



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTÉ
AVIS DE LA COMMISSION

25 janvier 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	MELODY , valve pulmonaire d'origine bovine avec son système d'implantation par voie veineuse transcutanée ENSEMBLE .
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	Medtronic INC
Demandeur :	Medtronic France SAS
Données disponibles :	<p>Trois rapports d'évaluation technologique ont été réalisés sur les valves pulmonaires destinées à être implantées par voie veineuse transcutanée (rapports NICE 2007, KCE 2008, ANZHSN 2009). Il n'existe aucune étude contrôlée randomisée et les études retenues ont un suivi à court ou moyen terme. L'intérêt du dispositif est reconnu en termes d'efficacité et de sécurité mais aucune donnée à long terme ne soit disponible.</p> <p>D'autre part, quatre études cliniques ont été retenues : 2 prospectives, multicentriques, non comparatives (n=163 et n=136) ; 1 rétrospective, monocentrique, non comparative (n=28) et 1 rétrospective, multicentrique non comparative (n=123).</p> <p>Parmi ces dernières, 3 avaient pour objectif de démontrer l'efficacité et la sécurité de la valve MELODY à court et moyen terme chez des adolescents ou des jeunes adultes. Les résultats de ces études sont concordants et montrent des capacités hémodynamiques améliorées en situation post-opératoire (réductions significatives de la pression systolique du ventricule droit et du gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire). Ces résultats sont maintenus à court et moyen terme et sont accompagnés d'une amélioration de l'état fonctionnel et respiratoire. Le taux de survie à 83,7 mois est de 96,6%.</p> <p>La principale complication mise en évidence est la fracture de stent (de 6 à 20% selon les études) et l'étude rétrospective, multicentrique, non comparative portant sur 123 patients visait à déterminer les facteurs de risque de cet évènement.</p>
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique des valves pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée dans le traitement des sténoses et/ou des régurgitations des voies prothétiques entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire ;- l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.
Indications :	<p>Pose de prothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose et/ou régurgitation pulmonaire) chez des patients ayant un conduit prothétique ou une allogreffe valvulaire d'un diamètre d'au moins 16 mm entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.</p> <p>L'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée n'est pas indiquée dans un conduit natif et chez des patients de moins de 20 kg.</p> <p>L'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée est contre-indiquée en cas de risque de compression coronaire.</p>

<p>Eléments conditionnant le SA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation : 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant</p> <p><i>Composition du plateau technique</i> Les pré-requis indispensables à l'implantation de valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée ont été définis comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le centre médico-chirurgical doit regrouper sur le même site et dans le même bâtiment, les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle congénitale et de chirurgie cardiaque congénitale dans le cas où une conversion en urgence est nécessaire ; - l'acte doit être réalisé dans une salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en termes d'asepsie avec une salle de réveil à proximité ; - la nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ; - la possibilité de réaliser dans le centre une circulation extra-corporelle. <p>D'autre part, l'accès à un capteur biplan est recommandé.</p> <p><i>Composition de l'équipe pluridisciplinaire</i> Pendant l'intervention, en salle de cathétérisme doivent être présents deux médecins justifiant d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels, sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie attestées selon les modalités précisées par arrêté du ministre chargé de la santé et ayant l'expérience des cardiopathies congénitales ainsi qu'un anesthésiste réanimateur habitué à la chirurgie à cœur ouvert et à la prise en charge des patients ayant des cardiopathies congénitales. Dans le centre, doit également être présent un chirurgien cardiaque ayant l'expérience du traitement des cardiopathies congénitales.</p> <p><i>Formation et expérience requises</i> Pour prétendre à l'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée, les praticiens doivent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avoir une formation de cathétérisme cardiaque interventionnel congénital ; - avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ; - avoir une formation pratique à la technique effectuée par compagnonnage. <p><i>Nombre de centres pouvant réaliser l'implantation et volume d'activité</i> Pour une répartition géographique optimale, entre 7 à 10 centres en France peuvent prétendre à l'implantation des valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée. Chaque centre implanteur ne doit pas réaliser moins de cinq procédures par an.</p> <p><i>Modalités de suivi du patient</i> Les patients doivent être suivis à leur sortie de l'établissement et à 1 mois, 6 mois et 1 an après l'implantation puis 1 fois par an. A chaque visite, un examen clinique devra être effectué ainsi qu'une échocardiographie doppler transthoracique, une fluoroscopie et un électrocardiogramme. Une IRM sera effectuée à 1 an puis 1 fois par an :</p> <p><i>Traitement antiagrégant plaquettaire</i> Acide acétyl salicylique maintenu à dose antiagrégante pendant au moins 6 mois.</p> <p><i>Attribution systématique d'une carte d'identification au patient</i> Une carte d'identification doit obligatoirement être remise au patient. Cette carte doit préciser la marque de la valve posée, l'origine biologique du matériau implanté, le numéro de série, la date d'implantation et le nom du patient. L'étiquette commerciale du produit devra également être apposée sur la carte d'identification.</p>
---	--

Amélioration du SA :	ASA de niveau II par rapport à la chirurgie de remplacement du conduit.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	<p>Le renouvellement sera conditionné par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La mise en place d'un registre analysant l'ensemble des patients implantés. Ce registre devra permettre d'évaluer notamment l'efficacité, la durabilité (en particulier les fractures de stent), les décès, le taux d'endocardites et le taux de ré-interventions (interventionnelles et chirurgicales) et leurs motifs ; après la procédure, à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an puis 1 fois par an après l'implantation. - La transmission des résultats du STIC en cours « évaluation médico-économique du remplacement valvulaire pulmonaire non chirurgical dans le traitement des lésions de la voie d'éjection droite ».
Population cible :	Entre 75 et 150 patients par an peuvent bénéficier de la pose d'une bioprothèse pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Valve pulmonaire MELODY, disponible en taille unique, diamètre 18 mm : réf PB1018.

Ancillaires :

Système d'implantation ENSEMBLE disponible en trois références :

- diamètre 18 mm : réf NU1018
- diamètre 20 mm : réf NU1020
- diamètre 22 mm : réf NU 1022

■ Conditionnement

La valve pulmonaire MELODY à usage unique est fournie stérile (solution de glutaraldéhyde 1%) dans un emballage en verre borosilicaté.

Le système d'implantation ENSEMBLE est emballé dans une double poche de transfert stérile (oxyde d'éthylène).

■ Applications

La demande concerne les indications suivantes :

Pose de prothèse valvulaire pulmonaire par voie percutanée¹, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose et/ou régurgitation pulmonaire) chez des patients porteurs d'un conduit prothétique ou d'une homogreffe valvulaire d'un diamètre minimal de 16 mm entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

Aucune valve pulmonaire destinée à être implantée par voie veineuse transcutanée n'est inscrite sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III (DMI), notification par SGS (British Standards Institute, n°120) Royaume-Uni, le 29 septembre 2006.

■ Description

La valve pulmonaire MELODY se compose d'une valve jugulaire d'origine bovine suturée dans un stent en platine-iridium soudé au laser. Cette valve pulmonaire de taille unique (diamètre de 18 mm pour une longueur de 28 mm) nécessite un sertissage avant son insertion. Le stent présente à ses deux extrémités des sutures de couleurs différentes (blanc ou bleu) qui indiquent le sens de montage de la valve dans le système de largage.

¹ ie voie transcutanée

Le système d'implantation ENSEMBLE se compose d'un cathéter à double ballonnet (en nylon) avec une gaine rétractable en PTFE (12 Fr) et d'un godet distal de taille suffisante pour déployer la valve. Le cathéter est recouvert d'un manchon hémostatique et sa gaine est munie d'une lumière latérale permettant le rinçage du système. Le système d'implantation a un diamètre de 22 Fr et est compatible avec un guide de 0,035 pouce.

En fonction du type de ballonnet utilisé et de la pression exercée, le diamètre interne moyen du stent (en mm) variera de la façon suivante :

		Pression maximale exercée sur le ballonnet extérieur (en atm)			
		1	2	3	4
Taille du système ENSEMBLE (en mm)	18	14,87	15,50	16,32	16,94
	20	16,70	17,72	18,73	19,41
	22	18,80	19,77	21,01	-

■ Fonctions assurées

Les valves pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées, par insertion *via* la veine fémorale pour placement au niveau d'une voie pulmonaire prothétique. Les feuillets de la valve sont plaqués contre la paroi du conduit. L'objectif est de rétablir un écoulement sanguin unidirectionnel entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

■ Acte ou prestation associée

Une évaluation conjointe de l'acte et du dispositif a été effectuée. L'inscription de l'acte à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) est en cours.

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

Cinq études ont été retenues pour l'évaluation :

- L'étude de LURZ², publiée, rapportant les résultats de sécurité et d'efficacité de la valve MELODY sur une cohorte de 163 patients, à moyen terme.
- L'US Study visant à démontrer la sécurité d'utilisation et les performances de la valve MELODY, à court et moyen terme. Trois versions de cette étude sont disponibles^{3,4,5}. Seuls les résultats les plus récents portant sur la cohorte la plus importante (136 patients) ayant fait l'objet d'une publication en juillet 2010 (étude de McELHINNEY) ont été retenus.
- L'étude de NORDMEYER⁶ ayant pour objectif de déterminer les facteurs prédictifs de fracture de stent sur une cohorte de 123 patients.
- L'étude de VEZMAR⁷ rapportant les résultats de sécurité et d'efficacité de la valve MELODY sur une cohorte de 28 enfants, à moyen terme.

² P. Lurz, L. Coats, S. Khambadkone, *et al.* Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation* 2008;117:1964-72

³ E.M. Zahn, W.E. Hellenbrand, J.E. Lock, *et al.* Implantation of the Melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit. *JACC* 2009; 54:1722-9

⁴ Rapport d'étude non publié portant sur 99 patients (données fournies par l'industriel). Etude présentée dans le cadre de l'obtention de l'agrément FDA.

⁵ D.B. McElhinney, E.W. Hellenbrand, E.M. Zahn, *et al.* Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US Melody valve trial. *Circulation* 2010 [*accepted, in press*]

⁶ J. Nordmeyer, S. Khambadkone, L. Coats, *et al.* Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. *Circulation* 2007; 115:1392-1397

⁷ M. Vezmar, R. Chaturvedi, K.J. Lee, *et al.* Percutaneous pulmonary valve implantation in the young – 2-year follow-up. *JACC* 2010; 3:439-48

L'étude d'ASOH⁸ portant sur les résultats préliminaires de l'étude de VEZMAR et l'étude préliminaire de COATS⁹ n'ont pas été retenues dans le cadre de l'analyse.

Parmi toutes ces publications, 3 sont issues de la même équipe (équipe du Pr P. BONHOEFFER) : études de LURZ, de NORDMEYER et de COATS.

D'autre part, la valve MELODY a obtenu l'agrément FDA et a fait l'objet de 3 rapports d'évaluation technologique (NICE, KCE, ANZHSN).

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

1.1.1 Analyse des études

Etude de LURZ

Il s'agit d'un suivi de cohorte prospectif. L'implantation de la valve a été réalisée sur 3 centres mais par un seul opérateur. L'objectif de cette étude était d'étudier les résultats à court et moyen terme de l'implantation d'une valve MELODY par voie veineuse transcutanée et d'établir la courbe d'apprentissage de cette technique. Entre septembre 2000 et février 2007, 163 patients ont été inclus dans l'étude et 155 ont bénéficié de l'implantation d'une valve MELODY (8 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion en termes de critère morphologique). Les patients ayant subi la procédure ont été abordés par voie fémorale (n=148) ou par voie jugulaire (n=7). Le suivi moyen des patients était de 28,4 mois ([0 – 83,7 mois]).

La moyenne d'âge était de 21,2 ans, les patients étaient à 58% de sexe masculin et la principale pathologie représentée était la tétralogie de Fallot (n=94). La majorité des patients (n=126) avaient d'une allogreffe et étaient en classe II ou III de la classification NYHA. A l'échocardiographie, 63 patients avaient une sténose, 47 une régurgitation et 45 des lésions combinées. Pour déterminer la courbe d'apprentissage, 2 cohortes ont été distinguées : les 50 premiers patients puis les 105 suivants.

Les résultats immédiats montraient une réduction significative de la pression systolique du ventricule droit et du gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire :

	Avant la procédure	Après la procédure	p
	n=151		
Pression systolique du ventricule droit	63 ± 18 mmHg	45 ± 13 mmHg	<0,001
Gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire	37 ± 20 mmHg	17 ± 10 mmHg	<0,001

Sept complications majeures pendant la procédure ont été rapportées : délogement de la valve (n=2), rupture d'allogreffe (n=3), compression de l'artère coronaire gauche suite au déploiement de la valve (n=1), obstruction de l'artère pulmonaire droite (n=1). Parmi ces 7 cas, 5 ont dû être convertis en urgence vers la chirurgie.

En termes de données de sécurité, 4 patients sont décédés (1 infection pulmonaire, 1 œdème pulmonaire, 2 arythmies) et la survie à 83,7 mois était de 96,6%. Au total :

- 23 explantations : 8 valves MELODY étaient de 1^{ère} génération¹⁰ (4 effets « hamac » recensés) et 15 de 2^{ème} génération (dont 8 sténoses résiduelles) ;

⁸ K. Asoh, M. Walsh, E. Hickey, *et al.* Percutaneous pulmonary valve implantation within bioprosthetic valves. Eur Heart J 2010; 31:1404-1409

⁹ L. Coats, S. Khambadkone, C. van Doorn, *et al.* The potential impact of percutaneous pulmonary valve stent implantation on right ventricular outflow tract re-intervention. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27:536-543

¹⁰ Les sutures des valves de 1^{ère} génération étaient effectuées aux extrémités du stent. Ceci pouvait entraîner une « sténose » avec le passage du sang entre la valve prothétique et la paroi vasculaire (effet « hamac »). Depuis 2003, les valves de 2^{ème} génération sont suturées sur toute la longueur du stent, limitant ainsi cet effet. Les valves de 1^{ère} génération ne sont plus implantées.

- 22 réinterventions par voie vasculaire pour cause d'obstruction (n=7), de fracture de stent (n=9), de resténose (n=4) ou de gradient résiduel (n=2). Parmi ces reprises, 3 patients ont subi une dilatation au ballonnet et 19 patients ont reçu une seconde valve MELODY implantée dans la première (« *valve-in-valve* »).

En termes de complications post-opératoires, 5 endocardites (menant à 3 explantations), 1 hémolyse (valve explantée) et 1 arrêt cardiaque dû à une fracture de stent (valve explantée) ont été rapportés.

Les résultats montraient une amélioration en faveur de la 2nde cohorte en termes de réintervention, de gradient résiduel et de taux d'explantation. L'incidence des complications procédurales était de 3/50 (6%) patients dans la 1^{ère} cohorte et de 3/105 (3,9%) dans la 2nde.

Cette étude a des limites méthodologiques qui doivent être soulignées. Cet essai sans critère de jugement principal identifié est non comparatif. Le suivi à moyen terme concerne un faible nombre de patients et il est noté l'absence de données à long-terme. D'autre part, les auteurs ont utilisé des valves MELODY de 2 générations différentes sans mention explicite du nombre de patients ayant reçu une valve de 1^{ère} ou 2^{ème} génération. Ont été inclus des patients ayant une voie d'éjection droite native et des réinterventions « *valve-in-valve* » ont également été réalisées alors que l'indication revendiquée par la firme porte sur des patients porteurs d'une allogreffe ou d'un conduit prothétique.

Enfin, la Commission souligne que seule la voie d'abord fémorale est reconnue au marquage CE (la voie jugulaire n'est pas décrite) et que la nécessité d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire associé n'est pas précisée.

United States study

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique non comparative visant à évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité à court (6 mois) et moyen terme (jusqu'à 2 ans) de la valve MELODY (2^{ème} génération). Entre janvier 2007 et août 2009, 136 patients ont été inclus dans l'étude (124 patients implantés dont 120 par abord fémoral, 3 par abord jugulaire et 1 par abord sous-clavière). Les inclusions se sont déroulées en 3 phases successives avec des critères évolutifs.

Les patients, masculins en majorité (n=87), avaient une moyenne d'âge de 19 ans. Soixante cinq d'entre eux avaient une tétralogie de Fallot. Cent trois avaient d'une allogreffe et 35 patients (26%) avaient un stent préalablement implanté dans la voie d'éjection ventriculaire droite. A l'échocardiographie, 36 patients avaient une sténose, 70 une régurgitation et 30 une régurgitation et une sténose combinées.

En termes de nombre de sujets analysés, sur 136 patients inclus et cathétérisés, 124 ont bénéficié de l'implantation de la valve MELODY et 1 patient a été explanté dans les 24 heures après la procédure. Sept complications majeures pendant la procédure ont été rapportées : 1 rupture de conduit (patient converti en urgence à la chirurgie), 1 dissection de l'artère coronaire pendant l'angiographie menant à un arrêt cardiaque (patient décédé 20 jours après), 2 perforations d'une branche de l'artère pulmonaire, 1 hypercapnie, 1 thrombose de la veine fémorale et 1 tachycardie complexe.

Suite à l'intervention, la pression systolique du ventricule droit et le gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire étaient significativement réduits :

	Indication : régurgitation n=65			Indication : sténose ou régurgitation + sténose n=59		
unité des pressions et gradients : mmHg	Avant	Après	p	Avant	Après	p
Pression systolique du ventricule droit	61,6 ± 20,6	47,2 ± 15	0,001	69,4 ± 12,9	44,7 ± 10,9	0,001
Gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire	28,1 ± 15,7	12,7 ± 7,4	0,001	43,7 ± 11,4	14,4 ± 5,7	0,001

Ces données restent significativement réduites 6 mois après l'implantation.

Les principales complications recensées en lien avec la valve concernaient des fractures de stent (n=25 dont 9 majeures *ie* menant à une ré-intervention). Dix réinterventions sur la valve (1 dilatation par ballonnet, 9 procédures « *valve-in-valve* ») et 1 changement de conduit ont du être effectués.

La méthodologie de cet essai doit être discutée. Cette étude non comparative sans critère de jugement principal identifié ne permet pas d'évaluer la technologie à long-terme. D'autre part, cette étude a fait l'objet de 3 recrutements de patients successifs avec des critères d'éligibilité différents. Le nombre de procédures réalisées par centre n'est pas décrit et la courbe d'apprentissage de la technique n'est pas renseignée. Enfin, la qualité de suivi des patients est discutable (caractéristiques des patients, effectifs différents en fonction du critère de jugement étudié) et les indications de pose de la valve MELODY sont différentes de celles revendiquées :

- un quart des patients avaient un stent préalablement implanté dans la voie d'éjection ventriculaire droite (indication non revendiquée en tant que telle) ;
- implantation de la valve MELODY dans une valve biologique ou dans une première valve MELODY implantée : ne correspond ni aux indications du marquage CE ni aux indications revendiquées.

Comme il l'a été souligné dans l'étude de LURZ, la Commission note que seule la voie d'abord fémorale est reconnue au marquage CE et que la nécessité d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire associé n'est pas précisée.

Etude de NORDMEYER

Cette étude rétrospective, multicentrique portant sur 123 patients implantés avec une valve MELODY avait pour objectif de déterminer les facteurs de risque de fracture de stent et d'élaborer des stratégies de prise en charge. L'âge moyen des patients était de 17,9 ans avec un suivi moyen de 13 mois. Ces patients ont été implantés entre septembre 2000 et mai 2006. Cent un patients avaient d'une allogreffe et 56,1% d'entre eux étaient de sexe masculin. Les pathologies initiales concernées étaient principalement des atrésies pulmonaires (n=37) et des tétralogies de Fallot (n=36). Le suivi des patients était prévu à 1, 3, 6 et 12 mois après l'implantation puis 1 fois par an (échocardiographie et radiographie du thorax). Les fractures de stent ont été classées selon la stratification suivante : fracture de type I → 1 maille ou plus sans perte de l'intégrité du stent ; fracture de type II → 1 maille ou plus avec perte de l'intégrité du stent ; fracture de type III → embolisation du stent et/ou séparation des segments.

Les fractures de stent ont été détectées chez 26 patients (incidence 21,1%) principalement dans les 400 jours suivant la procédure avec la répartition suivante :

- fracture de type I : 17 ;
- fracture de type II : 8 ;
- fracture de type III : 1.

Les auteurs proposent un suivi médical pour les fractures de type I, l'implantation d'une seconde valve (« *valve-in-valve* ») pour les fractures de type II et l'explantation pour les fractures de type III.

Les résultats de l'analyse multivariée ont mis en évidence 3 facteurs de risque. La fracture de stent était favorisée lorsque la valve pulmonaire MELODY était implantée dans un conduit natif ($p=0,04$), par l'absence de calcification dans la voie d'éjection ventriculaire droite ($p=0,001$) et lorsqu'une rétraction de la valve lors de la dilatation du ballonnet était détectée ($p=0,03$). Les fractures de stent ont entraîné des réinterventions plus précoces (51% des patients ayant une fracture de stent sont indemnes de réintervention par voie vasculaire vs 94,2% des patients n'ayant pas de fracture de stent, $p=0,002$).

Des limites méthodologiques doivent être notées. Le suivi des patients n'a pas toujours eu lieu dans le centre *a priori* recommandé et l'influence du type de valve (1^{ère} ou 2^{ème} génération) sur les fractures de stent n'a pas été prise en compte. La Commission souligne que les critères d'inclusion des patients dans l'étude ne sont pas superposables aux indications revendiquées et que le critère qualitatif « rétraction de la valve lors de la dilatation du ballonnet » est subjectif.

Etude de VEZMAR

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective et non comparative. L'objectif de cette étude était d'étudier les résultats à court et moyen terme de l'implantation d'une valve MELODY par voie veineuse transcutanée chez des patients jeunes (enfants ou adolescents). Entre octobre 2005 et décembre 2008, 28 patients ont bénéficié de l'implantation d'une valve MELODY. Les patients ayant subi la procédure ont été abordés par voie fémorale ($n=23$) ou par voie jugulaire ($n=5$). Le suivi médian des patients était de 27,6 mois ([0 – 37 mois]).

La moyenne d'âge était de 14,9 ans, les patients étaient à 57% de sexe masculin ($n=16$) et les principaux diagnostics initiaux représentés étaient l'atrésie pulmonaire ($n=9$) et la tétralogie de Fallot ($n=7$). La majorité des patients ($n=17$) avaient porteurs d'un conduit pulmonaire valvé d'origine biologique avec une régurgitation pulmonaire modérée à sévère. A l'échocardiographie, 9 patients avaient une sténose, 2 une régurgitation et 17 des lésions combinées.

Les résultats immédiats montraient une réduction significative de la pression systolique du ventricule droit et du gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire :

	Avant la procédure	Après la procédure	p
	n=28		
Pression systolique du ventricule droit	61 ± 16 mmHg	41 ± 11 mmHg	<0,001
Gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire	36 ± 15 mmHg	12 ± 7 mmHg	<0,001

Les données échocardiographiques confirment ces résultats à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois après l'implantation. Aucun décès n'a été recensé.

Deux complications pendant la procédure ont été rapportées : 1 rupture du ballonnet de dilatation, 1 rupture de conduit (n'ayant pas conduit à une conversion vers la chirurgie). En termes de complications post-procédurales, les événements suivants ont été décrits :

- 3 fractures de stent ;
- 5 ré-interventions par voie vasculaire ;
- 1 explantation du conduit ;
- 1 réparation chirurgicale.

Cette étude rétrospective, non comparative sans critère de jugement principal comporte des limites méthodologiques. La qualité du suivi des patients est discutable (effectifs différents en fonction du critère de jugement étudié) et les critères d'inclusion des patients ne correspondent pas

nécessairement aux indications revendiquées pour la prise en charge (implantation de la valve MELODY dans une valve biologique). La Commission souligne l'absence de données à long-terme et l'absence de données sur la courbe d'apprentissage.

Enfin, la nécessité d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire associé n'est pas précisée et la voie d'abord fémorale n'est pas la seule utilisée.

1.1.2 Données issues d'agence d'évaluation

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

En novembre 2007, le NICE a émis des recommandations sur la prise en charge des patients concernés par l'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée. Les recommandations s'appuient sur une revue systématique de la littérature (jusqu'en mars 2007) qui a permis la sélection de 2 séries de cas (n=59 et n=8) et de 2 études de cas. Les effectifs considérés étaient faibles et la durée de suivi limitée. Toutefois, l'analyse de ces données a permis l'élaboration de recommandations, en particulier sur la composition de l'équipe médicochirurgicale et du plateau technique.

Evaluation technologique du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) - Belgique

Le KCE a conduit, en 2008, une évaluation technologique sur les valves aortiques ou pulmonaires à implantation vasculaire. Concernant la voie pulmonaire, la revue systématique de la littérature a permis de sélectionner 2 évaluations technologiques (issues du NICE, Royaume-Uni et du Ludwig Boltzmann Institut, Autriche, rapport en allemand non traduit en anglais) ainsi que 12 essais cliniques. Parmi ces études, 4 étaient des études de cas, 1 article portait sur 3 patients et les 7 autres articles faisaient référence à un seul opérateur. Le KCE relève que le remplacement de la valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée est une procédure aussi sûre que la chirurgie mais déplore l'absence d'essais randomisés et de données à long-terme. Un remboursement conditionnel de cette valve limité à un seul centre a été proposé avec la mise en place d'un registre et une évaluation annuelle et indépendante de chaque patient traité.

Evaluation technologique de l' Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN) – Australie & Nouvelle Zélande

En novembre 2009, l'ANZHSN a publié un rapport sur l'implantation d'une valve pulmonaire (MELODY) par voie transcutanée. Ce type de publication a pour objet de réaliser un point d'information sur des technologies innovantes ou émergentes et les éléments de preuve disponibles à la date de l'évaluation. Le rapport retient 2 publications pour évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif. La première étude porte sur une cohorte de 14 enfants chez lesquels un stent est implanté avant la pose de la valve MELODY. La seconde étude porte sur une cohorte de 155 patients. Les auteurs remarquant que la plupart des publications sont issues d'une seule et même équipe, ils n'ont retenu que la publication la plus récente portant sur le nombre le plus élevé de patients inclus. Les conclusions soulignent le faible taux de mortalité et les résultats encourageants à court-terme. Toutefois, il est noté un taux élevé de révision et l'absence de données à long-terme et il est recommandé d'avoir un recul de 2 ans sur cette technique.

Agrément de la Food and Drug Administration (FDA) – Etats-Unis

Agrément FDA (Humanitarian Device Exemption – HDE) obtenu le 25 janvier 2010 dans les indications retenues dans la notice au regard de plusieurs études *in vitro*, d'une étude *in vivo* et d'une étude clinique prospective, multicentrique, non randomisée portant sur 99 patients suivis, en moyenne, à 13 mois, dont des données de sécurité et d'efficacité sont rapportées. Des données cliniques européennes portant sur une cohorte de 68 patients suivis jusqu'à 48 mois ont été également prises en compte.

En plus de l'obligation de suivi des dispositifs implantés, le maintien de l'agrément FDA est conditionné par la présentation des résultats de 2 études cliniques. La première étude doit porter sur 150 patients suivis à 5 ans avec la description des résultats relatifs aux taux de réintervention/remplacement, de décès et de perdus de vue. La seconde étude doit permettre le

recrutement de 100 nouveaux patients chez qui seront décrits les mêmes critères à 6 mois avec un suivi prévu de 5 ans.

La Commission estime que les résultats des études montrent l'intérêt du dispositif. Néanmoins, elle souligne la nécessité d'un suivi à plus long terme (> 2 ans).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La correction des anomalies de la voie d'éjection du ventricule droit peut faire appel à l'implantation d'une allogreffe, d'un conduit prothétique (valvé ou non) ou d'un patch d'élargissement. La longévité de ces substituts est limitée du fait de l'absence de croissance des tubes ou des matériaux et de leur dégénérescence secondaire à la calcification de la valve d'une part, ou en raison de l'accumulation de tissu fibreux dans la voie prothétique, d'autre part. La dégénérescence de la voie prothétique peut éventuellement s'accompagner d'une régurgitation. En fonction du mode de dégénérescence, plusieurs alternatives peuvent être envisagées.

L'obstruction de la voie d'éjection liée à la sténose de la valve ou du conduit entraîne l'élévation chronique de la pression systolique dans le ventricule droit, lequel réagit en s'hypertrophiant. Ce phénomène est bien toléré sur le plan fonctionnel mais peut conduire à une dysfonction systolique du ventricule droit lorsque la pression systolique est supérieure au seuil des $\frac{3}{4}$ de la pression systémique. Outre l'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée, deux possibilités sont offertes :

- la dilatation simple au ballonnet : elle permet seulement de lever la sténose de façon transitoire. De ce fait, cette technique est progressivement abandonnée dans le traitement des lésions obstructives de la voie d'éjection droite à l'exception des sténoses natives.
- la pose d'un stent nu : elle permet de prolonger la viabilité des conduits prothétiques et de retarder le recours à la chirurgie sans en annuler l'indication. La mise en place d'un stent nu peut être ou non précédée d'une dilatation simple au ballonnet. Cependant, l'implantation d'un stent nu implique l'apposition des feuillets valvulaires contre la paroi vasculaire créant ainsi une fuite pulmonaire.

La régurgitation pulmonaire, secondaire à la dégénérescence de la voie prothétique ou à la pose d'un stent nu, est délétère pour la fonction ventriculaire droite. A long terme cette fuite peut conduire à des arythmies auriculaires et ventriculaires ainsi qu'au décès par mort subite. Hormis l'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée, seule une chirurgie invasive à cœur ouvert sous circulation extracorporelle peut être envisagée.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la valve pulmonaire MELODY dans la prise en charge des sténoses et des régurgitations des voies prothétiques implantées entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les cardiopathies congénitales complexes concernées par la reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit chez le patient jeune comprennent notamment :

- le tronc artériel commun ;
- la tétralogie de Fallot avec sténose ou atrésie pulmonaire ;
- la malposition ventriculaire artérielle avec sténose pulmonaire ;
- les formes graves des sténoses valvulaires aortiques, nécessitant une opération selon la technique de Ross (transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire).

Ces pathologies exposent au risque de décompensation cardiaque dès les premières semaines de la vie. Ce sont des affections graves et complexes qui engagent le pronostic vital.

L'intervention de Ross permet de traiter certains cas graves de sténose aortique congénitale, celles-ci ne représentant que 2,3% des patients souffrant de sténose aortique.

Dans toutes ces situations cliniques, l'implantation d'un conduit valvé (allogreffe ou substitut prothétique) ou d'un patch d'élargissement est indiquée. Leur durée de vie est cependant limitée du fait de leur dégénérescence et de l'absence de croissance du tube inerte ou des matériaux parallèlement à celle de l'enfant. Ce traitement impose au cours de la vie du patient plusieurs réinterventions pour changer la voie prothétique. La chirurgie est invasive avec des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé. Ces réinterventions tendent à être retardées ce qui ne fait que contribuer à augmenter le risque opératoire.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Peu de données épidémiologiques sur les cardiopathies congénitales sont disponibles. Toutefois, il peut être estimé que la chirurgie des cardiopathies congénitales représente moins de 10% de l'ensemble des actes de chirurgie cardiaque pratiqués en France¹¹. Environ 22% de ces patients présentent des malformations au niveau de la voie ventriculaire droite et subissent pour la plupart une intervention dans la petite ou la très petite enfance. Compte tenu de l'amélioration des techniques, la population des enfants opérés de malformations congénitales devenus adultes augmente ce qui implique un nombre de réintervention plus élevé. La proportion d'adultes ayant une malformation cardiaque congénitale dépasse à présent celle des enfants ayant ces mêmes pathologies.

2.3 Impact

Les cardiopathies congénitales intéressant la voie d'éjection du ventricule droit sont traitées par la mise en place d'un conduit prothétique ou d'un patch d'élargissement avec sternotomie. La durée de vie de ces voies prothétiques étant limitée, les patients devront subir des interventions chirurgicales itératives de remplacement de conduit avec une augmentation du risque opératoire du fait des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extra-corporelle et à un séjour hospitalier prolongé.

L'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée sans circulation extracorporelle permettrait de retarder le recours à la chirurgie en prolongeant la durée de vie de la voie prothétique sténosée et/ou régurgitante et réduirait la durée d'hospitalisation avec un délai de reprise d'activité réduit par rapport à la chirurgie.

Aucune valve pulmonaire avec voie d'abord vasculaire n'est actuellement prise en charge.

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées, la valve pulmonaire MELODY présente un intérêt pour la santé publique.

Au total, la Commission considère que le service attendu de la valve pulmonaire MELODY est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Composition du plateau technique

Les pré-requis indispensables à l'implantation de valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée ont été définis comme suit :

¹¹ O. Raïsky, P. Vouhé. Nouveautés en chirurgie cardiaque pédiatrique. E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2005; 4(3):5-8.

- le centre médico-chirurgical doit regrouper sur le même site et dans le même bâtiment, les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle congénitale et de chirurgie cardiaque congénitale dans le cas où une conversion en urgence est nécessaire ;
- l'acte doit être réalisé dans une salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en termes d'asepsie avec une salle de réveil à proximité ;
- la nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ;
- la possibilité de réaliser dans le centre une circulation extra-corporelle.

D'autre part, l'accès à un capteur biplan est recommandé.

Composition de l'équipe pluridisciplinaire

Pendant l'intervention, en salle de cathétérisme doivent être présents deux médecins justifiant d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels, sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie attestées selon les modalités précisées par arrêté du ministre chargé de la santé et ayant l'expérience des cardiopathies congénitales ainsi qu'un anesthésiste réanimateur habitué à la chirurgie à cœur ouvert et à la prise en charge des patients ayant des cardiopathies congénitales. Dans le centre, doit également être présent un chirurgien cardiaque ayant l'expérience du traitement des cardiopathies congénitales.

Formation et expérience requises

Pour prétendre à l'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée, les praticiens doivent :

- avoir une formation de cathétérisme cardiaque interventionnel congénital ;
- avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- avoir une formation pratique à la technique effectuée par compagnonnage.

Nombre de centres pouvant réaliser l'implantation et volume d'activité

Pour une répartition géographique optimale, entre 7 à 10 centres en France peuvent prétendre à l'implantation des valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée. Chaque centre implanteur ne doit pas réaliser moins de cinq procédures par an.

Modalités de suivi du patient

Les patients doivent être suivis à leur sortie de l'établissement et à 1 mois, 6 mois et 1 an après l'implantation puis 1 fois par an. A chaque visite, un examen clinique devra être effectué ainsi qu'une échocardiographie doppler transthoracique, une fluoroscopie et un électrocardiogramme. Une IRM cardiaque sera effectuée à 1 an puis 1 fois par an :

	Sortie du patient	1 mois	6 mois	1 an	Tous les ans
Examen clinique	X	X	X	X	X
Echocardiographie doppler transthoracique	X	X	X	X	X
Electrocardiogramme	X	X	X	X	X
Fluoroscopie	X	X	X	X	X
IRM cardiaque				X	X

Traitement antiagréant plaquettaire

Acide acétyl salicylique maintenu à dose antiagrégente pendant au moins 6 mois.

Attribution systématique d'une carte d'identifications au patient

Une carte d'identification doit obligatoirement être remise au patient. Cette carte doit préciser la marque de la valve posée, l'origine biologique du matériau implanté, le numéro de série, la date

d'implantation et le nom du patient. L'étiquette commerciale du produit devra également être apposée sur la carte d'identification.

Amélioration du Service Attendu

L'implantation d'une valve pulmonaire MELODY par voie veineuse transcutanée a pour objectif de pratiquer le remplacement valvulaire pulmonaire sans avoir recours à la chirurgie avec sternotomie. Cette technique permet de différer la chirurgie sans en annuler l'indication et les patients ayant bénéficié de la pose d'une valve MELODY devraient avoir un nombre d'interventions chirurgicales réduit.

Au total, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une Amélioration importante du Service Attendu (ASA de niveau II) par rapport à la chirurgie de remplacement du conduit.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement d'inscription sera conditionné par :

- La mise en place d'un registre analysant l'ensemble des patients implantés. Ce registre devra permettre d'évaluer notamment l'efficacité, la durabilité (en particulier les fractures de stent), les décès, le taux d'endocardites et le taux de ré-interventions (interventionnelles et chirurgicales) et leurs motifs ; après la procédure, à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an puis 1 fois par an après l'implantation.
- La transmission des résultats du STIC en cours « évaluation médico-économique du remplacement valvulaire pulmonaire non chirurgical dans le traitement des lésions de la voie d'éjection droite »

Durée d'inscription proposée : 5 ans.

Population cible

Tous les patients ayant une voie d'éjection pulmonaire prothétique sont susceptibles de bénéficier, à terme, de l'implantation d'une valve MELODY. Les données 2009 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) concernant la reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit avec des matériaux prothétiques indiquent la répartition suivante :

Libellé de l'acte	Nombre d'actes en 2009 selon le PMSI
DBLA001 → Pose d'un tube valvé ou non entre un ventricule et l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	116
DBMA004 → Reconstruction de la voie aortique par transfert de la voie pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	92
DFMA011 → Réparation d'une atrésie de l'artère pulmonaire avec fermeture d'une communication interventriculaire avec prothèse (tube valvé ou non), par thoracotomie avec CEC	24
DBKA012 → Remplacement de la valve pulmonaire par allogreffe ou bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	67
DASA001 → Fermeture d'une communication interventriculaire avec pose d'un conduit extracardiaque, par thoracotomie avec CEC	15
DBKA007 → Remplacement de la valve pulmonaire par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	64
DZMA010 → Réparation d'une malposition des gros vaisseaux avec communication interventriculaire, par pose de conduit extracardiaque ou mobilisation de l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	26
DZMA002 → Réparation anatomique de la discordance atrioventriculaire et de la transposition ou malposition des gros vaisseaux avec communication interventriculaire et sténose pulmonaire à l'étage ventriculaire et atrial, par thoracotomie avec CEC	5
DZMA009 → Réparation du tronc artériel commun [truncus arteriosus], par thoracotomie avec CEC	22
DGMA002 → Correction d'une interruption de l'aorte thoracique horizontale sans prothèse, avec réparation du tronc artériel commun [truncus arteriosus], par thoracotomie avec CEC	1

En 2009, cela représentait un total de 432 actes. Ce chiffre est à moduler car tous ces patients ne sont pas automatiquement éligibles à l'implantation d'une valve MELODY et l'acte DBLA001 concerne à la fois des primo-implantations et des reprises chirurgicales.

Au total, les experts évaluent le nombre de patients éligibles à l'implantation d'une valve MELODY par voie veineuse transcutanée entre 75 et 150 par an pendant la période d'inscription.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude	P. Lurz, L. Coats, S. Khambadkone <i>et al.</i> Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. Circulation 2008; 117:1964-1972.
Type de l'étude	Prospective non comparative Multicentrique (3 centres) mais 1 opérateur
Date et durée de l'étude	Entre septembre 2000 et février 2007
Objectif de l'étude	Décrire les résultats obtenus à court et moyen terme suite à l'implantation de la valve MELODY. Evaluation de l'impact de cette technologie innovante et de la courbe d'apprentissage sur les résultats cliniques.
METHODE	
Critères d'inclusion	Critères cliniques Pression systolique du ventricule droit > 2/3 de la pression systémique en présence de symptômes, ou Pression systolique du ventricule droit > 3/4 de la pression systémique en l'absence de symptômes, et/ou régurgitation pulmonaire modérée à sévère en présence de l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - symptômes - dysfonction sévère du ventricule droit - dilatation sévère du ventricule droit - capacité d'effort limitée (pic de consommation d'oxygène < 65% de la prédiction de la normalité) Critères morphologiques 14 x 14 mm < Dimensions de la voie d'éjection du ventricule droit < 22 x 22 mm
Cadre et lieu de l'étude	3 centres : <ul style="list-style-type: none"> - Hôpital Necker Enfants Malades (Paris, France) ; - Great Ormond Street Hospital for Children (Londres, Royaume-Uni) ; - The Harley Street Clinic (Londres, Royaume-Uni).
Produits étudiés	Valve pulmonaire MELODY (1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération)
Critère de jugement principal	Pas de critère de jugement principal identifié
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Succès de la procédure [succès de pose] ; - Survie / mortalité ; - Performances hémodynamiques ; - Courbe d'apprentissage ; - Complications per et post-procédurales.
Taille de l'échantillon	Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. 163 patients consécutifs inclus.
Méthode de randomisation	Non applicable.
Méthode d'analyse des résultats	Pour les comparaisons des variables continues pré-procédurales vs post-procédurales : utilisation du test t apparié. Courbes de survie obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et comparaisons de la 1 ^{ère} et de la 2 ^{ème} cohorte grâce au test du log-rank.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	155 patients implantés (21 patients avec la valve de 1 ^{ère} génération et 134 avec la valve de 2 ^{ème} génération) Pour la courbe d'apprentissage, 2 cohortes considérées : <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} cohorte : 50 premiers patients, - 2^{ème} cohorte : 105 patients suivants. Aucun perdu de vue pour les critères de décès et de reprise (chirurgicale par voie vasculaire).

Durée du suivi	De 0 à 83,7 mois (suivi moyen de 28,4 mois). Suivi prévu à 1 mois (n=143), 6 mois (n=109), 12 mois (n=104), 36 mois (n=32) et 70 mois (n=3).
Caractéristiques des patients	
	Caractéristiques
	n (%)
	Age 21,2 ans [7-71]
	Sexe (% sexe masculin) 58%
	Diagnostic initial
	Tétralogie de Fallot et variantes 94 (60,6%)
	Ventricule droit à double issue 9 (5,8%)
	Transposition des gros vaisseaux, Sténose pulmonaire 14 (9%)
	Procédure de Ross 12 (7,7%)
	Truncus arteriosus 17 (11%)
	Autres 9 (5,8%)
	Nombre de chirurgies à cœur ouvert préalablement subies 1,8 ± 0,9
	Nombre total d'opérations préalablement subies 2,5 ± 1,1
	Type de voie d'éjection ventriculaire droite
	Allogreffe 126 (81,3%)
	Conduit prothétique valvé (Hancock) 11 (7,1%)
	Conduit natif 5 (3,2%)
	Autres 13 (8,4%)
	Type de lésion
	Sténose 63 (40,7%)
	Régurgitation 47 (30,3%)
	Sténose et régurgitation combinées 45 (29%)
	Statut NYHA
	I 17 (11%)
	II 82 (52,9%)
	III 45 (29%)
	IV 11 (7,1%)
	Voie d'abord
	Fémoral 148
	Jugulaire 7
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Non applicable

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Succès de la procédure [ie succès de pose] 150/155 (97%) → 5 complications majeures ayant conduit à une conversion chirurgicale.																																								
	Survie / mortalité 4 décès (1 infection pulmonaire, 1 œdème pulmonaire, 2 arythmies) avec un taux de survie de 96,6% à 83 mois.																																								
	Performances hémodynamiques <i>Fonctions cardiaques (mesurées pendant la cathétérisation)</i>																																								
	<table><tr><th></th><th>Avant</th><th>Après</th><th>p</th></tr><tr><td>unité pour le gradient et les pressions : mmHg</td><td colspan="3">n=151</td></tr><tr><td>Pression systolique du VD*</td><td>63 ± 18</td><td>45 ± 13</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Pression post-diastolique du VD*</td><td>12 ± 4</td><td>10 ± 5</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Pression systolique de l'AP**</td><td>27 ± 11</td><td>29 ± 12</td><td>NS</td></tr><tr><td>Pression diastolique de l'AP**</td><td>10 ± 4</td><td>14 ± 9</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Gradient VD-AP</td><td>37 ± 20</td><td>17 ± 10</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Pression systolique de l'aorte</td><td>94 ± 15</td><td>101 ± 6</td><td><0,001</td></tr><tr><td>Pression diastolique de l'aorte</td><td>54 ± 10</td><td>58 ± 10</td><td><0,001</td></tr><tr><td>% pression VD / pression systémique</td><td>69 ± 19</td><td>45 ± 14</td><td><0,001</td></tr></table>		Avant	Après	p	unité pour le gradient et les pressions : mmHg	n=151			Pression systolique du VD*	63 ± 18	45 ± 13	<0,001	Pression post-diastolique du VD*	12 ± 4	10 ± 5	<0,001	Pression systolique de l'AP**	27 ± 11	29 ± 12	NS	Pression diastolique de l'AP**	10 ± 4	14 ± 9	<0,001	Gradient VD-AP	37 ± 20	17 ± 10	<0,001	Pression systolique de l'aorte	94 ± 15	101 ± 6	<0,001	Pression diastolique de l'aorte	54 ± 10	58 ± 10	<0,001	% pression VD / pression systémique	69 ± 19	45 ± 14	<0,001
		Avant	Après	p																																					
	unité pour le gradient et les pressions : mmHg	n=151																																							
	Pression systolique du VD*	63 ± 18	45 ± 13	<0,001																																					
	Pression post-diastolique du VD*	12 ± 4	10 ± 5	<0,001																																					
	Pression systolique de l'AP**	27 ± 11	29 ± 12	NS																																					
	Pression diastolique de l'AP**	10 ± 4	14 ± 9	<0,001																																					
Gradient VD-AP	37 ± 20	17 ± 10	<0,001																																						
Pression systolique de l'aorte	94 ± 15	101 ± 6	<0,001																																						
Pression diastolique de l'aorte	54 ± 10	58 ± 10	<0,001																																						
% pression VD / pression systémique	69 ± 19	45 ± 14	<0,001																																						
*VD : ventricule droit, **AP : artère pulmonaire pre PPVI : pré-procédural																																									
Incidence des complications procédurales 1° cohorte : 3/50 (6%) 2° cohorte : 3/105 (2,9%)																																									
Complications per-procédurales 7 complications majeures dont 5 ayant mené à une conversion chirurgicale : <ul style="list-style-type: none">- 2 délogements de la valve ;- 3 ruptures d'allogreffe ;- 1 compression de l'artère coronaire gauche suite au déploiement de la valve- 1 obstruction de l'artère pulmonaire droite. Autres complications constatées : <ul style="list-style-type: none">- 2 saignements mineurs au niveau distal de l'artère pulmonaire ;- 1 rupture partielle de l'allogreffe menant à une fuite du produit de contraste ;- 2 régurgitations tricuspides modérées dues au ballonnet de dilatation.																																									
Complications post-procédurales <i>Ré-interventions par voie vasculaire :</i> 22 (19 « valve-in-valve » et 3 dilatations par ballonnet) dont : <ul style="list-style-type: none">- 9 fractures de stent ;- 7 obstructions ;- 4 resténoses ;- 2 gradients résiduels.																																									
<i>Ré-interventions chirurgicales :</i> 23 patients explantés pour les raisons suivantes :																																									
<ul style="list-style-type: none">- Etude non comparative.- Etude réalisée par un seul opérateur.- Absence de critère de jugement principal identifié.- Impossibilité de différencier les résultats des patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération.- Absence de donnée à long-terme et peu de données disponibles à moyen terme.- Analyses non prévues au protocole.- Implantation de la valve MELODY dans un conduit natif ou dans une valve MELODY préalablement implantée → ne correspond ni aux indications du marquage CE ni aux indications revendiquées.- Nécessité d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire associé ?- Dans la notice d'utilisation la voie d'abord fémorale est la seule décrite.																																									

Etude	United States Study: Trois versions de cette étude sont mises à disposition : <ol style="list-style-type: none"> 1- Des résultats intermédiaires portant sur 34 patients ont fait l'objet d'une publication : E.M. Zahn, W.E. Hellenbrand, J.E. Lock, <i>et al.</i> Implantation of the Melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit. JACC 2009; 54:1722-9. 2- Le rapport d'étude portant sur une cohorte de 99 patients. Ce rapport a permis l'obtention de l'agrément FDA 3- Les derniers résultats publiés portant sur une cohorte de 136 patients : D.B. McElhinney, W.E. Hellenbrand, E.M. Zahn, <i>et al.</i> Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US Melody valve trial. Circulation 2010 [<i>accepted, in press</i>] Seuls ces résultats ont été pris en compte dans l'analyse.
Type de l'étude	Prospective, multicentrique, non comparative
Date et durée de l'étude	Etude initiée en septembre 2006 Implantations effectuées entre janvier 2007 et août 2009, aménagement successif du nombre de patients avec 3 phases d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - entre janvier et septembre 2007 → 30 patients sur 3 centres - décision d'étendre l'inclusion en décembre 2007 pour atteindre 70 patients implantés (5 centres) - décision d'étendre l'inclusion en juin 2008 pour atteindre 150 patients implantés (5 centres)
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité, la réussite et l'efficacité à court et moyen terme de l'implantation d'une valve MELODY par voie vasculaire chez des patients ayant une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite et les indications cliniques de cette intervention.
METHODE	
Critères d'inclusion	<u>Chez tous les patients (phase 1, 2 et 3) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 5 ans - Poids \geq 30 kg - Diamètre du conduit de la voie d'éjection ventriculaire droite à l'implantation initiale \geq 16 mm - Mise en évidence par échocardiographie d'un dysfonctionnement du conduit (sténose et/ou régurgitation) - Classification NYHA : <ul style="list-style-type: none"> o Sujet de classe II, III, IV avec un gradient de la voie d'éjection ventriculaire droite \geq 35 mmHg ou une régurgitation pulmonaire modérée (3+) ou sévère (4+) ; o Sujet de classe I avec un gradient de la voie d'éjection ventriculaire droite \geq 40 mmHg ou une régurgitation pulmonaire sévère (4+) avec mise en évidence échographique de la dilatation ou d'un dysfonctionnement du ventricule droit <u>Patients issus de la phase 2 :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant une contre-indication à l'IRM - Intervention concomitante : pose d'un stent préalable à la pose de MELODY (pre-stenting) <u>Patients issus de la phase 3 :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant une valve biologique (<i>ie</i> sans conduit prothétique) dans la voie d'éjection ventriculaire droite dont le diamètre interne est compris entre 18 et 20 mm.
Cadre et lieu de l'étude	5 centres aux Etats-Unis : <ul style="list-style-type: none"> - Children's Hospital Boston ; - Miami Children's Hospital ; - Children's Hospital of New York ; - Nationwide Children's Hospital (Columbus) ; - Seattle Children's Hospital.
Produits étudiés	Valve pulmonaire MELODY de 2 ^{nde} génération
Critère de jugement principal	Pas de critère de jugement principal identifié

Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Survie / mortalité ; - Performances hémodynamiques ; - Statut NYHA ; - Test à l'effort ; - Courbe d'apprentissage ; - Complications per et post-procédurales. 																																																																								
Taille de l'échantillon	Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. 136 patients																																																																								
Méthode de randomisation	Non applicable																																																																								
Méthode d'analyse des résultats	Pour les comparaisons des variables continues pré-procédurales vs post-procédurales : utilisation du test des rangs signés de Wilcoxon et analyse multivariée selon Hochberg. Courbes de survie et de fréquence des événements indésirables obtenues par la méthode de Kaplan-Meier.																																																																								
RESULTATS																																																																									
Nombre de sujets analysés	124 patients																																																																								
Durée du suivi	6, 12 et 24 mois																																																																								
Caractéristiques des patients	<table> <tr> <th>Caractéristiques</th><th>n (%)</th></tr> <tr> <td>Age (médian)</td><td>19 ans [7-53]</td></tr> <tr> <td>Sexe (% sexe masculin)</td><td>64%</td></tr> <tr> <td>Diagnostic initial</td><td></td></tr> <tr> <td> Tétralogie de Fallot</td><td>65 (48%)</td></tr> <tr> <td> Transposition des gros vaisseaux</td><td>15 (11%)</td></tr> <tr> <td> Truncus arteriosus</td><td>14 (10%)</td></tr> <tr> <td> Procédure de Ross</td><td>28 (21%)</td></tr> <tr> <td> Autres</td><td>13 (9%)</td></tr> <tr> <td>Nombre de conduits préalablement implantés</td><td></td></tr> <tr> <td> Médiane</td><td>1 [1-5]</td></tr> <tr> <td> > 1</td><td>65 (48%)</td></tr> <tr> <td>Type de voie d'éjection ventriculaire droite</td><td></td></tr> <tr> <td> Allogreffe</td><td>103 (76%)</td></tr> <tr> <td> Conduit biologique valvé ou valve biologique</td><td>26 (19%)</td></tr> <tr> <td> Conduit synthétique</td><td>7 (5%)</td></tr> <tr> <td>Diamètre médian du conduit ou de la valve préalablement implanté (en mm)</td><td>21 [16-28]</td></tr> <tr> <td>Type de lésion</td><td></td></tr> <tr> <td> Sténose</td><td>36 (26%)</td></tr> <tr> <td> Régurgitation</td><td>70 (52%)</td></tr> <tr> <td> Sténose et régurgitation combinées</td><td>30 (22%)</td></tr> <tr> <td>Statut NYHA</td><td></td></tr> <tr> <td> I</td><td>22 (16%)</td></tr> <tr> <td> II</td><td>91 (67%)</td></tr> <tr> <td> III</td><td>22 (16%)</td></tr> <tr> <td> IV</td><td>1 (1%)</td></tr> <tr> <td>Stent préalablement implanté dans le conduit</td><td></td></tr> <tr> <td> Aucun</td><td>100 (74%)</td></tr> <tr> <td> Un stent</td><td>23 (17%)</td></tr> <tr> <td> Plusieurs stents</td><td>12 (9%)</td></tr> <tr> <td> Non rapporté</td><td>1 (1%)</td></tr> <tr> <td>Durée de la procédure</td><td>174 min ± 67</td></tr> <tr> <td>Voie d'abord</td><td></td></tr> <tr> <td> Fémorale</td><td>120</td></tr> <tr> <td> Jugulaire</td><td>3</td></tr> <tr> <td> Sous-clavière</td><td>1</td></tr> </table>	Caractéristiques	n (%)	Age (médian)	19 ans [7-53]	Sexe (% sexe masculin)	64%	Diagnostic initial		Tétralogie de Fallot	65 (48%)	Transposition des gros vaisseaux	15 (11%)	Truncus arteriosus	14 (10%)	Procédure de Ross	28 (21%)	Autres	13 (9%)	Nombre de conduits préalablement implantés		Médiane	1 [1-5]	> 1	65 (48%)	Type de voie d'éjection ventriculaire droite		Allogreffe	103 (76%)	Conduit biologique valvé ou valve biologique	26 (19%)	Conduit synthétique	7 (5%)	Diamètre médian du conduit ou de la valve préalablement implanté (en mm)	21 [16-28]	Type de lésion		Sténose	36 (26%)	Régurgitation	70 (52%)	Sténose et régurgitation combinées	30 (22%)	Statut NYHA		I	22 (16%)	II	91 (67%)	III	22 (16%)	IV	1 (1%)	Stent préalablement implanté dans le conduit		Aucun	100 (74%)	Un stent	23 (17%)	Plusieurs stents	12 (9%)	Non rapporté	1 (1%)	Durée de la procédure	174 min ± 67	Voie d'abord		Fémorale	120	Jugulaire	3	Sous-clavière	1
Caractéristiques	n (%)																																																																								
Age (médian)	19 ans [7-53]																																																																								
Sexe (% sexe masculin)	64%																																																																								
Diagnostic initial																																																																									
Tétralogie de Fallot	65 (48%)																																																																								
Transposition des gros vaisseaux	15 (11%)																																																																								
Truncus arteriosus	14 (10%)																																																																								
Procédure de Ross	28 (21%)																																																																								
Autres	13 (9%)																																																																								
Nombre de conduits préalablement implantés																																																																									
Médiane	1 [1-5]																																																																								
> 1	65 (48%)																																																																								
Type de voie d'éjection ventriculaire droite																																																																									
Allogreffe	103 (76%)																																																																								
Conduit biologique valvé ou valve biologique	26 (19%)																																																																								
Conduit synthétique	7 (5%)																																																																								
Diamètre médian du conduit ou de la valve préalablement implanté (en mm)	21 [16-28]																																																																								
Type de lésion																																																																									
Sténose	36 (26%)																																																																								
Régurgitation	70 (52%)																																																																								
Sténose et régurgitation combinées	30 (22%)																																																																								
Statut NYHA																																																																									
I	22 (16%)																																																																								
II	91 (67%)																																																																								
III	22 (16%)																																																																								
IV	1 (1%)																																																																								
Stent préalablement implanté dans le conduit																																																																									
Aucun	100 (74%)																																																																								
Un stent	23 (17%)																																																																								
Plusieurs stents	12 (9%)																																																																								
Non rapporté	1 (1%)																																																																								
Durée de la procédure	174 min ± 67																																																																								
Voie d'abord																																																																									
Fémorale	120																																																																								
Jugulaire	3																																																																								
Sous-clavière	1																																																																								

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	Non applicable																																																	
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Implantation de la valve chez 124/136 patients compte tenu : <ul style="list-style-type: none">- du risque de compression des coronaires chez 6 patients ;- de l'obstruction insuffisante de la voie d'éjection ventriculaire droite chez 3 patients ;- de l'anatomie inadéquate du conduit (Ø interne > 20 mm) chez 2 patients ;- d'une pose de stent concomitante chez 1 patient issu de la phase d'inclusion n°1. Parmi ces 12 patients, 5 ont été convertis immédiatement vers la chirurgie, 2 patients ont eu une chirurgie programmée, 1 patient a bénéficié de l'implantation d'un stent et 4 patients ont été pris en charge médicalement.																																																	
	Survie / mortalité 1 décès																																																	
	Performances hémodynamiques <i>Fonctions cardiaques (mesurées pendant la cathétérisation)</i>																																																	
	<table><tr><td></td><td colspan="3">Indication : régurgitation n=65</td><td colspan="3">Indication : sténose ou régurgitation + sténose n=59</td></tr><tr><td>unité des pressions et gradients : mmHg</td><td>Avant</td><td>Après</td><td>p</td><td>Avant</td><td>Après</td><td>p</td></tr><tr><td>Pression systolique du VD*</td><td>61,6 ± 20,6</td><td>47,2 ± 15</td><td>0,001</td><td>69,4 ± 12,9</td><td>44,7 ± 10,9</td><td>0,001</td></tr><tr><td>Pression systolique de l'AP**</td><td>34,8 ± 14,6</td><td>34,9 ± 13,1</td><td>0,94</td><td>30,1 ± 16,8</td><td>31,5 ± 11,1</td><td>NS</td></tr><tr><td>Gradient VD*-AP**</td><td>28,1 ± 15,7</td><td>12,7 ± 7,4</td><td>0,001</td><td>43,7 ± 11,4</td><td>14,4 ± 5,7</td><td>0,001</td></tr><tr><td>Pression systolique de l'aorte</td><td>93,8 ± 13,5</td><td>112,5 ± 20,9</td><td>0,001</td><td>89,7 ± 12,7</td><td>104,8 ± 17,2</td><td>0,001</td></tr><tr><td>Ratio pression VD* / pression aortique (pas d'unité)</td><td>0,65 ± 0,19</td><td>0,42 ± 0,12</td><td>0,001</td><td>0,78 ± 0,15</td><td>0,43 ± 0,12</td><td>0,001</td></tr></table>		Indication : régurgitation n=65			Indication : sténose ou régurgitation + sténose n=59			unité des pressions et gradients : mmHg	Avant	Après	p	Avant	Après	p	Pression systolique du VD*	61,6 ± 20,6	47,2 ± 15	0,001	69,4 ± 12,9	44,7 ± 10,9	0,001	Pression systolique de l'AP**	34,8 ± 14,6	34,9 ± 13,1	0,94	30,1 ± 16,8	31,5 ± 11,1	NS	Gradient VD*-AP**	28,1 ± 15,7	12,7 ± 7,4	0,001	43,7 ± 11,4	14,4 ± 5,7	0,001	Pression systolique de l'aorte	93,8 ± 13,5	112,5 ± 20,9	0,001	89,7 ± 12,7	104,8 ± 17,2	0,001	Ratio pression VD* / pression aortique (pas d'unité)	0,65 ± 0,19	0,42 ± 0,12	0,001	0,78 ± 0,15	0,43 ± 0,12	0,001
		Indication : régurgitation n=65			Indication : sténose ou régurgitation + sténose n=59																																													
	unité des pressions et gradients : mmHg	Avant	Après	p	Avant	Après	p																																											
	Pression systolique du VD*	61,6 ± 20,6	47,2 ± 15	0,001	69,4 ± 12,9	44,7 ± 10,9	0,001																																											
	Pression systolique de l'AP**	34,8 ± 14,6	34,9 ± 13,1	0,94	30,1 ± 16,8	31,5 ± 11,1	NS																																											
	Gradient VD*-AP**	28,1 ± 15,7	12,7 ± 7,4	0,001	43,7 ± 11,4	14,4 ± 5,7	0,001																																											
	Pression systolique de l'aorte	93,8 ± 13,5	112,5 ± 20,9	0,001	89,7 ± 12,7	104,8 ± 17,2	0,001																																											
Ratio pression VD* / pression aortique (pas d'unité)	0,65 ± 0,19	0,42 ± 0,12	0,001	0,78 ± 0,15	0,43 ± 0,12	0,001																																												
* VD : ventricule droit																																																		
** AP : artère pulmonaire																																																		
<i>Gradient moyen de la voie d'éjection ventriculaire droite (données échographiques)</i>																																																		
<table><tr><td>Avant la procédure</td><td>A 6 mois</td><td>p</td></tr><tr><td colspan="3">n=98</td></tr><tr><td>33,4 ± 15,0 mmHg</td><td>20,0 ± 8,6 mmHg</td><td>0,001</td></tr></table>	Avant la procédure	A 6 mois	p	n=98			33,4 ± 15,0 mmHg	20,0 ± 8,6 mmHg	0,001																																									
Avant la procédure	A 6 mois	p																																																
n=98																																																		
33,4 ± 15,0 mmHg	20,0 ± 8,6 mmHg	0,001																																																
<i>Pression systolique du ventricule droit (données échographiques)</i>																																																		
<table><tr><td>Avant la procédure</td><td>A 6 mois</td><td>p</td></tr><tr><td colspan="3">n=98</td></tr><tr><td>73,5 ± 17,9 mmHg</td><td>55 ± 14,6 mmHg</td><td>0,001</td></tr></table>	Avant la procédure	A 6 mois	p	n=98			73,5 ± 17,9 mmHg	55 ± 14,6 mmHg	0,001																																									
Avant la procédure	A 6 mois	p																																																
n=98																																																		
73,5 ± 17,9 mmHg	55 ± 14,6 mmHg	0,001																																																

	<div>Classification NYHA</div> <table><tr><th></th><th>Avant l'implantation (n=124)</th><th>A 6 mois (n=94)</th><th>A 1 an (n=62)</th><th>A 2 ans (n=24)</th></tr><tr><td>I</td><td>19</td><td>71</td><td>47</td><td>18</td></tr><tr><td>II</td><td>86</td><td>23</td><td>15</td><td>6</td></tr><tr><td>III</td><td>18</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>IV</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> <div>Capacité à l'effort – Pic de consommation d'oxygène</div> <table><tr><th>Avant la procédure</th><th>A 6 mois</th><th>p</th></tr><tr><td colspan="3">n=93</td></tr><tr><td>23,9 ± 8,6 mL/kg/min</td><td>24,5 ± 7,8 mL/kg/min</td><td>NS</td></tr></table> <div>Courbe d'apprentissage</div> <div>Aucune influence de la courbe d'apprentissage n'a été observée.</div>		Avant l'implantation (n=124)	A 6 mois (n=94)	A 1 an (n=62)	A 2 ans (n=24)	I	19	71	47	18	II	86	23	15	6	III	18	0	0	0	IV	1	0	0	0	Avant la procédure	A 6 mois	p	n=93			23,9 ± 8,6 mL/kg/min	24,5 ± 7,8 mL/kg/min	NS
	Avant l'implantation (n=124)	A 6 mois (n=94)	A 1 an (n=62)	A 2 ans (n=24)																															
I	19	71	47	18																															
II	86	23	15	6																															
III	18	0	0	0																															
IV	1	0	0	0																															
Avant la procédure	A 6 mois	p																																	
n=93																																			
23,9 ± 8,6 mL/kg/min	24,5 ± 7,8 mL/kg/min	NS																																	
Complications	<div>Complications liées à la procédure :</div> <ul style="list-style-type: none">- 1 rupture du conduit (conversion vers la chirurgie en urgence) ;- 1 dissection de l'artère coronaire pendant l'angiographie coronaire menant à un arrêt cardiaque (décès du patient à J20) ;- 2 cas de perforation d'une branche de l'artère pulmonaire ;- 1 thrombose de la veine fémorale ;- 1 hypercapnie ;- 1 tachycardie complexe. <div>Complications post-procédurales :</div> <ul style="list-style-type: none">- 25 fractures de stent dont 9 ayant conduit à la pose d'une seconde valve MELODY (« valve-in-valve »)- 10 ré-interventions par voie vasculaire, dont :<ul style="list-style-type: none">o 9 poses d'une seconde valve MELODY (« valve-in-valve ») ;o 1 dilatation de la valve par ballonnet- 1 explantation avec changement de conduit																																		
Remarques	<ul style="list-style-type: none">- Etude non comparative.- Plusieurs recrutements successifs avec des critères d'éligibilité différents.- Absence de critère de jugement principal identifié.- Absence de données à long-terme.- Nombre de procédures réalisées par centre non décrit. Quid de la courbe d'apprentissage ?- Caractéristiques des patients : 1 patient manquant.- Nécessité d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire associé ?- Présence d'un stent dans le conduit dans ≈ 25% des cas → ne correspond ni aux indications du marquage CE ni aux indications revendiquées.- Implantation de la valve MELODY dans une valve biologique ou dans une valve MELODY préalablement implantée → ne correspond ni aux indications du marquage CE ni aux indications revendiquées.- Gestion des données manquantes, qualité de suivi des patients discutable (effectifs différents en fonction du critère de jugement étudié) ;- Dans la notice d'utilisation la voie d'abord fémorale est la seule décrite.																																		

Etude	J. Nordmeyer, S. Khambadkone, L. Coats et al. Risk stratification, systemic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. Circulation 2007; 115:1392-1397.
Type de l'étude	Rétrospective, multicentrique, non comparative
Date et durée de l'étude	Entre septembre 2000 et mai 2006
Objectif de l'étude	Déterminer les facteurs de risque de fracture de stent des valves pulmonaires MELODY implantées
METHODE	
Critères d'inclusion	Non décrits
Cadre et lieu de l'étude	3 centres : <ul style="list-style-type: none"> - Hôpital Necker Enfants Malades (Paris, France) ; - Great Ormond Street Hospital for Children (Londres, Royaume-Uni) ; - The Harley Street Clinic (Londres, Royaume-Uni).
Produits étudiés	Valve pulmonaire MELODY (1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération)
Critère de jugement principal	Pas de critère de jugement principal identifié
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Détermination des facteurs de risque en tenant compte des variables suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - caractéristiques morphologiques de la voie d'éjection ventriculaire droite ; - stent pré-existant ; - localisation sous-sternale de la valve ; - ré-intervention par dilatation au ballonnet avec une pression importante pour traiter la resténose ; - rétraction de la valve lors de la dilatation du ballonnet (\emptyset valve lorsque le ballon est gonflé > diamètre de la valve lorsque le ballon est dégonflé) ; - calcification de la voie d'éjection ventriculaire droite ; - compression/asymétrie de la valve ; - gradient de la voie d'éjection ventriculaire droite ≥ 30 mmHg.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires : non applicable 123 patients consécutifs
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Pour les comparaisons des variables continues : utilisation du test t de Student apparié ou non. Courbes de survie obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et comparaisons des groupes grâce au test du log-rank. Stratification des facteurs de risque selon la régression de Cox.

RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	123 patients			
Durée du suivi	Suivi moyen de 13 mois ± 1			
Caractéristiques des patients	Caractéristiques		n (%)	
	Age		17,9 ± 1,0 ans	
	Sexe (% sexe masculin)		56,1%	
	Diagnostic initial			
	Atrésie pulmonaire avec une défaillance septale du ventricule		37	
	Tétralogie de Fallot		34	
	Transposition des gros vaisseaux, sténose pulmonaire, défaillance septale du ventricule		14	
	Truncus arteriosus		13	
	Procédure de Ross		9	
	Autres		16	
	Type de voie d'éjection ventriculaire droite			
	Allogreffe		101	
	Conduit biologique valvé		11	
	Conduit natif		5	
	Autres		6	
Gradient moyen de la voie d'éjection ventriculaire droite avant				
≥ 30 mmHg		73		
< 30 mmHg		50		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Non applicable			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Trois patients ont été perdus de vue.			
	Fractures de stent observées chez 26/123 patients (21,1%). Dix sept fractures étaient de type I (1 maille ou plus sans perte de l'intégrité du stent), 8 étaient de type II (1 maille ou plus avec perte de l'intégrité du stent) et 1 était de type III (embolisation du stent et/ou séparation des segments). Le pourcentage de patients indemnes de fracture de stent était de 85,1% à 1 an (n=72), 74,5% à 2 ans (32 patients) et de 69,2% à 3 ans (n=14). Les patients ayant une fracture de stent ont nécessité une ré-intervention par voie vasculaire plus rapidement sans augmentation du nombre d'explantation :			
		Avec fracture de stent	Sans fracture de stent	p
	Pourcentage de patients indemnes de ré-intervention	51%	94,2%	0,002
Pourcentage de patients indemnes d'explantation	93,8%	81,8%	NS	

	Identification des facteurs de risque favorisant la fracture de stent (chez 97 des 123 patients) :		
		□	p
	Caractéristiques morphologiques de la voie d'éjection ventriculaire droite	1,8	0,04
	Présence de calcification	-0,7	0,02
	Rétraction de la valve lors de la dilatation du ballonnet	1,4	0,03
	Stent pré-existant dans la voie d'éjection ventriculaire droite	-0,3	NS
	Localisation sous-sternale de la valve	0,6	NS
	Dilatation par ballonnet post-opératoire avec une pression importante pour traiter la resténose	-0,1	NS
	Rapport des diamètres antéro-postérieur et latéral du stent au niveau proximal	3,7	NS
	Rapport des diamètres antéro-postérieur et latéral du stent au niveau médian	0,01	NS
	Rapport des diamètres antéro-postérieur et latéral du stent au niveau distal	-2,2	NS
	Gradient de la voie d'éjection ventriculaire droite ≥ 30 mmHg	0,02	NS
Remarques	<ul style="list-style-type: none"> - Evolution technologique de la valve (1^{ère} vs 2^{ème} génération) : influence sur le nombre de fractures de stent ? - Suivi des patients (40%) non réalisé dans le centre prévu. - Gestion des perdus de vue et des données manquantes ? - Rétraction de la valve lors du déploiement du ballonnet : évaluation qualitative et non quantitative (risque de biais) - Certains des patients inclus appartiennent à la cohorte de Lurz. - Implantation de la valve MELODY dans un conduit natif → ne correspond ni aux indications du marquage CE ni aux indications revendiquées. - Nécessité d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire associé ? 		

Etude	M. Vezmar, R. Chaturvedi, K.J. Lee et al. Percutaneous pulmonary valve implantation in the young. JACC 2010; 3:439-48.
Type de l'étude	Rétrospective, monocentrique, non comparative
Date et durée de l'étude	Entre octobre 2005 et décembre 2008
Objectif de l'étude	Décrire les résultats à court et moyen terme obtenus suite à l'implantation de la valve MELODY chez des enfants ayant un ventricule droit dilaté.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non inclusion	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pression systolique du ventricule droit > 2/3 de la pression systémique en présence de symptômes - Pression systolique du ventricule droit > 3/4 de la pression systémique en l'absence de symptômes - Insuffisance pulmonaire modérée à sévère accompagnée d'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Symptômes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dysfonction sévère du ventricule droit ▪ Dilatation sévère du ventricule droit ▪ Capacité d'effort limitée (pic de consommation d'oxygène < 65% de la prédiction de la normalité) ▪ Arythmie o Critères morphologiques <ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 x 14 mm < Dimensions de la voie d'éjection du ventricule droit < 22 x 22 mm ▪ Poids ≥ 20 kg <p>Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age < 5 ans ou poids < 20 kg - Grossesse - Infection - Risque de compression coronaire - Occlusion des veines centrales
Cadre et lieu de l'étude	1 centre : Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
Produits étudiés	Valve pulmonaire MELODY (2 ^{ème} génération)
Critère de jugement principal	Pas de critère de jugement principal identifié
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Succès de la procédure ; - Survie / mortalité ; - Performances hémodynamiques ; - Test à l'effort ; - Complications per et post-procédurales.
Taille de l'échantillon	28 patients
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	<p>Pour les comparaisons des variables continues pré-procédurales vs post-procédurales : utilisation du test t apparié.</p> <p>Courbes de survie obtenues par la méthode de Kaplan-Meier.</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	28 patients
Durée du suivi	Suivi médian de 27,6 mois [0-37]

Caractéristiques des patients	Caractéristiques		n (%)	
	Age		14,9 ans ± 2,6	
	Sexe (n sexe masculin)		16	
	Diagnostic initial			
	Atrésie pulmonaire	}	9	
	Tétralogie de Fallot		7	
	Tronc artériel persistant	}	5	
	Ventricule droit à double issue avec transposition des gros vaisseaux et sténose pulmonaire		2	
	Insuffisance aortique	}	2	
	Transposition des gros vaisseaux et sténose pulmonaire		2	
	Atrésie aortique	1		
	Nombre de chirurgies subies préalablement		2,25 ± 0,5	
	Nombre d'interventions subies préalablement		1,5 ± 0,4	
	Type de voie d'éjection ventriculaire droite			
	Allogreffe		7	
	Conduit prothétique valvé ou valve biologique (Hancock)		10	
	Autres		11	
	Type de lésion			
	Sténose		9	
	Régurgitation		2	
Sténose et régurgitation combinées		17		
Durée de la procédure (en min)		150 [65-309]		
Voie d'abord				
Fémorale		23		
Jugulaire		5		
Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	Non applicable			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Succès de la procédure			
	100%, valve posée avec succès chez les 28 patients.			
	Survie / mortalité			
	Aucun décès recensé sur la période de suivi.			
	Performances hémodynamiques			
	Fonctions cardiaques (mesurées pendant la cathétérisation)			
		Avant	Après	p
	unité pour le gradient et les pressions : mmHg n=28			
	Pression systolique du VD*	61 ± 16	41 ± 11	<0,001
	Pression diastolique du VD*	11 ± 5	10 ± 4	0,04
	Pression systolique de l'AP**	26 ± 8	30 ± 9	0,02
	Pression diastolique de l'AP**	11 ± 4	15 ± 5	0,003
	Gradient VD*-AP**	36 ± 15	12 ± 7	<0,001
	Pression systolique de l'aorte	86 ± 10	94 ± 11	0,001
	Pression diastolique de l'aorte	56 ± 7	61 ± 8	0,001
	% pression VD* / pression aortique (sans unité)	70 ± 16	44 ± 11	<0,001
	* VD : ventricule droit			
	** AP : artère pulmonaire			
	Gradient moyen de la voie d'éjection ventriculaire droite (données échographiques) – en mmHg			

	<table><tr><th>Avant</th><th>Après</th><th>1 mois</th><th>3 mois</th><th>6mois</th><th>1 an</th><th>2 ans</th><th>3 ans</th><th>p</th></tr><tr><td>67 ± 23</td><td>41 ± 16</td><td>36 ± 11</td><td>34 ± 11</td><td>32 ± 12</td><td>32 ± 11</td><td>36 ± 16</td><td>31 ± 5</td><td><0,001</td></tr><tr><td>n=28</td><td>n=24</td><td>n=24</td><td>n=21</td><td>n=21</td><td>n=16</td><td>n=13</td><td>n=3</td><td></td></tr></table> <p>Pression systolique du ventricule droit (données échographiques) – en mmHg</p> <table><tr><th>Avant</th><th>Après</th><th>1 mois</th><th>3 mois</th><th>6mois</th><th>1 an</th><th>2 ans</th><th>3 ans</th><th>p</th></tr><tr><td>78 ± 22</td><td>58 ± 17</td><td>56 ± 8</td><td>58 ± 19</td><td>54 ± 14</td><td>53 ± 12</td><td>56 ± 13</td><td>54 ± 11</td><td><0,001</td></tr><tr><td>n=28</td><td>n=24</td><td>n=24</td><td>n=21</td><td>n=21</td><td>n=16</td><td>n=13</td><td>n=3</td><td></td></tr></table> <p>Capacité à l'effort – Pic de consommation d'oxygène (mL/kg/min)</p> <table><tr><th>Avant</th><th>Après</th><th>p</th></tr><tr><td>24 ± 5</td><td>28 ± 4</td><td><0,0001</td></tr><tr><td>n=24</td><td>n=14</td><td></td></tr></table> <p>Probabilité de non ré-intervention / non ré-opération</p> <table><tr><th></th><th>Non ré-intervention</th><th>Non ré-opération</th></tr><tr><td>12 mois (n=20)</td><td>91%</td><td>91%</td></tr><tr><td>24 mois (n=15)</td><td>80%</td><td>83%</td></tr><tr><td>36 mois (n=7)</td><td>80%</td><td>83%</td></tr></table>	Avant	Après	1 mois	3 mois	6mois	1 an	2 ans	3 ans	p	67 ± 23	41 ± 16	36 ± 11	34 ± 11	32 ± 12	32 ± 11	36 ± 16	31 ± 5	<0,001	n=28	n=24	n=24	n=21	n=21	n=16	n=13	n=3		Avant	Après	1 mois	3 mois	6mois	1 an	2 ans	3 ans	p	78 ± 22	58 ± 17	56 ± 8	58 ± 19	54 ± 14	53 ± 12	56 ± 13	54 ± 11	<0,001	n=28	n=24	n=24	n=21	n=21	n=16	n=13	n=3		Avant	Après	p	24 ± 5	28 ± 4	<0,0001	n=24	n=14			Non ré-intervention	Non ré-opération	12 mois (n=20)	91%	91%	24 mois (n=15)	80%	83%	36 mois (n=7)	80%	83%
Avant	Après	1 mois	3 mois	6mois	1 an	2 ans	3 ans	p																																																																				
67 ± 23	41 ± 16	36 ± 11	34 ± 11	32 ± 12	32 ± 11	36 ± 16	31 ± 5	<0,001																																																																				
n=28	n=24	n=24	n=21	n=21	n=16	n=13	n=3																																																																					
Avant	Après	1 mois	3 mois	6mois	1 an	2 ans	3 ans	p																																																																				
78 ± 22	58 ± 17	56 ± 8	58 ± 19	54 ± 14	53 ± 12	56 ± 13	54 ± 11	<0,001																																																																				
n=28	n=24	n=24	n=21	n=21	n=16	n=13	n=3																																																																					
Avant	Après	p																																																																										
24 ± 5	28 ± 4	<0,0001																																																																										
n=24	n=14																																																																											
	Non ré-intervention	Non ré-opération																																																																										
12 mois (n=20)	91%	91%																																																																										
24 mois (n=15)	80%	83%																																																																										
36 mois (n=7)	80%	83%																																																																										
Complications	<p>Complications per-procédurales :</p> <ul style="list-style-type: none">- 1 rupture du ballonnet durant la pré-dilatation du conduit- 1 rupture du conduit (sans conversion vers la chirurgie) <p>Complications post-procédurales :</p> <p>Réinterventions par voie vasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none">- 5 dilatations au ballonnet <p>Ré-opérations / explantations :</p> <ul style="list-style-type: none">- 1 réparation chirurgicale (valve implantée dans un conduit préalablement stenté ; stent et valve fracturés + sténose récurrente + embolisation)- 1 explantation (obstruction des artères pulmonaires → artérioplastie pulmonaire bilatérale avec changement concomitant du conduit) <p>Fractures de stent</p> <ul style="list-style-type: none">- 5 cas (11%)																																																																											
Remarques	<ul style="list-style-type: none">- Etude non comparative.- Etude rétrospective.- Absence de données à long-terme.- Aucune référence à la courbe d'apprentissage.- Qualité de suivi des patients discutable (effectifs différents en fonction du critère de jugement étudié).- Nécessité d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire associé ?- Dans la notice d'utilisation la voie d'abord fémorale est la seule décrite.- Implantation de la valve MELODY dans une valve biologique → ne correspond ni aux indications du marquage CE ni aux indications revendiquées.																																																																											