM organique volumineuse définie actuellement principalement sur les critères échographiques et doppler : à savoir, pour les IM organiques, l'existence d'une SOR supérieure à 0,3 cm² et d'un VR supérieur à 45 mL (ce qui correspond aux classiques grades angiographiques 3 et 4). Une SOR inférieure à 20 mm² et un VR par battement inférieur à 30 mL correspondent à une IM de grade angiographique I, une SOR entre 20 et 29 mm² et un VR entre 30 et 44 mL à un grade angiographique II, une SOR entre 30 et 39 mm² et un VR entre 45 et 59 mL à un grade angiographique III et enfin, une SOR supérieure à 40 mm² et un VR supérieur à 60 mL à un grade IV [167].

TABLEAU VII – INDICATIONS OPÉRATOIRES DANS L'INSUFFISANCE MITRALE ORGANIQUE CHRONIQUE VOLUMINEUSE (SOR > 30 MM², VR > 45 ML/BATT)

Patients asymptomatiques
Indication formelle
– dysfonction du VG (DTS > 45 mm ou FE < 60 %) même si haute probabilité de RVM
Indication admises
– FA permanente ou paroxystique et fonction du VG préservée* avec haute probabilité de plastie mitrale
– HTAP avec pression artérielle pulmonaire systolique de repos > 50 mmHg et fonction du VG préservée avec haute probabilité de plastie mitrale possible
Indications discutées
– IM sévère (SOR > 40 mm² et VR > 60 mL), en rythme sinusal à fonction du VG préservée* et à haute probabilité de plastie mitrale possible
– FA permanente ou paroxystique et fonction du VG préservée avec haute probabilité de nécessité d'un RVM
Patients symptomatiques
Indication formelle
– FE ≥ 30 % même si haute probabilité de RVM
Indication discutée
– FE < 30 % si haute probabilité de plastie mitrale possible

* : fonction VG préservée : DTS < 45 mm ; FE > 60 %.

Patients asymptomatiques (stade I de la NYHA)

Dans un premier temps, il convient de chercher à confirmer la sévérité de la fuite et le caractère réellement asymptomatique du patient (qui a souvent tendance à réduire progressivement son activité physique, empêchant ainsi l'apparition de symptômes) en pratiquant, si besoin, une épreuve d'effort.

Indications formelles

Elles concernent les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche attestée par une FE inférieure à 60 % et un DTS supérieur à 45 mm en rythme sinusal, même si l'intervention doit conduire à un remplacement valvulaire. Les données de la littérature concordent à retenir le caractère formel de l'indication opératoire dans ces cas (mais beaucoup pensent que l'intervention devrait être envisagée plus précocement).

INSUFFISANCE MITRALE ORGANIQUE

Le profil étiologique de l'IM s'est profondément modifié dans les pays développés au cours des dernières décennies du fait du déclin de l'étiologie rhumatismale [3, 134] et de l'allongement régulier de l'espérance de vie. Les causes dominantes sont actuellement dystrophiques, dégénératives, ischémiques et infectieuses. Les mécanismes le plus souvent en cause sont le PVM et/ou les ruptures de cordages tendineux de la mitrale.

Physiopathologie

Au sein des IM doivent être différenciées les IM aiguës telles qu'on les observe au cours des EI ou de certaines ruptures de cordages, et les IM chroniques, les plus fréquentes. Les premières se caractérisent par un début habituellement brutal, correspondant à l'installation soudaine d'une fuite mitrale. Les secondes sont longtemps bien tolérées et comportent une période asymptomatique pouvant s'étaler sur plusieurs années. L'adaptation ventriculaire gauche se fait par une dilatation cavitaire dont témoigne l'augmentation de son DTD [135]. Progressivement et en l'absence de symptôme, le DTS va lui aussi augmenter avec conservation, dans un premier temps, d'une FE normale, masquant l'installation d'une dysfonction ventriculaire gauche silencieuse [136], avant laquelle il faut envisager l'indication de chirurgie mitrale. L'interprétation des indices usuels de fonction systolique, en particulier celle de la FE, est faussée par la diminution de la post-charge du VG dans l'IM. L'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche débute donc pour des chiffres de FE plus élevés (dès 60 %) qu'en présence de conditions de post-charge normales.

Histoire naturelle

L'histoire naturelle de l'IM a fait l'objet de publications anciennes [137, 138] au sein desquelles les formes rhumatismales étaient majoritaires avec des évolutions asymptomatiques s'étalant sur plusieurs années. En revanche, des études récentes [139-141] réunissent des cohortes importantes composées exclusivement de patients ayant une IM par prolapsus. Ling et al. [139] dans une série de patients majoritairement a- ou pauci-symptomatiques, soulignent le pronostic péjoratif de ces IM avec une mortalité annuelle de 6,3 % et une proportion élevée d'insuffisance cardiaque et/ou de FA. Le risque de mort subite est en principe faible : son incidence annuelle atteint néanmoins 1,8 % dans la série de Grigioni et al. [140], dont 0,8 % chez les patients a- ou pauci-symptomatiques. Dans la cohorte de 833 patients d'Avierinos et al. [141], un sous-groupe de 153 patients ayant une IM au moins modérée et/ou une FE inférieure à 50 % a une survie à 10 ans ne dépassant pas 55 %.

La FA associée aggrave le risque évolutif [142]. Elle est plus fréquente chez les sujets de plus de 65 ans et en cas de dilatation auriculaire gauche (diamètre supérieur à 50 mm).

Traitement chirurgical

La chirurgie de l'IM fait appel, soit à la plastie mitrale [143-148], soit au remplacement valvulaire [149, 150] si possible avec conservation de l'appareil sous-valvulaire.

Les résultats de la chirurgie mitrale conservatrice réalisée précocement dans l'évolution d'une IM volumineuse a- ou pauci-symptomatique en rythme sinusal sont excellents [151-158], avec une mortalité périopératoire très basse, une espérance et une qualité de vie ultérieure s'apparentant à celles d'une population saine du même âge.

Les risques opératoires en sont en revanche accrus chez les sujets âgés, en particulier après 75 ans, en cas de cardiopathie ischémique associée ou de comorbidités.

La qualité du résultat immédiat dépend de l'étiologie, du mécanisme de l'IM et de l'expérience de l'équipe chirurgicale [156-158]. Les formes dégénératives par PVM (élongation ou ruptures de cordages) donnent les meilleurs résultats, en particulier quand elles concernent la valve postérieure. De bons résultats sont également obtenus dans les prolapsus de la valve antérieure, les prolapsus bivalvulaires voire dans les IM des EI [159, 160]. Les formes rhumatismales se prêtent moins bien à la chirurgie conservatrice notamment les formes fibreuse et calcifiées, mais des résultats acceptables à long terme ont été publiés [161].

On hésite parfois entre CMP et RVM : c'est le cas des patients ayant une anatomie valvulaire mitrale défavorable mais non rédhibitoire (calcifications légères ou modérées, altération majeure de l'appareil sous-valvulaire, insuffisance mitrale modérée). Ces patients sont nombreux dans les pays occidentaux et constituent un groupe très hétérogène, ce qui nécessite une approche individualisée prenant en compte les variables multiples prédictives du résultat de la CMP [127]. La CMP peut être proposée aux patients jeunes ou d'âge moyen, avec anatomie valvulaire défavorable mais dont les autres caractéristiques sont favorables, en envisageant la chirurgie en cas d'échec ou de détérioration secondaire.

Cas particuliers

Sujets âgés

La CMP peut être envisagée à titre palliatif chez les patients âgés, très symptomatiques, dont l'anatomie valvulaire mitrale est habituellement peu favorable, et chez lesquels la chirurgie est contre-indiquée ou jugée à très haut risque. En revanche, chez les patients âgés de plus de 70 ans, sévèrement symptomatiques, avec une cardiopathie évoluée, le remplacement valvulaire doit être considéré en première intention lorsque le risque opératoire est acceptable. En effet, même en cas de procédure réussie, la détérioration fonctionnelle survient rapidement après la CMP et conduit à une intervention secondaire à plus haut risque [128, 129].

Femmes enceintes

La grossesse est une circonstance classique de décompensation d'un RM serré. La chirurgie comporte un risque élevé de morbidité et mortalité fœtales [130]. L'efficacité et la sécurité de la CMP ont été démontrées, tant pour l'issue de la grossesse que le devenir du nouveau-né [131].

La CMP peut être pratiquée après la 20e semaine de grossesse chez les patientes restant symptomatiques malgré le traitement médical, en prenant les précautions techniques particulières visant à limiter l'irradiation maternelle et fœtale.

Resténose après commissurotomie

Le traitement chirurgical des resténoses après commissurotomie chirurgicale nécessite un RVM dans la plupart des cas, et le risque opératoire est celui d'une réintervention. Des séries récentes ont démontré l'efficacité de la CMP chez des patients sélectionnés [132]. L'expérience de la CMP après commissurotomie avec annuloplastie est très limitée et ne semble pas favorable. À l'inverse, des résultats encourageants ont été obtenus dans les resténoses après CMP [133]. Chez ces patients la CMP est réalisée dans le but de retarder le remplacement valvulaire et non pas de s'y substituer.

La CMP peut être pratiquée en cas de resténose serrée symptomatique, survenant plusieurs années après une CMP initialement réussie, lorsque les caractéristiques cliniques et anatomiques sont favorables, et s'il existe une fusion commissurale itérative. Dans les autres cas, le remplacement valvulaire est proposé en l'absence de contre-indication chirurgicale. La CMP peut être réalisée à titre palliatif chez les patients présentant une contre-indication à l'intervention.

Traitement médical

Malgré l'absence d'étude randomisée, il n y a pas de discussion quant à l'efficacité du traitement anticoagulant chez les patients en FA, mais le risque embolique reste ici supérieur à celui de la FA non valvulaire. À l'inverse, le risque embolique est faible chez les patients en rythme sinusal et l'indication du traitement anticoagulant doit être posée au cas par cas [1, 2]. On recommande une anticoagulation avec un INR cible entre 2,5 et 3,5 en cas de FA, d'antécédent embolique ou de contraste spontané dense dans l'oreillette gauche à l'échographie.

Modalités de suivi

Les patients avec RM serré ou modéré (SM inférieure à 2 cm²) doivent être suivis annuellement cliniquement et par échographie. Un suivi échographique annuel n'est pas nécessaire en cas de SM supérieure ou égale à 2 cm² ou après CMP réussie [52].

TABLEAU V – RÉTRÉCISSEMENT MITRAL : CONTRE-INDICATIONS À LA COMMISSUROTOMIE MITRALE PERCUTANÉE

Thrombose intracardiaque (cf. texte)
Insuffisance mitrale > 2/4
Calcifications valvulaires importantes et/ou bicommissurales
Valvulopathie(s) associée(s) nécessitant une correction chirurgicale
Coronaropathie sévère nécessitant un pontage coronaire

TABLEAU VI – INDICATIONS D'INTERVENTION DANS LE RÉTRÉCISSEMENT MITRAL SERRÉ (SURFACE MITRALE < 0,9 CM²/M²)

Patients asymptomatiques
Indications admises pour la CMP (si anatomie valvulaire et contexte clinique favorables)
– risque thromboembolique élevé : antécédent embolique, contraste spontané intra-auriculaire gauche intense, ou trouble du rythme supra-ventriculaire paroxystique ou permanent
– risque de décompensation hémodynamique : HTAP (pression artérielle pulmonaire systolique > 50 mmHg au repos), désir de grossesse, nécessité de chirurgie extracardiaque programmée à risque intermédiaire ou élevé
Indications discutées pour la CMP (si anatomie valvulaire et contexte clinique favorables)
– RM serré en rythme sinusal avec dilatation importante de l'oreillette gauche (diamètre > 50 mm)
– RM serré avec pression artérielle pulmonaire systolique à l'effort > 60 mmHg
Patients symptomatiques
Indication formelle
– RM serré ; l'indication est formelle et les discussions ne concernent que la technique d'intervention
- CMP en première intention, sauf contre indication à la CMP (tableau V) et sauf sujets âgés avec anatomie valvulaire défavorable et sans contre-indication à la chirurgie
- chirurgie si contre-indication à la CMP ou sujet âgé avec anatomie valvulaire défavorable pour la CMP
- CMP en cas de resténose serrée après commissurotomie chirurgicale ou percutanée si anatomie valvulaire et contexte clinique favorables.

interauriculaire. Cependant, il n y a pas de consensus si la thrombose est localisée à l'auricule gauche. Dans ces cas, il semble raisonnable de réserver la CMP aux patients ayant une contre-indication à la chirurgie ou, surtout si la CMP n'est pas urgente, à ceux chez qui le traitement anticoagulant, introduit pendant au moins un mois, a permis de faire disparaître le thrombus.

Patients asymptomatiques

En raison de son faible risque, la CMP est l'intervention discutée chez ces patients. En l'absence d'étude randomisée, la comparaison de l'évolution spontanée et de l'évolution après réalisation précoce de la CMP suggère un bénéfice probable pour l'intervention, en particulier dans le but de diminuer le risque thromboembolique [1, 2, 125].

Les indications admises sont résumées dans le tableau VI et concernent les patients à risque élevé de décompensation hémodynamique ou de complications thromboemboliques. Après un accident embolique, la réalisation de la CMP doit être précédée d'une anticoagulation efficace d'une durée d'au moins 3 semaines. Chez ces patients, l'indication de CMP est posée seulement par des équipes entraînées et s'il existe une forte probabilité de bon résultat de la procédure.

Une indication chirurgicale peut être exceptionnellement envisagée en cas de contre-indication à la CMP chez un patient en classe fonctionnelle II ayant une sténose très serrée et un très haut risque embolique (embolies récidivantes en particulier).

Patients symptomatiques

En l'absence de comorbidité menaçant la survie à court terme, l'indication d'une intervention ne se discute pas, et le seul problème est celui du choix entre CMP et chirurgie [126]. La CMP est privilégiée si la chirurgie est contre-indiquée ou à haut risque et chez les patients présentant un état clinique et des données anatomiques favorables pour la CMP, tels les sujets jeunes. À l'inverse, la chirurgie est indiquée en cas de contre-indication persistante à la CMP.

principaux facteurs de risque de mauvais résultat immédiat sont une anatomie valvulaire défavorable, mais aussi un âge avancé et une sténose mitrale très serrée (SM inférieure à 1 cm^2). Un antécédent de commissurotomie chirurgicale n'est un facteur prédictif de mauvais résultat que chez les patients de plus de 50 et surtout 70 ans [102].

L'analyse des résultats tardifs, jusqu'à 15 ans, confirme l'efficacité de la méthode [104-112]. La qualité du résultat à distance dépend étroitement du résultat immédiat. En cas de mauvais résultat immédiat lié à une IM importante ou une ouverture insuffisante, l'évolution est rapidement défavorable et la chirurgie est nécessaire à court terme. À l'inverse, après une CMP réussie, une amélioration fonctionnelle est obtenue dans la majorité des cas : 60 % à 10 ans [109]. La survenue d'une resténose est la principale cause de dégradation tardive. Les facteurs associés à une détérioration tardive sont un âge avancé et une anatomie valvulaire défavorable, et aussi des variables témoignant du caractère évolué de la cardiopathie, c'est-à-dire une classe fonctionnelle NYHA III ou IV, la présence d'une FA, ou une HTAP avant la CMP. Enfin, le résultat à long terme est d'autant meilleur que la surface post-CMP est large et le gradient transvalvulaire moyen faible. Ces résultats soulignent qu'il est nécessaire de prendre en compte l'ensemble des caractéristiques cliniques et paracliniques pour la sélection des patients. Par ailleurs, l'effet favorable de la CMP a été démontré sur différents marqueurs du risque thromboembolique, qu'il s'agisse du contraste spontané dans l'oreillette gauche à l'échographie, du flux de l'auricule gauche et des marqueurs de la coagulation [113-115].

Traitement chirurgical

La commissurotomie à cœur fermé, introduite il y a plus de 50 ans, a largement fait la preuve de son efficacité et reste employée dans certains pays en voie de développement en raison de son faible coût [116]. Dans le monde occidental, la commissurotomie à cœur ouvert est la technique conservatrice de référence. Le risque opératoire varie entre 1 et 3 % selon l'état clinique. À 5 ans, le taux de réopération varie entre 5 et 7 % et la survie sans complication est de 80 à 90 % [117]. En cas de remplacement valvulaire prothétique, le risque opératoire est inférieur à 5 % chez les patients jeunes, mais il atteint 10 % ou plus chez les patients âgés ayant des comorbidités. Enfin, la morbidité-mortalité tardive après RVM reste élevée, puisque près de 80 % des patients ont au moins une complication liée à la prothèse après 15 ans [118, 119]. Il faut souligner que le RVM est souvent effectué chez des patients relativement âgés présentant des atteintes valvulaires très évoluées (les autres patients ayant bénéficié en temps utile de techniques conservatrices), ce qui explique les chiffres élevés de morbidité et mortalité du RVM dans ces cas.

C'est seulement dans le RM du sujet jeune qu'ont été conduites des études randomisées comparant la CMP avec la commissurotomie chirurgicale. Deux séries ont montré que les résultats tardifs cliniques et échographiques de la CMP étaient comparables à ceux de la commissurotomie à cœur ouvert, et plutôt meilleurs que ceux de la commissurotomie à cœur fermé [120, 121]. À l'inverse, il n'y a pas d'étude randomisée comparant CMP et chirurgie en cas d'anatomie valvulaire défavorable. En pratique, la commissurotomie à cœur ouvert est rarement utilisée aujourd'hui dans les pays occidentaux où l'alternative à la CMP est le remplacement valvulaire mitral [122].

Indications

La décision de la date et du type d'intervention dépend de considérations cliniques, anatomiques et des ressources thérapeutiques locales. L'approche clinique évalue la tolérance fonctionnelle et le risque chirurgical à partir des données cardiaques et extracardiaques. L'anatomie mitrale est étudiée par l'ETT et l'ETO en utilisant une des classifications anatomiques [123, 124]. La décision devra aussi tenir compte des conditions locales en termes de résultats de la CMP, de faisabilité d'une chirurgie conservatrice en cas d'IM traumatique et, de façon plus générale, des résultats chirurgicaux.

Une intervention ne doit être envisagée qu'en cas de sténose serrée, caractérisée par une SM inférieure à 1,5 cm^2 ou à 0,9 cm^2/m^2 de SC, chez des patients de grande taille. La CMP n'est discutée qu'en l'absence des contre-indications décrites dans le tableau V. La contre-indication principale est la présence d'un thrombus intracardiaque volumineux et/ou mobile, siégeant le plus souvent dans la cavité auriculaire gauche ou sur le septum

Modalités du suivi

En l'absence de symptomatologie fonctionnelle, les patients avec IA modérée doivent être suivis cliniquement et par échocardiographie tous les 2 ou 3 ans [52]. En présence d'une IA volumineuse, quand la chirurgie est retardée, une surveillance est impérative, tous les 6 mois ou tous les ans, selon le degré et l'évolutivité du retentissement sur le VG, et le diamètre de l'aorte ascendante [2, 52].

Insuffisance aortique aiguë

L'IA aiguë, quand elle est volumineuse, est rapidement mal tolérée. Elle est le plus souvent secondaire à une EI, mais elle se rencontre aussi dans la dissection aortique ou plus rarement lors d'un traumatisme fermé du thorax. Le pronostic est fonction du terrain, de l'importance et de la rapidité de survenue d'une éventuelle insuffisance cardiaque, de l'étiologie et du délai de réalisation de l'intervention chirurgicale quand l'IA est mal tolérée. Les recommandations sont traitées dans les chapitres « endocardites infectieuses » et « dysfonctions de prothèse », l'IA sur dissection aortique ou apparue (ou révélée) après traumatisme thoracique n'étant pas abordée dans ce texte.

RÉTRÉCISSEMENT MITRAL

Le RM est presque toujours d'origine rhumatismale, ce qui explique que cette valvulopathie est devenue plus rare dans les pays occidentaux, où le RAA a quasiment disparu. À l'inverse, le RAA demeure un problème de santé publique majeur dans les pays en voie de développement où le RM reste la cardiopathie valvulaire la plus fréquente.

Histoire naturelle

Les données disponibles sur l'histoire naturelle du RM sont limitées et proviennent de séries anciennes portant sur de petits effectifs [95, 96]. Le pronostic vital du RM est bon chez les patients a- ou pauci-symptomatiques. Cependant, l'évolution est moins favorable sur le plan fonctionnel puisque seulement 21 % des patients initialement pauci-symptomatiques le resteront 10 ans plus tard. La dégradation peut se faire de façon progressive, mais une complication aiguë survient dans 1 cas sur 2. La plus fréquente est la FA et la plus sévère, qui lui est liée, est représentée par les accidents emboliques qui peuvent être révélateurs de la maladie dans 20 % des cas [96]. La présence d'un contraste spontané intra-auriculaire gauche à l'échographie en est le facteur prédictif indépendant le plus puissant [97].

À l'inverse, si le patient est symptomatique, l'évolution est rapidement défavorable avec une survie de 10 % à 10 ans, devenant inférieure à 3 ans en cas d'HTAP sévère. Dans les pays d'endémie rhumatismale, la progression est beaucoup plus rapide, volontiers accélérée par des rechutes rhumatismales [98].

Traitement interventionnel

L'ouverture de l'orifice mitral rétréci peut être réalisée par commissurotomie, percutanée ou chirurgicale.

Commissurotomie mitrale percutanée (CMP)

La CMP a été réalisée chez plusieurs dizaines de milliers de patients présentant un état clinique très variable suivant les cas. Cette intervention permet habituellement un gain de surface de 100 % avec une surface valvulaire finale de l'ordre de 2 cm^2 et une amélioration de l'hémodynamique [99-103].

La sécurité de la technique est étroitement liée à l'expérience des opérateurs. La fréquence des complications graves (décès, embolie et tamponnade cardiaque) est inférieure à 1 % dans les grandes séries [99-103]. Les fuites mitrales volumineuses traumatiques sont la complication la plus fréquente. Elles surviennent dans environ 5 % des cas et nécessitent habituellement une correction chirurgicale, le plus souvent différée. Les

Par contre, une IA asymptomatique, sévère ou modérée, sans dysfonction importante du VG (DTS inférieur à 25 mm/m², pas de diminution de la FE du VG) et sans dilatation anévrismale de l'aorte ascendante ne justifie qu'une surveillance médicale périodique, avec prévention de l'EI.

IA avec dilatation anévrismale de l'aorte : on recommande une intervention non différée en présence d'un syndrome de Marfan, d'une bicuspidie ou d'une maladie annulo-ectasiante, indépendamment de la symptomatologie fonctionnelle, de la sévérité de l'IA et de la fonction du VG :

- dès que le diamètre de l'aorte ascendante dépasse 50 mm (syndrome de Marfan, bicuspidie) ou 55 mm (maladie annulo-ectasiante), en attendant de disposer de valeurs indexées ;
- quand le diamètre de l'aorte ascendante augmente très rapidement au cours du suivi (par exemple de plus de 5 mm en moins d'un an [77]).

Des antécédents familiaux de dissection aortique, une SC réduite et un désir de grossesse incitent à opérer plus précocement les patients jeunes si le risque opératoire est faible [2, 77].

Patients symptomatiques

En l'absence de comorbidité menaçant la survie à court terme ou majorant considérablement le risque opératoire, l'indication opératoire est à retenir en présence d'une IA volumineuse symptomatique. Le bénéfice de la chirurgie dans ce groupe de patients n'est plus à démontrer. Même chez les patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA et dont la FE du VG est inférieure à 25 %, le RVA associé à un traitement médical est globalement justifié au prix d'un risque fortement accru [1, 71], et l'on observe le plus souvent une amélioration fonctionnelle qui peut durer plusieurs années [90]. Au remplacement valvulaire est habituellement associé un remplacement de l'aorte ascendante quand le diamètre de l'aorte dépasse 50 mm ou, pour certains auteurs, 24 mm/m² chez la femme [91]. L'indication opératoire valvulaire reste discutée en présence d'une IA de sévérité moyenne avec indication d'un geste associé de chirurgie cardiaque (ex : pontage coronaire).

Traitement médical

Traitement vasodilatateur

Peu de données sont disponibles. Les plus encourageantes concernent les IEC et la nifédipine [92-94]. Dans une étude randomisée sans groupe placebo, comparant dans l'IA sévère chronique asymptomatique la digoxine à la nifédipine, celle-ci a un effet favorable sur les diamètres et la FE du VG, et permet de retarder l'heure de la chirurgie [93]. Les IEC dans l'IA chronique semblent entraîner une diminution de la fraction de régurgitation, de la masse et des volumes du VG [92-94]. En pratique, les vasodilatateurs (IEC ou dihydropyridine) ne sont pas recommandés en présence d'une IA modérée sans dysfonction du VG ni HTA associée [1, 2] et ne doivent pas aujourd'hui modifier les indications chirurgicales formelles ou admises des IA sévères [1, 2, 51]. Ils trouvent leur place : pour retarder la chirurgie chez les patients asymptomatiques ayant une IA volumineuse dont le diamètre télésystolique est inférieur à 25 mm/m² et la FE du VG supérieure à 55 % ; chez les patients symptomatiques et/ou avec dysfonction du VG qui ne peuvent être opérés en raison de comorbidités majeures, et après RVA quand il persiste une dysfonction du VG.

Traitement β-bloquant

Les β-bloquants méritent d'être systématiquement utilisés quand l'IA n'est pas sévère pour prévenir la dissection aortique dans le syndrome de Marfan : ils ralentissent la progression du diamètre de la racine aortique et réduisent le risque de survenue d'événements cardiovasculaires (dissection, chirurgie...) [73]. Ils sont également recommandés après la chirurgie pour prévenir les éventuelles récidives de dissection.

Les atteintes dystrophiques avec dilatation anévrismale de l'aorte ascendante justifient un remplacement combiné de la valve aortique et de l'aorte ascendante. Cette chirurgie « prophylactique » de la dissection a permis une amélioration considérable du pronostic de ces patients [77, 86]. La mortalité opératoire dans les séries récentes est faible (inférieure à 2 %), et la survie à distance excellente, alors que la mortalité opératoire est très lourde, multipliée par 8 ou 10 au stade aigu d'une complication pariétale aortique [77, 87]. En présence d'une dilatation anévrismale de l'aorte avec IA modérée et de valves aortiques paraissant normales à l'échographie, on peut proposer un remplacement de l'aorte ascendante avec réimplantation des coronaires et conservation de la valve aortique native (interventions de type Tirone-David, Yacoub et apparentées) [88, 89]. Ces interventions apparaissent séduisantes, car elles évitent la mise en place d'une prothèse valvulaire. Les résultats à moyen terme sont bons, mais on manque de données sur le suivi à long terme [89].

Indications chirurgicales

Les indications opératoires (tableau IV) sont basées sur la symptomatologie fonctionnelle, les dimensions et la FE du VG, et le diamètre de l'aorte ascendante. L'âge et les comorbidités sont des éléments essentiels à considérer [1, 51]. On n'hésitera pas à répéter un examen, en particulier l'échocardiographie ou la mesure de la FE isotopique du VG, avant de retenir une indication chirurgicale.

TABLEAU IV – INDICATIONS OPÉRATOIRES DANS LES INSUFFISANCES AORTIQUES CHRONIQUES

Patients asymptomatiques
Indications formelles
– IA volumineuse avec dysfonction du VG : DTS du VG > 25 mm/m² (ou > 50 mm) et/ou FE < 50 %)
– IA avec dilatation de l'aorte ascendante (diamètre maximal > 55 mm)
Indications admises
– IA du syndrome de Marfan ou bicuspide avec dilatation de l'aorte ascendante (diamètre maximal > 50 mm) surtout si progression rapide de ce diamètre au cours du suivi ou si antécédents familiaux de dissection aortique
– IA volumineuse et indication d'une autre intervention de chirurgie cardiaque
Indications discutées
– IA volumineuse avec dilatation du VG importante (DTD du VG > 70 mm) ou FE comprise entre 50 et 55 %
– IA du syndrome de Marfan ou bicuspidie avec diamètre aortique compris entre 45 et 50 mm, en fonction des possibilités de chirurgie conservatrice, de la notion d'évolutivité (progression du diamètre au cours du suivi), de l'âge et de la stature
– IA du syndrome de Marfan et désir de grossesse si diamètre de l'aorte ascendante > 40 mm
– IA de sévérité moyenne et indication d'une chirurgie cardiaque associée (pontage coronaire par exemple)
Patients symptomatiques
Indication formelle
– IA volumineuse
Indication discutée
– IA de sévérité moyenne et indication d'une chirurgie cardiaque associée

Patients asymptomatiques

Deux situations peuvent être schématiquement distinguées.

<u>IA chronique sévère sans dilatation de l'aorte ascendante : la chirurgie est recommandée :</u>
- dès l'apparition de symptômes, même modérés ou transitoires (dyspnée, angor) ;
- en présence d'une dysfonction du VG, caractérisée par un DTS du VG supérieur à 25 mm/m² (ou > 50 mm) ou une FE du VG au repos inférieure à 50 % (ou une fraction de raccourcissement inférieure à 30 %). Même si la valeur précise des seuils peut toujours être critiquée, la concordance des données de la littérature justifie de considérer l'indication opératoire comme formelle dans les IA chroniques sévères avec dysfonction ventriculaire gauche. L'intervention est envisagée par certaines équipes dès que la FE du VG devient inférieure à 55 % [54] ou en présence d'une franche dilatation du VG (DTD non indexé du VG supérieur à 70 mm). Néanmoins, les données dans la littérature sont peu nombreuses pour recommander formellement cette valeur seuil de DTD et elles ne proposent aucune valeur indexée.

Une arythmie ventriculaire complexe, surtout si elle s'aggrave à l'effort, est aussi un élément qui incite à proposer la chirurgie, bien que nous ne disposions que de peu de données sur la relation mort subite-hyperexcitabilité ventriculaire dans l'IA.

maximal dépasse 60 mm, mais aussi pour des diamètres moindres compris entre 50 et 60 mm ou plus rarement inférieurs à 50 mm [76, 77]. Ainsi, en présence d'un syndrome de Marfan ou d'une bicuspidie, les recommandations les plus récentes retiennent l'indication d'une chirurgie « prophylactique » de la dissection aortique quand le diamètre de l'aorte ascendante dépasse 50 mm [2]. Dans la maladie annulo-ectasiante où l'on ne dispose que de peu de données, la valeur seuil recommandée pour intervenir est de 50 ou de 55 mm [2]. Il serait logique d'indexer systématiquement le diamètre aortique à la SC [75, 78], particulièrement chez les femmes qui ont un risque de dissection supérieur à celui des hommes pour un diamètre aortique comparable. Un rapport entre le diamètre de l'aorte (mesuré en échographie au niveau des sinus de Valsalva) et le diamètre théorique (attendu pour l'âge et la SC) inférieur à 1,3 (tableau III) définit un groupe à très bas risque de dissection chez qui une chirurgie n'est a priori pas nécessaire [75]. Cette valeur correspond à des aortes peu dilatées : par exemple chez un homme de moins de 40 ans ayant une SC de 2 m², un rapport de 1,3 correspond à un diamètre aortique de 42 mm ; chez une femme de même âge ayant une SC de 1,8 m², ce même rapport à 1,3 correspond à un diamètre aortique de 39 mm. Nous manquons de données pour proposer une valeur seuil indexée à la surface corporelle conduisant à envisager la chirurgie. Le risque de complications pariétales aortiques est aussi plus élevé lorsque le diamètre aortique augmente rapidement au cours du suivi ou en présence d'une histoire familiale de dissection aortique [75-79]. Ainsi, la dilatation de l'aorte ascendante et sa vitesse de progression peuvent conduire à opérer un patient asymptomatique, quels que soient la sévérité de l'IA et le degré de retentissement sur le VG [51].

TABLEAU III – ÉQUATIONS UTILISÉES POUR CALCULER LE DIAMÈTRE AORTIQUE THÉORIQUE AU NIVEAU DES SINUS DE VALSALVA EN FONCTION DE L'ÂGE ET DE LA SURFACE CORPORELLE. D'APRÈS ROMAN ET AL. [78]

Âge (années)	Diamètre aortique (cm)
< 18	1,02 + [0,98 × SC]
18-40	0,97 + [1,12 × SC]
> 40	1,92 + [0,74 × SC]

Si la tolérance hémodynamique de l'IA est habituellement bonne pendant la grossesse [2], les femmes atteintes d'un syndrome de Marfan sont exposées à un risque de dissection dès que le diamètre de la racine aortique dépasse 40 mm. La grossesse est alors déconseillée [2]. Une surveillance étroite, clinique et échographique, est impérative, associée au traitement β-bloquant lors d'une grossesse quand le diamètre aortique est supérieur à 40 mm [80].

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical consiste le plus souvent en un remplacement valvulaire. Les plasties aortiques donnent des résultats controversés et sont encore essentiellement réservées à des formes rhumatismales de l'enfant. En l'absence de dilatation de l'aorte ascendante, le remplacement valvulaire n'est envisagé, sauf cas particuliers, que si l'IA est sévère. Une IA volumineuse est définie en échocardiographie par une surface de l'orifice de régurgitation supérieure à 30 mm² ou un volume régurgité par battement supérieur à 30 mL, un diamètre du jet à l'origine au niveau de la *vena contracta* > 6 mm et une vitesse télédiastolique dans l'isthme aortique > 20 cm/s. Les patients avec IA modérée a priori ne sont pas candidats à la chirurgie et la présence d'une symptomatologie fonctionnelle ou d'une dysfonction du VG conduit à rechercher dans ce cas une cardiopathie associée [1]. La mortalité opératoire du RVA est inférieure à 5 %, proche de 3 % dans les séries récentes [81-83]. Chez les patients asymptomatiques, ce risque est plus faible (< 1,5 %) [82-84] alors qu'il est plus élevé quand la FE du VG est abaissée (14 % si la FE est inférieure à 35 %, 6,7 % si la FE est comprise entre 35 et 50 % et 3,7 % pour une FE supérieure ou égale à 50 %) [71]. L'amélioration de l'état fonctionnel et de la fonction du VG est habituelle après RVA. Les résultats des séries plus récentes sont excellents, avec des survies à 5 ans comprises entre 83 et 90 %, atteignant 75 % à 10 ans [59, 82, 85]. Ils sont probablement liés à des interventions plus précoces chez des patients moins symptomatiques sans dysfonction sévère du VG. Ainsi, attendre l'installation d'une symptomatologie sévère (dyspnée classe III-IV NYHA) n'est pas sans risque : la survie postopératoire à 10 ans des patients en classes I-II en préopératoire est de 78 % et de 45 % pour les classes III-IV [82].

Histoire naturelle

Insuffisance aortique chronique asymptomatique sans dysfonction du ventricule gauche

Les données de la littérature montrent qu'une IA chronique volumineuse sans dysfonction du VG peut demeurer asymptomatique pendant de longues périodes, pouvant excéder 10 ans sans dégradation de la fonction systolique, en particulier lors des atteintes rhumatismales [61, 62]. Le risque de mort subite en l'absence de symptômes est faible (< 0,2 %/an) ; il existe surtout en présence d'une grande dilatation du VG [1, 62]. L'apparition des symptômes ou d'une dysfonction du VG est un facteur prédictif d'évolution défavorable. L'analyse des séries récentes de la littérature [1, 62-67] montre que la fréquence d'apparition de symptômes et/ou d'une dysfonction systolique du VG est de moins de 6 % par an (moyenne de 4,3 %/an). Le risque de dysfonction asymptomatique du VG est de 1,3 %/an [1]. Chez ces patients asymptomatiques sans dysfonction du VG, l'âge, la chute de la FE du VG et/ou l'augmentation de son DTS au cours du suivi sont des facteurs pronostiques péjoratifs [1, 54, 62-69]. L'âge et le DTS sont les facteurs prédictifs de survie les plus puissants [62]. Le risque de survenue d'un décès, de symptômes, ou d'une dysfonction systolique du VG est extrêmement faible pour un DTS inférieur à 40 mm (0 %/an) et DTD inférieur à 70 mm (2 %/an), alors qu'il est élevé quand ils excèdent respectivement 50 mm (19 %/an) et 70 mm (10 %/an) [62]. Des données récentes suggèrent logiquement d'indexer les diamètres du VG à la surface corporelle [2, 54]. En effet, le DTD du VG dépasse rarement 75 mm chez les femmes [70] et le DTS indexé est un facteur pronostique plus puissant que le diamètre non indexé : en l'absence de chirurgie, le taux de mortalité annuel est significativement plus élevé quand il dépasse 25 mm/m² (7,8 %/an vs 1,6 %/an) [54].

Plus du quart des décès ou des dysfonctions du VG ne sont pas précédés de symptômes. Ainsi, si l'évaluation de la symptomatologie fonctionnelle est essentielle pour discuter la chirurgie, elle n'est pas suffisante : l'évaluation quantitative régulière du retentissement sur le VG est aussi indispensable.

Insuffisance aortique chronique asymptomatique avec dysfonction systolique du ventricule gauche

Les patients avec dysfonction du VG sont le plus souvent symptomatiques. Néanmoins, dans un travail récent, 28 % des patients dont la FE du VG était inférieure à 35 % étaient en classe fonctionnelle I de la NYHA et 42 % en classe I ou II [71]. En l'absence de chirurgie, ces patients deviennent rapidement symptomatiques (incidence de survenue des symptômes estimée à plus 25 % par an [1]). Le taux annuel de mortalité est significativement plus élevé quand la FE du VG est diminuée (5,8 %/an quand la FE est inférieure à 55 % vs 2 %/an quand la FE est supérieure ou égale à 55 %) [54]. En outre, c'est plus l'ancienneté de la dysfonction du VG que la dysfonction elle-même, qui a une valeur prédictive péjorative en termes de pronostic et de récupérabilité d'une fonction normale du VG [59]. Ainsi, une diminution de la FE du VG au repos conduit à discuter la chirurgie. L'évaluation de la FE du VG à l'effort par méthodes isotopiques ne semble pas apporter d'éléments pronostiques supplémentaires [1].

Insuffisance aortique chronique symptomatique

Dès l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle, le pronostic devient sévère à moyen ou court terme même si la fonction systolique est conservée [1, 67] : la survie moyenne est de 3 à 5 ans après l'apparition de l'angor, de 2 à 3 ans après les premiers signes d'insuffisance ventriculaire gauche et de moins de 1 an en cas d'insuffisance cardiaque globale [72]. La survie à 5 ans des patients en classe fonctionnelle III et IV est de 28 % [54]. L'histoire naturelle des patients symptomatiques est donc sombre, même en l'absence de dysfonction du VG [67]. Cela conduit à leur proposer une intervention systématique en l'absence de contre-indication opératoire [1]. Globalement, les patients avec FE du VG inférieure à 30 % bénéficient aussi de la chirurgie, au prix d'une mortalité opératoire élevée [1, 71].

Insuffisance aortique avec dilatation anévrismale de l'aorte ascendante

Les IA dystrophiques associées à une dilatation de l'aorte ascendante que l'on rencontre dans le syndrome de Marfan et autres maladies du tissu élastique, la maladie annuloectasiante et les bicuspidies sont exposées à un risque important de dissection aortique [73-75]. Ce risque est d'autant plus important que l'aorte est davantage dilatée. Ces dissections et ruptures aortiques surviennent le plus souvent lorsque le diamètre aortique

Rétrécissement aortique et grossesse

Le RA est rare chez la femme jeune en âge de procréer. Lorsque la sténose est serrée, le risque de décompensation pendant la grossesse est élevé, en particulier lorsque le gradient VG-AO moyen est supérieur à 50 mmHg [2]. La valvulopathie doit donc être corrigée avant la grossesse, avec mise en place préférentielle d'un substitut biologique. Lorsqu'une patiente atteinte de sténose aortique sévère est enceinte, il est nécessaire de limiter les activités physiques et les facteurs d'hypovolémie. Si, malgré cela, des symptômes apparaissent, difficiles à contrôler, une interruption de grossesse peut être nécessaire [2].

Rétrécissement aortique modéré et autre chirurgie cardiaque [49]

Le problème concerne essentiellement les indications de pontage coronaire chez les patients avec RA modéré (gradient moyen VG-AO de l'ordre de 30 à 40 mmHg, SAo de 1 à 1,3 cm²), indications retenues pour éviter à distance une nouvelle intervention pour RVA, plus complexe en présence de pontages. En cas de calcifications aortiques franches [50], certains favorisent la chirurgie combinée, à risque cependant doublé par rapport à la chirurgie coronaire isolée [13, 14, 32].

Bicuspidie et dilatation de l'aorte ascendante

Il existe une relation claire entre la dilatation de l'aorte ascendante et la bicuspidie aortique, même en l'absence de dysfonction significative de la valve [51]. Cette association a été attribuée à des anomalies histologiques de la paroi aortique, d'origine génétique possible. La bicuspidie est associée à des complications pariétales aortiques après chirurgie de remplacement valvulaire. Une chirurgie prophylactique (remplacement de l'aorte ascendante sus-coronaire, ou intervention de type Bentall) peut donc être indiquée chez des patients asymptomatiques en raison du risque de complication pariétale lorsque le diamètre de l'aorte ascendante atteint ou excède 50 mm, a fortiori lorsqu'il existe une évolutivité et/ou une dysfonction valvulaire significative [2].

Modalités de suivi

L'abstention chirurgicale concerne essentiellement les patients asymptomatiques. Ces derniers doivent donc être informés quant à la nature des symptômes révélateurs d'un risque d'évolution compliquée et sur les implications qui en découlent, notamment la nécessité de consulter rapidement. Une prophylaxie de l'endocardite bactérienne est recommandée. Les facteurs de risque d'athérosclérose doivent également être pris en charge. Le programme et la périodicité des visites de contrôle doivent être déterminés sur les données de l'examen initial : en cas de calcification valvulaire importante et d'un pic de vitesse transvalvulaire supérieur à 4 m/s, les patients doivent être réévalués, tant sur le plan clinique qu'échographique, dans un délai de 6 mois environ pour détecter les progresseurs rapides. Dans les autres cas, et pour autant que les patients restent asymptomatiques, une réévaluation clinique semestrielle et échographique annuelle paraît suffisante [52].

INSUFFISANCE AORTIQUE

Le profil étiologique de l'IA s'est modifié ces dernières années dans les pays industrialisés : les atteintes dystrophiques sont actuellement les plus fréquentes, alors que les IA rhumatismales deviennent plus rares [53]. Le pronostic est lié au retentissement ventriculaire gauche de la régurgitation, cause de dysfonction du VG et de décès à long terme, au risque d'EI, et à l'existence d'une pathologie pariétale aortique associée avec le risque de dissection et de rupture aortique [1, 51]. L'âge, la sévérité des symptômes, le rapport cardiothoracique, l'hypertrophie ventriculaire gauche, les arythmies supraventriculaires et ventriculaires, les diamètres et volumes télédiastoliques et télésystoliques du VG, la FE du VG au repos, et les pathologies associées sont des facteurs prédictifs de la survie spontanée ou postopératoire [54-60]. Les indications chirurgicales reposent sur l'analyse soigneuse des données cliniques, la sévérité de l'IA, sur le retentissement sur le VG, et les diamètres de l'aorte ascendante. Les résultats des séries chirurgicales récentes sont excellents, probablement en rapport avec des interventions plus précoces, chez des patients moins symptomatiques atteints d'une cardiopathie moins évoluée [2, 51].

Patients symptomatiques

En dehors des cas particuliers de contre-indication à la chirurgie, l'indication opératoire ne se discute pas chez les patients symptomatiques ayant un RA serré, compte tenu du pronostic spontané péjoratif et des bons résultats chirurgicaux [39].

Cas particuliers

Rétrécissement aortique avec dysfonction ventriculaire gauche

La diminution de la FE au cours de l'évolution du RA a deux causes principales : l'excès de post-charge (*after-load mismatch*) et l'altération de la contractilité myocardique. Schématiquement, plus le gradient est élevé, plus le rôle de la post-charge est important et meilleure est la réponse au remplacement valvulaire. Il existe un groupe particulier de patients dont le pronostic spontané est très péjoratif : patients en insuffisance cardiaque réfractaire avec bas débit, faible gradient moyen VG-AO (inférieur à 30 mmHg) et dysfonction du VG importante [42]. Dans ce contexte, il est important de différencier un RA serré d'un RA modéré associé à une cardiomyopathie autonome éventuellement ischémique. L'évaluation du degré de sévérité de la valvulopathie sera basée ici sur l'importance des calcifications et sur l'étude de la réponse hémodynamique à la perfusion de dobutamine. Lorsqu'il existe une réserve contractile, une augmentation du gradient moyen VG-AO devenant supérieur à 30 mmHg avec une SAo restant inférieure à 0,6 cm^2/m^2 est en faveur d'un RA significatif [43, 44]. La mortalité opératoire qui était classiquement très élevée dans ce contexte a bénéficié des progrès chirurgicaux et de l'amélioration de la sélection des patients. Les patients ayant une sténose serrée avec réserve contractile lors de la perfusion de dobutamine ont une mortalité opératoire « acceptable » en regard du pronostic spontané : elle ne dépasse pas 5 % dans la série multicentrique française récente [45]. Le pronostic spontané des patients sans réserve contractile est très défavorable et la mortalité opératoire particulièrement élevée : les indications chirurgicales doivent ici être posées au cas par cas [45, 46].

Rétrécissement aortique du patient âgé de plus de 80 ans

La fréquence de la valvulopathie aortique sténosante et l'augmentation de l'espérance de vie de la population, conjuguées aux considérables progrès de la chirurgie cardiaque, ont contribué à élargir les indications opératoires dans cette tranche d'âge chez des patients symptomatiques [47].

Le risque opératoire est essentiellement lié aux comorbidités volontiers présentes [13, 14, 16, 30] : insuffisance respiratoire ou rénale, pathologie vasculaire, notamment atteinte des troncs supra-aortiques, et surtout lésions coronaires : cette athérosclérose coronaire nécessite un bilan anatomique précis, et une stratégie chirurgicale mesurée (revascularisation de l'IVA et des axes principaux à bon aval), voire une discussion de procédures hybrides (angioplastie coronaire associée au RVA). À intégrer aussi comme facteur du pronostic postopératoire la taille de l'anneau aortique, notamment chez la femme. Les indications opératoires doivent donc être posées au cas par cas, et tenir compte des souhaits du patient et de son niveau d'activité physique [32, 40]. Chez ces patients âgés, le choix d'une bioprothèse permet d'éviter une anticoagulation à long terme.

Rétrécissement aortique et chirurgie extracardiaque

Le risque opératoire associé à une chirurgie non cardiaque dépend de la nature de l'intervention chirurgicale et de la sévérité de la valvulopathie aortique. Globalement, les interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie locale (cure de hernie, cataracte...) sont habituellement bien tolérées et peuvent être réalisées sans grand danger. Par contre les opérations intrapéritonéales ou intrathoraciques, les interventions orthopédiques importantes, les opérations sur la tête et le cou comportent un risque plus élevé, notamment chez les patients ayant un RA serré [47, 48]. Dans de tels cas, le danger de mort subite ou d'œdème pulmonaire dans la période péri-opératoire conduit à corriger le vice valvulaire avant de réaliser l'intervention de chirurgie non cardiaque lorsque celle-ci n'est pas urgente et que le risque du RVA est modéré. Il est donc important de mettre dans la balance l'indication de la chirurgie extracardiaque (chirurgie de confort ou chirurgie curative) et le contexte clinique (espérance de vie, activité physique...).

TABLEAU II – INDICATIONS OPÉRATOIRES DANS LE RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE

Patients asymptomatiques
Indications admises
– RA serré* et réponse anormale à l'épreuve d'effort (signes fonctionnels ou augmentation de moins de 20 mmHg de la TA systolique)
– RA serré* et FE du VG < 50 %
– RA serré* et chirurgie extracardiaque programmée à risque intermédiaire ou élevé
– RA serré* et autre chirurgie cardiaque indiquée : pontage coronaire, remplacement de l'aorte ascendante ou toute autre chirurgie cardiaque
– RA serré* et désir de grossesse si gradient moyen VG–AO > 50 mmHg
Indications discutées
– RA très serré (SAo < 0,3 cm²/m², gradient moyen VG-AO > 100 mmHg et/ou HVG sévère)
– RA serré* avec calcifications valvulaires importantes et progression rapide de la sténose (augmentation de la Vmax aortique > 0,3 m/s/an)
– RA serré* et arythmie ventriculaire complexe
– RA moyennement serré (0,6 à 0,8 cm²/m²) et chirurgie de pontage coronaire nécessaire
Patients symptomatiques
Indication formelle
– RA serré*
Indication admise
– RA moyennement serré en l'absence d'autre cause plausible des signes fonctionnels ou si dysfonction du VG (FE < 50 %) non expliquée par une autre étiologie (ischémique)
Indications discutées :
– RA moyennement serré (0,6 à 0,8 cm²/m²) et chirurgie de pontage
– RA serré* si risque opératoire élevé (âge > 80 ans et comorbidité)

* : le RA serré est défini par une SAo < 0,5 cm²/m² et/ou un gradient moyen VG-AO > 50 mmHg.

surface, la valeur de 1 cm² correspondant arbitrairement à une sténose serrée [1, 2] ou, mieux, indexée, le seuil de sévérité proposé étant de 0,5 cm²/m² de SC. Il est fondamental de rappeler que les patients ne sont pas opérés sur la seule base d'un critère de seuil de surface ou de gradient, mais que ces critères quantitatifs viennent en complément de l'évaluation de la gêne fonctionnelle, ou, quand le patient est apparemment asymptomatique, du résultat du test d'effort. L'évaluation de la SAo peut être difficile, et certains auteurs ont proposé de se contenter de la mesure du pic de vitesse au doppler continu (le RA étant considéré serré lorsque ce pic est supérieur à 4 m/s [23, 37]). Quel que soit le critère retenu, il existe des causes d'erreur dans cette évaluation, amenant l'ACC et l'AHA [1] à recommander la pratique d'un cathétérisme en cas de discordance entre les symptômes et les données non invasives. Le pronostic dépend davantage des symptômes que du degré de la sténose, des RA modérés avec des surfaces atteignant 1,2 cm² ayant un pronostic péjoratif chez les patients symptomatiques, alors que des sténoses beaucoup plus serrées ont un pronostic favorable chez les patients asymptomatiques [38].

Patients asymptomatiques

L'intervention ne concerne qu'une minorité de patients asymptomatiques [2, 39] et ne doit être envisagée qu'en cas de RA serré selon les critères précédemment définis, avec des indicateurs de risque essentiellement représentés par une réponse anormale à l'épreuve d'effort (apparition de signes fonctionnels ou stagnation tensionnelle). L'existence d'une dysfonction du VG définie par une FE inférieure à 50 % est aussi une indication, mais cette éventualité est rare chez les patients asymptomatiques. L'intervention peut être aussi envisagée chez les patients ayant des calcifications valvulaires modérées ou importantes, soit la quasi-totalité des RA dégénératifs de l'adulte, lorsqu'est observée une progression de la vélocité aortique maximale supérieure ou égale 0,3 m/s par an [24]. Enfin, il existe une tendance à considérer l'intervention opportune chez des sujets jeunes et actifs ayant un RA très serré (surface inférieure à 0,3 cm²/m²) avec un gradient très important et/ou une hypertrophie ventriculaire gauche sévère en l'absence d'hypertension artérielle associée. Dans tous les cas, ces indications ne peuvent se concevoir qu'au cas par cas, lorsque le risque opératoire est faible et quand la taille de l'anneau laisse prévoir comme possible l'implantation d'une prothèse de taille suffisante pour éviter les problèmes de « mismatch » postopératoire [40, 41].

associées, qu'il y ait ou non un geste combiné de revascularisation. La mortalité péri-opératoire (0-30 jours), liée dans 2/3 des cas à des causes extracardiaques, est directement corrélée à la tranche d'âge. Elle atteint en moyenne :
- pour le RVA isolé : 3 % pour les patients de moins de 70 ans, 5 % entre 70 et 80 ans, 9 % au-delà ;
- pour les patients coronariens (association remplacement valvulaire et pontage coronaire), 6 % au-dessous de 70 ans, 9 % entre 60 et 70 ans, 12 % au-delà de 80 ans.

Que le RVA soit isolé ou associé à une revascularisation coronaire, les autres facteurs de mortalité précoce sont identiques [6, 13, 14, 26, 29, 30]. Elle est accrue en cas d'intervention d'urgence ou en état hémodynamique instable, d'insuffisance cardiaque congestive préopératoire, de réopération sur cœur déjà opéré (notamment chirurgie valvulaire chez des coronariens déjà pontés), de calcifications extensives de l'aorte ascendante, et de pathologies extracardiaques associées, notamment insuffisance rénale et diabète.

Les résultats à distance de cette chirurgie sont excellents, l'espérance de vie des patients opérés rejoignant celle des patients indemnes de sténose aortique, si l'on ne tient pas compte de la surmorbi-mortalité liée à la prothèse. Les prothèses mécaniques de dernière génération [31] autorisent (chez les patients en rythme sinusal et à bon ventricule gauche) une anticoagulation modérée (INR 2 à 3). À l'opposé, les bioprothèses [32] ne nécessitent aucun traitement antithrombotique définitif, hormis les anti-agrégeants plaquettaires volontiers prescrits pendant au moins 6 mois à 1 an après l'intervention. Leurs aléas de durabilité sont bien connus, avec possibilité d'évolution vers la calcification ou vers la déchirure : la durabilité des bioprothèses stentées est cependant excellente comme en témoignent toutes les publications récentes qui légitiment l'utilisation de la bioprothèse chez les sujets de plus de 70 ans, voire dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans (en intégrant alors les facteurs pronostiques tels que le sexe et les comorbidités). Les bioprothèses sans armature ont des avantages sur le plan hémodynamique mais ne semblent pas permettre d'espérer une plus grande longévité. Il en va de même pour les homogreffes [33] dont l'implantation se fait actuellement plutôt en culot aortique qu'en greffe sous-coronaire. L'intervention de Ross trouve tout son intérêt chez le sujet très jeune (croissance possible de l'anneau).

Valvuloplastie aortique percutanée

La valvuloplastie aortique (percutanée ou chirurgicale) a une place importante dans le traitement des obstacles valvulaires et sous-valvulaires chez les adolescents et les adultes jeunes, mais très limitée chez les patients adultes. L'efficacité de la technique évaluée en termes de baisse du gradient transvalvulaire et d'accroissement de la SAo est réduite et transitoire. Le geste est grevé d'un taux de complications supérieur à 10 %, et il n'améliore pas le pronostic vital à moyen terme. La détérioration clinique est fréquente dans un délai habituellement inférieur à 1 an. Cette procédure n'est donc pas une alternative à la chirurgie prothétique y compris chez les patients à risque. Les seules indications potentielles sont palliatives : par exemple chez un patient très symptomatique souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'angor et chez lequel le risque opératoire serait prohibitif en raison du terrain et surtout d'une comorbidité importante. On peut aussi discuter cette thérapeutique chez un patient en choc cardiogénique avec une dysfonction ventriculaire gauche importante dans l'espoir d'une stabilisation clinique permettant un geste chirurgical secondaire moins risqué [34, 35]. La nécessité d'une chirurgie extracardiaque urgente et à risque intermédiaire ou élevé peut conduire aussi à discuter une dilatation aortique percutanée en cas de RA serré chez un patient très symptomatique. Le RVA percutané, qui semble très prometteur, reste actuellement une procédure trop récente pour être proposée en dehors de quelques cas extrêmes dits « compassionnels » par ses promoteurs eux-mêmes [36].

Indications chirurgicales (tableau II)

L'appréciation de la sévérité du RA est basée sur les données de l'examen clinique, sur l'importance des calcifications et sur les résultats de l'échographie-doppler. Le critère habituellement retenu en faveur d'un RA serré est un gradient moyen VG-AO supérieure à 50 mmHg, lorsque la fonction ventriculaire gauche est normale. Cependant, la dépendance de ce paramètre vis-à-vis du débit doit faire préférer le calcul de la

RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE

Le remplacement valvulaire aortique pour RA est la procédure chirurgicale la plus courante après le pontage coronaire. Les études épidémiologiques estiment la prévalence d'un RA à 5 % chez les sujets de plus de 75 ans, 3 % ayant une sténose aortique serrée, la moitié d'entre eux étant asymptomatiques [5, 17]. Compte tenu du déclin de la maladie rhumatismale, la majorité des RA se développent sur une valve aortique tricuspide initialement normale, et sont diagnostiqués à partir de la 6e décennie. Le processus sous-jacent à la constitution de cette sténose aortique calcifiée a pendant longtemps été considéré comme dégénératif, mais des travaux récents sont en faveur d'un processus actif qui présente des similitudes avec le développement de la plaque d'athérome.

Plus rarement, la valvulopathie aortique est en rapport avec une bicuspidie qui est la malformation cardiaque congénitale la plus fréquente (1 à 2 % de la population). La bicuspidie est associée fréquemment à d'autres anomalies aortiques, congénitales (coarctation, persistance du canal artériel) ou acquises (dilatation, dissection et anévrisme) avec au plan histologique, des lésions dystrophiques de la média [18-20].

Histoire naturelle

L'histoire naturelle du RA de l'adulte est caractérisée par une période prolongée de latence au cours de laquelle la mortalité et la morbidité sont très faibles [21-23]. Globalement, la surface diminue de 0,1 à 0,2 cm² par an avec une progression du gradient de 7 à 16 mmHg. Cette évolutivité est très variable d'un patient à l'autre, et l'on distingue, suivant la rapidité d'accroissement du degré de la sténose, les progresseurs rapides et les progresseurs lents. L'âge, la coexistence des lésions coronaires et l'importance des calcifications ont été identifiés comme facteurs prédictifs d'évolutivité [24-26], mais il n'est pas possible de prévoir l'évolution chez un patient donné. En général, les symptômes apparaissent lorsque la sténose devient serrée avec une surface brute inférieure à 1 cm², mais là encore avec une grande variabilité individuelle. L'apparition des symptômes constitue un tournant évolutif radical avec une espérance de vie moyenne de l'ordre de 2 ans après l'apparition des premiers signes d'insuffisance cardiaque gauche, et de 3 à 4 ans après celle de l'angor ou des syncopes [27]. Le risque de mort subite, à juste titre redouté chez les patients symptomatiques, paraît faible, probablement inférieur à 1 % par an, en l'absence de symptômes.

L'étude prospective d'Otto et al. [23] a l'intérêt d'utiliser un paramètre simple : la vitesse maximale du jet aortique au doppler continu. Lorsque cette vitesse est inférieure à 3 m/s, la probabilité de développer des symptômes nécessitant une chirurgie est inférieure à 15 % à 5 ans, alors que lorsque la vitesse initiale est supérieure à 4 m/s, cette probabilité est de 70 % à 2 ans. L'importance des calcifications valvulaires et la vitesse de progression de la valvulopathie sont deux autres paramètres qui, combinés, permettent aussi d'identifier les patients à haut risque de développement de symptômes [24]. L'intérêt de l'épreuve d'effort chez les patients asymptomatiques est maintenant bien validé [1, 23, 28]. Si cette épreuve reste contre-indiquée chez des patients ayant un RA serré et des symptômes caractéristiques, sa réalisation a été montrée exempte de risque par de nombreux travaux de la littérature chez les patients asymptomatiques. Il est ainsi possible d'apprécier de façon objective la capacité fonctionnelle des patients et dans certaines études, 40 % de ceux qui se prétendaient asymptomatiques ont développé des symptômes caractéristiques à l'effort. La mise en évidence d'une faible capacité d'effort ou d'une réponse hémodynamique inappropriée (absence de montée tensionnelle) ainsi que l'apparition d'une arythmie dans ces conditions sont des facteurs pronostiques péjoratifs.

Traitement chirurgical

Le risque opératoire a progressivement diminué avec le temps, compte tenu des progrès de la protection myocardique, de l'anesthésie-réanimation, et de la qualité du bilan préopératoire (détection des pathologies associées, notamment de la coronaropathie). Dans des grandes séries récentes non sélectionnées [13, 14, 29, 30], la mortalité du RVA isolé est de l'ordre de 3 à 5 % (pour un âge moyen d'environ 70 ans). Ce taux est pratiquement deux fois plus élevé (7 à 8 %) lorsqu'il existe des lésions coronaires significatives

L'évaluation du risque opératoire d'une intervention de chirurgie non cardiaque est également utile à réaliser chez un patient ayant une cardiopathie valvulaire évoluée. Le RA est la valvulopathie qui expose le plus aux complications péri-opératoires d'une intervention de chirurgie non cardiaque [9]. Indépendamment des caractéristiques du patient, le risque de complications cardiovasculaires de la chirurgie non cardiaque chez un patient valvulaire dépend du type de chirurgie. Il est classique de distinguer trois niveaux de risque : faible, avec un risque inférieur à 1 % ; intermédiaire, avec un risque compris entre 1 et 5 % ; et élevé, avec un risque supérieur à 5 % (tableau I) [10].

TABLEAU I – NIVEAUX DU RISQUE DE COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES* DE LA CHIRURGIE NON CARDIAQUE [10]

Interventions à risque élevé (risque cardiaque > 5 %)
– interventions lourdes en urgence, en particulier chez le sujet âgé
– chirurgie aortique et autre chirurgie vasculaire majeure
– chirurgie vasculaire périphérique
– chirurgie à prévoir de longue durée et associée à des variations volémiques et/ou des pertes sanguines importantes
Interventions à risque intermédiaire (risque cardiaque entre 1 et 5 %)
– endartériectomie carotidienne
– chirurgie de la tête et du cou
– chirurgie intrapéritonéale et thoracique
– chirurgie orthopédique
– chirurgie prostatique
Interventions à faible risque (risque cardiaque < 1 %)
– procédures endoscopiques
– chirurgie superficielle
– chirurgie de la cataracte
– chirurgie mammaire

* : morts de cause cardiaque et infarctus myocardiques non mortels.

Chirurgie combinée, valvulaire et coronaire

Les candidats à une chirurgie valvulaire sont souvent âgés et, chez eux, la fréquence de la coronaropathie associée est élevée. Ainsi, dans la population des patients atteints de RA, des lésions coronaires significatives sont trouvées dans environ 40 à 50 % des cas [11, 12]. Actuellement, la coronarographie systématique est conseillée chez l'homme après 40 ans et la femme après 50 ans quand on envisage la correction chirurgicale d'une valvulopathie. Le taux des patients opérés d'une chirurgie combinée est de l'ordre de 40 à 50 % aux États-Unis alors qu'il n'est que de 20 à 30 % en Europe où la coronaropathie à âge comparable est moins fréquente [8, 13, 14]. Les patients coronariens sont généralement plus âgés, plus symptomatiques et ont souvent une altération de la fonction ventriculaire gauche. Le taux de mortalité opératoire est environ deux fois plus élevé pour la chirurgie combinée que pour la chirurgie valvulaire isolée, quelle que que soit la tranche d'âge concernée [8, 13-15]. Le pronostic tardif est, lui aussi, influencé par la coronaropathie associée. Quand on réalise un remplacement valvulaire, l'influence de la coronaropathie associée sur les taux de survie à long terme doit être prise en compte dans le choix du substitut valvulaire, amenant parfois à privilégier le choix d'une bioprothèse chez le sujet âgé de 60 à 70 ans malgré le risque de dégradation de la bioprothèse imposant une réintervention à distance [12, 14-16].

En pratique, la revascularisation coronaire associée est généralement conseillée dans les cas de lésions coronaires significatives lorsque les conditions anatomiques artérielles sont acceptables (avec les mêmes indications que pour la chirurgie coronaire isolée). La revascularisation de l'IVA par la mammaire interne gauche pédiculée est une technique éprouvée et reproductible. Les interventions associant angioplastie coronaire et chirurgie valvulaire doivent être discutées et évaluées, particulièrement chez les sujets âgés et pour la revascularisation de l'artère coronaire droite ou de l'artère circonflexe.

Il peut arriver que les lésions coronaires ne soient pas techniquement pontables en raison de sténoses étagées, de mauvais lit d'aval ou de calcifications artérielles étendues. Dans ces cas, l'indication chirurgicale ne doit pas être récusée en raison de l'état coronaire si la valvulopathie a atteint le stade critique et répond aux critères de l'indication chirurgicale.

– indications *discutées* lorsque le bénéfice de l'intervention est hypothétique, reposant notamment sur des considérations physiopathologiques sans que les données de la littérature permettent une analyse suffisante du rapport bénéfice-risque.

GÉNÉRALITÉS

Évolution des causes

L'évolution des causes des valvulopathies acquises dans les pays occidentaux se caractérise par la diminution progressive de la fréquence des valvulopathies rhumatismales et l'augmentation de la fréquence des causes dystrophiques et dégénératives, alors que la fréquence des autres causes – infectieuses et inflammatoires en dehors du RAA notamment, a peu évolué [3, 4]. La prédominance des causes dégénératives et dystrophiques explique que les deux valvulopathies les plus fréquentes sont le RA et l'IM, alors que l'IA et le RM sont devenus plus rares. La prévalence du RA augmente rapidement avec l'âge après 70 ans, et il est probable que le nombre de cas continuera à augmenter avec le vieillissement de la population [5]. Une des conséquences de l'âge croissant des patients est la fréquence des comorbidités, qu'il s'agisse de l'athérosclérose ou des comorbidités non cardiovasculaires.

La prédominance des causes dystrophiques tend à modifier la prise en charge thérapeutique des régurgitations valvulaires, en particulier avec le développement de la chirurgie conservatrice dans le traitement de l'IM. Le recours croissant à des interventions conservatrices, à plus faible risque, a conduit à un élargissement progressif des indications, notamment vers des formes moins symptomatiques.

Évaluation des symptômes

L'évaluation de la gêne fonctionnelle en présence d'une cardiopathie valvulaire est essentielle. Elle repose sur un interrogatoire « méticuleux » à la recherche des différents symptômes en précisant leur type, et les conditions de leur survenue. La distinction entre patients asymptomatiques et peu symptomatiques est souvent difficile. Si l'interrogatoire laisse planer le moindre doute, il est logique de réaliser une épreuve d'effort. L'existence ou non de symptomatologie fonctionnelle d'effort, le niveau de performance atteint, mais aussi le profil tensionnel, permettront d'apprécier la tolérance de la valvulopathie. Dans les cas difficiles, une épreuve d'effort avec mesure des échanges gazeux respiratoires peut être effectuée. On détecte ainsi fréquemment de faux asymptomatiques. Enfin, un patient initialement symptomatique qui devient asymptomatique, par exemple sous traitement médical, ne doit pas être considéré comme un patient n'ayant jamais eu de gêne fonctionnelle.

Évaluation du risque opératoire

En l'absence d'étude randomisée, les indications d'intervention chirurgicale dans les valvulopathies reposent sur la comparaison de l'évolution spontanée avec l'évolution après intervention. L'estimation du risque opératoire est essentielle dans la décision thérapeutique. Le risque opératoire est multifactoriel et dépend de la cardiopathie, mais aussi des comorbidités et des modalités de l'intervention, notamment de son degré d'urgence. L'élaboration de scores multivariés a pour but de prédire le risque opératoire d'un patient donné en fonction de ses caractéristiques. En chirurgie cardiaque, l'Euroscore est très utilisé, car il présente l'intérêt d'avoir été élaboré récemment et validé dans différentes populations en Europe ou aux États-Unis [6, 7]. Il a été élaboré à partir de populations comportant une majorité de patients opérés de pontage coronaire, mais il a fait l'objet d'une validation spécifique dans les valvulopathies, où sa valeur prédictive demeurait satisfaisante [8]. Il peut être utilisé sous forme semi-quantitative au lit du malade ou quantitative à l'aide du calculateur du site Internet (www.euroscore.org/calc.html), ce qui permet d'évaluer directement la probabilité de mortalité opératoire pour un patient donné. Ce type de prédiction n'est bien évidemment qu'un des éléments de l'évaluation clinique globale qui conduira à la décision thérapeutique. Il présente toutefois l'intérêt de limiter la part de subjectivité dans l'évaluation du risque opératoire.

Simmons & Simmons
Pièce
N° 3
J 031
Avocats à la Cour

Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire

Indications opératoires et interventionnelles

L'explication des abréviations utilisées dans le texte et les tableaux se trouve dans l'annexe à la page 48.

Les cardiopathies valvulaires demeurent fréquentes, mais la répartition de leurs causes s'est modifiée depuis 30 ans en raison de l'amélioration des conditions sanitaires qui a permis de réduire l'incidence du rhumatisme articulaire aigu et d'augmenter l'espérance de vie. Les valvulopathies mitrales sont devenues moins fréquentes que les atteintes aortiques et les causes rhumatismales plus rares que les atteintes dégénératives. Les stratégies d'exploration ont évolué. L'échocardiographie-doppler est actuellement l'examen complémentaire clé pour explorer une cardiopathie valvulaire alors que le cathétérisme n'est plus que très rarement indiqué. La coronarographie est largement réalisée dans le bilan préopératoire. Les techniques de protection myocardique ont progressé et la chirurgie conservatrice est de plus en plus utilisée. Les indications chirurgicales ou interventionnelles se sont élargies et l'on opère aujourd'hui de plus en plus tôt les patients atteints de valvulopathie sévère, parfois au stade asymptomatique comme dans certaines insuffisances aortiques ou mitrales. Les indications opératoires sont discutées au cas par cas, tenant hautement compte du risque opératoire et du pronostic spontané de la maladie. L'âge et les facteurs de comorbidité sont essentiels à considérer. La chirurgie est néanmoins proposée à des patients de plus en plus âgés ou parfois dans un état précaire. L'âge de plus en plus élevé des patients amène à réaliser fréquemment une chirurgie combinée valvulaire et coronaire. À côté de cet essor de la chirurgie valvulaire, les traitements interventionnels percutanés, en particulier la dilatation mitrale, se sont considérablement développés.

Nous ne disposons pas dans le domaine des valvulopathies de grandes études randomisées ayant établi les indications opératoires ou interventionnelles percutanées et les recommandations dans ce domaine sont essentiellement des consensus d'experts. Néanmoins, des recommandations sur la prise en charge des cardiopathies valvulaires ont été publiées par l'ACC/AHA en 1998 [1]. Plus récemment, le groupe de travail sur les valvulopathies de la Société européenne de cardiologie a publié des recommandations pour les patients asymptomatiques [2]. En raison de l'évolution rapide des techniques chirurgicales et des indications thérapeutiques, le groupe « valvulopathies » de la Société française de cardiologie s'est proposé de rédiger des recommandations basées sur les données actuelles de la littérature pour la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire, centrées sur les indications opératoires et interventionnelles. Trois niveaux d'indications ont été considérés :

- indications *formelles* pour lesquelles l'analyse du rapport bénéfice-risque fait l'objet d'un consensus et où par conséquent l'absence de recours à l'intervention sans justification précise pourrait être considérée comme une erreur ;
- indications *admises* lorsque l'analyse du rapport bénéfice-risque est en faveur de l'intervention pour une majorité de cliniciens, mais avec un niveau de preuve insuffisant pour les considérer comme formelles ;

Membres du comité de rédaction :

C. Tribouilloy,
G. De Gevigney,
C. Acar,
J.F. Chassignolle,
B. Cormier,
G. Habib,
G. Hanania,
B. Iung,
A. Leguerrier,
M. Marchand,
P.L. Michel,
J.F. Obadia,
R. Roudaut,
A. Vahanian,
J.P. Villemot,
H. Warembourg.

Membres du comité de relecture :

C. Aviérinos,
A.A. Hagège,
M. Laurent,
A. Pavie.

Pour le groupe « Valvulopathies » de la Société française de cardiologie

Conduite à tenir recommandée en fonction du résultat de la première échocardiographie Doppler transthoracique

Absence d'anomalie valvulaire constatée après l'interruption définitive du benfluorex	Pas d'atteinte valvulaire liée au benfluorex. **Aucun suivi échocardiographique systématique** n'est nécessaire.
Anomalie valvulaire pouvant être liée au benfluorex (ou doute)	Grades **1 et 2** : ETT de suivi systématique **à 1 an**, puis en fonction de l'évolutivité. Grades **3 et 4 asymptomatiques** : ETT de suivi **tous les 6 mois**.
Suspicion d'HTAP avec fuite tricuspidienne > 2,8 m/s	Adresser le patient au centre de compétence régional de l'HTAP[3]. Signaler le cas au centre national de référence de l'HTAP[3].
Anomalie valvulaire caractéristique d'une autre étiologie	Suivi habituel (cf. les fiches sur l'échocardiographie des valvulopathies[4]).

1. Lettre de la DGS et de l'Afssaps, 28 février 2011.
2. Algorithme « Patients traités par benfluorex », Afssaps, 22 décembre 2010.
3. Liste des centres disponible sur le site : http://www.reseau-htap.fr/reseau-francais-htap/carte-de-france.asp
4. Voir le site de la HAS : http://www.has-sante.fr

La HAS considère qu'une échocardiographie de qualité passe impérativement par la rédaction d'un **compte rendu standardisé**.

- La première partie précise l'identité et les données spécifiques du patient, le motif de la demande, la date de l'examen précédent, le type d'échographie, ainsi que les difficultés techniques et réserves éventuelles.
- La deuxième partie rapporte les **paramètres recueillis, notamment ceux obligatoires pour la pathologie en cause** : mesures et descriptions, de préférence avec des images échographiques.
- Enfin, la conclusion, précise et concise, **répond à la question posée** en soulignant les aspects anormaux et l'évolution éventuelle depuis l'examen précédent.

©Haute Autorité de Santé – SDIP/V.combe - FBUTSMédiator2 – 2012

HAS

Ce document a été élaboré à partir du rapport d'évaluation de la HAS reprenant les recommandations de l'Afssaps et de la DGS, d'après la position du comité de suivi des personnes exposées au benfluorex.

L'ensemble des publications de la HAS est disponible sur www.has-sante.fr

Mars 2011 – Mise à jour Novembre 2012

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Simmons & Simmons
Pièce
N° 9
J.081
Avocats à la Cour

L'échocardiographie Doppler transthoracique
dans le suivi des personnes exposées au benfluorex (Mediator® et génériques)

En raison du risque de valvulopathie et d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les personnes exposées aux produits contenant du benfluorex (Mediator®, Benfluorex Mylan® et Benfluorex Qualimed®), l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a recommandé la mise en place d'un suivi médical concernant l'ensemble des personnes exposées au benfluorex depuis sa commercialisation.

Ce suivi médical repose notamment sur **l'échocardiographie Doppler transthoracique (ETT)**. La HAS présente les indications de cet examen, en précisant les signes échocardiographiques à rechercher et le suivi recommandé[1,2].

Avertissement – Cette fiche de bon usage n'a pas pour objet de décrire précisément les caractéristiques des atteintes valvulaires possiblement liées au benfluorex. Elle ne peut être utilisée pour déterminer si une atteinte valvulaire est imputable ou non à ce médicament.

Personnes exposées au benfluorex :
consultation – sans urgence – du médecin traitant
Interrogatoire et auscultation

Au moindre doute d'atteinte valvulaire ou sur demande du patient

↓

Consultation du cardiologue
Examen clinique
Échocardiographie Doppler transthoracique

L'ETT recherche **les signes échocardiographiques évocateurs d'atteintes valvulaires possiblement liées au benfluorex**[2] :

- fuites valvulaires de grade 1 ou plus (voir tableau) ;
- épaississement valvulaire modéré, sans calcification ni fusion commissurale ;
- restriction de la cinétique valvulaire, observable en systole pour les atteintes des valves mitrale et tricuspide et en diastole pour la valve aortique.

Les atteintes liées au benfluorex peuvent principalement concerner les valves mitrale et/ou aortique.

L'ETT recherche aussi **des signes évocateurs d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** (vitesse maximale de fuite tricuspidienne > 2,8 m/s).

Classification des fuites aortiques et mitrales en fonction de la surface de l'orifice régurgitant

Grade	Surface de l'orifice régurgitant (en mm²)	
	Valve aortique	Valve mitrale
1	< 10	< 20
2	10 à 19	20 à 29
3	20 à 29	30 à 39
4	≥ 30	≥ 40

(Recommandations 2010 de l'*European Association of Echocardiography, Eur J Echocard*, 2010, vol. 11)

(50 ko)

Comment obtenir réparation des dommages liés au Médiator® ?

Les démarches d'indemnisation sont indépendantes du suivi de pharmacovigilance. Ainsi, la transmission d'une fiche de déclaration à l'Afssaps n'entraîne pas l'ouverture d'un dossier pour réparation.

Les aspects d'indemnisation des victimes dépendent de l'**ONIAM** (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux).

Depuis le 1er septembre 2011, le dispositif d'indemnisation des victimes du Médiator® est entré en vigueur.
Il s'agit d'une procédure à l'amiable, gratuite, qui permet une indemnisation intégrale des victimes, sans toutefois les empêcher d'intenter une action en justice, si elles le souhaitent.

Pour plus d'informations sur la démarche, la constitution du dossier et le formulaire à compléter, nous vous invitons à contacter l'ONIAM :

- par téléphone : 0810 600 160
- par mail : benfluorex@oniam.fr
- ou sur le site www.oniam.fr

Ainsi, la sécurité sociale vous remboursera à hauteur de 23 € pour la consultation du généraliste, 28 € pour la consultation du spécialiste et 95,66 € pour l'échographie cardiaque. N'hésitez pas à vous renseigner au préalable auprès de votre médecin.

Il est possible – notamment en cas de prise en charge au titre d'une affection de longue durée – que les examens aient d'emblée été remboursés à 100%.
Si ce n'est pas le cas, un complément de remboursement des examens sera réalisé.

Que se passe-t-il après l'échographie ?

Si l'échographie cardiaque ne montre pas d'anomalie des valves, il est très improbable que de nouvelles complications surviennent après l'arrêt du traitement.
Si l'examen détecte une anomalie et en fonction de sa gravité, le cardiologue discutera avec vous des modalités de suivi adaptées à votre cas :

- si la fuite valvulaire est minime ou modérée : une échographie de contrôle vous sera proposée dans un an ;
- si la fuite valvulaire est importante : votre médecin vous conseillera une surveillance par échographie cardiaque régulière et envisagera, si cela lui parait approprié, en fonction des symptômes que vous présentez, la mise en place d'un traitement médical, voire une intervention chirurgicale.

On ne connait pas encore précisément l'évolution de l'ensemble de ces fuites après l'exposition au Médiator® : certaines peuvent s'aggraver et d'autres se stabiliser ou s'améliorer.
C'est pourquoi une étude observationnelle (REFLEX) a été mise en place par l'Afssaps et l'INSERM en juillet 2011 afin de suivre sur 3 ans un échantillon de 1 000 patients présentant une fuite valvulaire (**en cours de recrutement**).

L'échographie cardiaque peut aussi détecter une Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP). Cette autre complication possible est beaucoup plus rare. Si elle survenait, son signalement est important.

Votre cardiologue vous adressera alors à un des centres de traitement spécialisé (centre de compétence régional de l'HTAP). Ce réseau permet d'offrir une prise en charge coordonnée, du diagnostic jusqu'au suivi thérapeutique. Il s'articule autour d'un centre de référence national et de 22 centres de compétence régionaux, où les patients peuvent être suivis en continu ou en alternance avec le centre de référence national.

Que faire si je pense présenter un effet indésirable lié au Médiator® ?

Si cela n'est pas encore fait, il est indispensable que vous consultiez votre médecin traitant pour qu'un diagnostic précis soit établi et des soins adaptés à votre situation mis en œuvre.

Dans le cadre du suivi global des patients exposés au Médiator®, les cas d'effets indésirables liés à ce médicament doivent pouvoir être pris en compte par le système national de pharmacovigilance, pour en avoir une meilleure connaissance.

Si votre médecin constate que vous présentez un effet indésirable susceptible d'être lié à la prise de benfluorex, il le déclarera au **Centre Régional de Pharmacovigilance** (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Si votre médecin ne l'a pas déjà fait, vous avez la possibilité d'effectuer vous-même cette **déclaration** .
Vous pouvez également vous rapprocher d'une association de patients : les associations de patients ont en effet joué un rôle important dans la remontée des déclarations via un dispositif spécifique mis à leur disposition par l'Afssaps.

- Bilan mensuel des déclarations adressées par les associations de patients (03/11/2011)

périodes, comment puis-je me faire aider ?

Vous devriez pouvoir obtenir cette précision auprès du médecin qui vous suit et qui détient votre dossier médical ou auprès de votre pharmacien qui est tenu de conserver pendant 10 ans un ordonnancier pour tout médicament délivré sur prescription médicale.

J'ai écrit à l'Afssaps au sujet de Médiator®, mais je n'ai pas encore de réponse

A ce jour, de nombreux courriers de patients relatifs au Médiator® ont été adressés à l'Afssaps. Ils font tous l'objet d'une réponse personnalisée, et certains sont encore en cours de traitement.
Par ailleurs, de nombreux envois concernent une déclaration d'effet indésirable, via une association de patients. Ils donneront lieu à un courrier spécifique pour accuser réception de cette déclaration.

Que dois-je faire si j'ai été traité par Médiator® par le passé ?

Si vous avez été traité par Médiator®, vous devez prendre rendez-vous avec votre médecin traitant (si vous ne l'avez pas déjà fait depuis le retrait du produit en novembre 2009), afin qu'il puisse rechercher tout symptôme ou signe évocateur d'une fuite valvulaire ou d'une HTAP : essoufflement à l'effort, œdème (gonflement) des membres inférieurs, fatigue inexpliquée...
Si nécessaire, l'avis d'un cardiologue et la réalisation d'une échographie cardiaque seront demandés par votre médecin traitant.

Comment se passe l'échographie cardiaque ?

L'échographie cardiaque ou échocardiographie Doppler est un examen non douloureux. Sa durée est de l'ordre de 30 minutes.

Cet examen permet d'obtenir de très nombreux renseignements sur la morphologie et la fonction des différentes structures composant le cœur (valves, myocarde, endocarde, péricarde) et des gros vaisseaux (aorte, artère pulmonaire, veines caves...).
Enfin, l'échographie permet de voir le mouvement du sang dans les différentes structures du cœur et des artères, c'est ce qu'on appelle le "Doppler".

Pour réaliser l'échographie cardiaque, un capteur est posé sur votre thorax, émettant et recevant des ultrasons, comme une sorte de micro. La machine transforme ces échos en images dynamiques. Ces mouvements du coeur peuvent être enregistrés et certaines images arrêtées sont reproduites sur des documents papier, qui vous seront remis ou qui seront adressés à votre médecin traitant. Dans la plupart des cas, le cardiologue pourra aussi vous remettre l'enregistrement de votre échographie.

Comment sont pris en charge les consultations et les examens liés au Médiator® ?

A l'issue des examens, vous devez adresser à votre caisse d'assurance maladie une demande de remboursement à 100% pour les examens réalisés à la suite de votre consommation de Médiator®, en précisant la date des actes réalisés.

Le remboursement à 100% se fera sur la base du tarif habituel de la sécurité sociale.
Il concerne l'échographie cardiaque ainsi que les consultations chez le médecin traitant et chez le cardiologue. Seule la participation forfaitaire de 1 euro sur la consultation sera appliquée.

Attention, le remboursement n'inclura pas les éventuels dépassements d'honoraires qui peuvent, le cas échéant, être pris en charge partiellement ou totalement par une assurance complémentaire santé.

En 1999, un premier cas de valvulopathie est signalé par un médecin marseillais, chez un patient asymptomatique.

En 2003, un premier cas de valvulopathie sévère fait l'objet d'une publication en Espagne (Revue Espagnole de Cardiologie).

En 2005, les résultats d'une enquête de pharmacovigilance portant sur les risques d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de troubles neuropsychiques ont conduit à ajouter, dans l'information destinée aux médecins et dans la notice, les effets indésirables suivants : confusion, désorientation, agitation et hallucinations ; puis à supprimer, en 2007 après réévaluation du rapport bénéfice/risque du benfluorex, son indication dans le traitement de certaines anomalies du taux de graisses dans le sang (hypertriglycéridémie).

Au mois de février 2008, un nouveau cas de valvulopathie induite par le Médiator® et ayant entraîné un remplacement valvulaire est notifié au CRPV de Brest, qui en signale plusieurs autres début 2009.

Au total entre 1999 et 2008, 7 cas de valvulopathie chez des patients exposés au Mediator seront notifiés en pharmacovigilance dont un cas publié par le CHU de Toulouse.

Au printemps 2009, l'Afssaps examine les données issues de cette série de cas de valvulopathies, ainsi que de nouveaux cas d'HTAP, notifiés au système national de pharmacovigilance et faisant par ailleurs l'objet d'une première publication scientifique (rapportant 5 cas d'HTAP et un cas de valvulopathie). Le risque statistique de valvulopathie est confirmé par les résultats de deux études, l'une menée au CHU de Brest et l'autre réalisée par les Laboratoires Servier à la demande de l'Afssaps.

Fin 2009, une troisième étude menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) montre également une augmentation du risque de valvulopathie chez les patients traités par benfluorex.
Au vu de l'ensemble des données recueillies depuis 1999 et établissant le risque de valvulopathie, ainsi que des données d'efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2, la balance bénéfice-risque est jugée défavorable : Médiator® et ses génériques sont retirés du marché le 30 novembre 2009.

Comment l'Afssaps a-t-elle informé les patients ?

L'Afssaps a adressé un **courrier** (02/12/2010) (259 ko) aux personnes qui ont pris du Médiator® ou un de ses génériques entre 2006 et 2009.
Sur la base des données de remboursement de l'assurance maladie, ce courrier a été envoyé (en plusieurs vagues) par l'assurance maladie à toutes les personnes auxquelles ce médicament avait été délivré sur ordonnance en pharmacie. Il les informait des risques cardiaques potentiels liés à la prise de Médiator® et leur recommandait de consulter leur médecin traitant à ce sujet.

Pourquoi n'ai-je pas reçu le courrier alors que j'ai été traité par Médiator® ?

Si vous n'avez pas reçu ce courrier, ou si vous l'avez égaré, sachez que vous n'en avez pas besoin pour aller voir votre médecin traitant.

Les organismes d'assurance maladie ne disposent pas de données de remboursement nominatives antérieures à 2006.
Il n'est donc pas possible de rechercher les personnes ayant consommé du Médiator® avant 2006 : ces personnes ne recevront donc pas de courrier de l'Afssaps et leur caisse d'assurance maladie ne pourra pas éditer d'attestation de remboursement de Médiator® les concernant.

Je sais que j'ai pris du Médiator® mais je ne me souviens pas des