



Le déficit fonctionnel permanent des personnes opérées d'une ou plusieurs valvulopathies cardiaques secondaires à une exposition au benfluorex

Collège d'experts benfluorex – Novembre 2023

Selon la nomenclature Dintilhac des préjudices résultant des atteintes à la personne, le poste «déficit fonctionnel permanent» (D.F.P.) indemnise le préjudice découlant d'une incapacité constatée médicalement, établissant que le dommage subi a une incidence sur les fonctions corporelles de la victime. Il s'agit de réparer les atteintes des fonctions physiologiques de la victime (telles que la réduction du potentiel physique, psychosensoriel ou intellectuel), qui demeurent au-delà de la consolidation.

L'évaluation du taux de DFP par le Collège d'experts Benfluorex (1) prend en compte notamment la limitation alléguée pour des efforts patents ou ordinaires, la classification de l'insuffisance cardiaque de la *New York Heart Association* (NYHA), la réduction de la qualité de vie globale, la dysfonction myocardique, les anomalies du test d'effort, les contraintes thérapeutiques, les troubles du rythme induits par les anomalies valvulaires, symptomatiques ou asymptomatiques, et les altérations constatées en échocardiographie.

De ce point de vue, le barème du Concours médical apparaît globalement cohérent.

Il est toutefois indispensable d'aller plus loin dans la prise en compte des contraintes, limitations fonctionnelles et complications possibles, pour préciser et compléter les items propres aux maladies valvulaires opérées.

Notion de contrainte thérapeutique

Il en est ainsi de la notion de **contrainte thérapeutique** qui n'est pas seulement en rapport avec le nombre de médicaments administrés mais surtout avec leurs effets secondaires. Les anti-vitamines K (AVK) sont les seuls anticoagulants indiqués chez les porteurs de prothèse valvulaire mécanique. En termes de gêne dans la vie quotidienne, d'après des enquêtes menées auprès des patients eux-mêmes (2,3), et en termes de conséquences potentielles (4,5), les AVK constituent la première contrainte thérapeutique, supérieure à l'ensemble des autres thérapies, pour de multiples raisons. Les prothèses valvulaires biologiques, qui n'imposent pas de traitement anticoagulant, permettent une meilleure

qualité de vie mais exposent à une dégénérescence structurelle, nécessitant un nouveau remplacement valvulaire après 10 à 15 ans de suivi.

Les contraintes des AVK sont multiples ; ils nécessitent une prise quotidienne rigoureuse à heure fixe, sans aucun manque, une surveillance mensuelle a minima de l'activité par prélèvement sanguin (INR cibles) dans le but d'en adapter si besoin la dose, une attention particulière à l'alimentation (il existe des interférences avec de nombreux aliments à haute teneur en Vitamine K tels les choux verts, brocolis, épinards, laitue, foie de porc...) et interdisent d'autres prises médicamenteuses qui majorent le risque de saignement (aspirine, anti-inflammatoires, corticoïdes, antifongiques, certains antibiotiques..). Les nouvelles associations médicamenteuses nécessitent donc une surveillance accrue de l'INR.

La contrepartie de l'efficacité antithrombotique de ce traitement est le risque hémorragique. Pour mémoire, les anticoagulants sont estimés responsables en France de 17000 hospitalisations et de 5000 décès chaque année (4). Plus concrètement, le taux d'hémorragies majeures, cérébrales et digestives, est estimé entre 1 et 3 % par an. Le taux d'hémorragies dites mineures (épistaxis, hématomes, gingivorragies...) est de l'ordre de 6 à 10 % par an. Le tout est une source d'angoisse et de désagréments quotidiens (6). Sur la durée totale de vie, le taux d'accident hémorragique sérieux en cas de prothèse mécanique aortique a été calculé à 41 % pour un patient de 60 ans (7).

Les déséquilibres du traitement par AVK sont un souci constant en raison de l'index thérapeutique étroit. Ils majorent de façon importante les risques hémorragiques en cas de dose excessive (surdosage) et les risques thromboemboliques en cas de dose insuffisante (sous dosage), que ces déséquilibres soient spontanés, ou secondaires à une erreur humaine ou encore prévisibles à l'occasion d'une intervention chirurgicale. Cette dernière rend nécessaire en général un relais par anticoagulants injectables, incommodes et à risque d'accidents majeurs. C'est souvent à l'occasion de l'interruption puis de la reprise des AVK que surviennent les complications hémorragiques et/ou thromboemboliques dont les conséquences peuvent être majeures (embolies périphérique et/ou cérébrale, réintervention pour thrombose de prothèse).

A cela s'ajoutent encore les difficultés ou limitations induites par les AVK dans la pratique de certains gestes médicaux (injections intramusculaires, infiltrations), d'activités professionnelles à risque (boucher, cuisinier, maréchal-ferrant, etc..) et/ou d'activités potentiellement traumatisantes (sport, bricolage, cuisine etc..).

Le traitement par anticoagulants doit donc être pris spécifiquement en compte lors de l'établissement du DFP, chez les porteurs de prothèse valvulaire mécanique. Les prothèses mitrales, étant plus à risque de thrombose, celles-ci nécessitent une anticoagulation à dose élevée, donc davantage à risque de complications hémorragiques. (5,8,9). La fibrillation auriculaire, complication fréquente des valvulopathies, nécessite également la prise d'anticoagulant soit de type anticoagulant oral direct (AOD) en cas de valve native ou de prothèse biologique, soit de type anti-vitamine K en cas de remplacement valvulaire par prothèse mécanique.

Par ailleurs, il est indispensable de tenir compte des éléments suivants :

- La mise en place d'une *double prothèse*, ou d'une *annuloplastie tricuspide* associée, témoins d'une maladie plus sévère qui augmente automatiquement les risques ; de même l'existence d'une autre valvulopathie médicamenteuse associée, non opérée, susceptible de s'aggraver.
- *Une fuite tricuspide non corrigée* au cours d'une chirurgie du cœur gauche susceptible d'évoluer pour son propre compte et d'induire des troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire et l'apparition d'une dysfonction du ventricule droit (œdèmes, fatigue, atteinte hépatique, rénale....)
- *Une hypertension pulmonaire persistante* après chirurgie valvulaire.
- *Une incongruence ou discordance (« mismatch ») patient-prothèse* (prothèse trop petite pour la surface corporelle du patient) étant donné la prévalence du surpoids parmi les personnes exposées aux anorexigènes.
- *Une récupération incomplète de la capacité fonctionnelle*, à l'origine de symptômes au quotidien mis en évidence par une échographie d'effort, une épreuve d'effort cardio-métabolique ou mieux un cathétérisme cardiaque droit à l'effort, rarement pratiqués en routine et non sans risque pour le dernier examen cité (10,11).
- *L'implantation d'un pace-maker* parfois nécessaire après annuloplastie tricuspide, ou remplacement valvulaire aortique, chirurgical ou par voie percutanée (TAVI) nécessite un suivi particulier, et peut entraver par elle-même la capacité fonctionnelle d'adaptation aux efforts, mais également une dysfonction ventriculaire gauche, une endocardite, une fuite tricuspide...etc.
- *Chez les femmes en âge de procréer, les anticoagulants* peuvent s'accompagner de saignements menstruels abondants à l'origine d'anémie pouvant justifier le recours à des transfusions répétées. Les AVK sont de plus à risque tératogène limitant l'accès libre à la procréation en cas de désir de grossesse. Pour ces raisons, des stratégies différentes sont parfois proposées, comme la réparation de la valve

mitrale (rarement possible dans les valvulopathies médicamenteuses) ou le remplacement par bioprothèse, qui permettent d'éviter l'anticoagulation, mais exposeront le plus souvent à la réintervention..

Mortalité opératoire et complications

Mortalité opératoire

Elle est de 1 à 3% dans les cas simples (valve aortique isolée), 5 à 10% dans les cas plus complexes ou chez les patients fragiles ou âgés (12-14). La spécificité des valvulopathies médicamenteuses est leur caractère restrictif, le plus souvent inaccessible à une plastie (chirurgie de réparation) pour les valves mitrales; le remplacement de la valve est donc nécessaire, avec ses complications inhérentes.

Les résultats du remplacement mitral en comparaison avec la plastie mitrale sont moins bons (réduction de la fonction ventriculaire gauche et complications des prothèses) entraînant une perte d'espérance de vie en quantité et en qualité par rapport à la chirurgie réparatrice.

Complications des valvulopathies opérées

- *Persistance ou aggravation d'une dysfonction myocardique*, génératrice d'insuffisance cardiaque; au stade de l'insuffisance cardiaque chronique, outre ses symptômes propres (dyspnée, fatigue), la nécessité d'un traitement diurétique visant à lutter contre la congestion est une réelle contrainte thérapeutique qui altère la qualité de vie.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque par altération de la fonction ventriculaire gauche fait appel à l'association de tout ou partie de 4 familles de médicaments (IEC/ARA II/Sacubitril, anti-aldostérone, bêtabloquants et gliflozines). D'une situation critique et instable, l'évolution peut se faire grâce à cette association vers le retour à un état stable mais fragile, au prix d'une tension artérielle basse, d'une surveillance quotidienne des œdèmes et du poids et d'un contrôle fréquent de la fonction rénale et d'autres paramètres sanguins, qui permettent d'ajuster la titration optimale. A ce stade il y a deux cas de figure : soit l'état fonctionnel est meilleur au prix de contraintes thérapeutiques majeures, cas le plus fréquent, soit la situation continue de se dégrader, nécessitant des hospitalisations répétées, permettant des améliorations transitoires mais sur une pente d'aggravation pouvant conduire au décès en l'absence de possibilité de greffe et/ou d'assistance cardiaque.

- *Thromboses prothétiques et/ou embolies artérielles* (2 % par an) avec risque d'AVC ischémiques de 1 % par an, surtout en cas de prothèse mécanique (Fig 1)

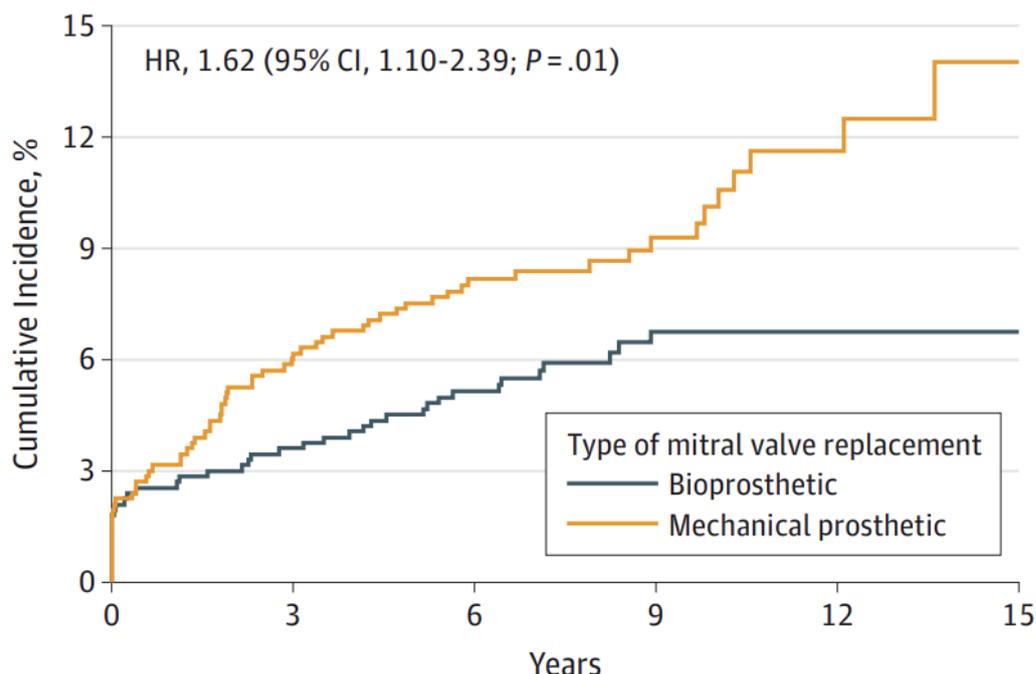


Figure 1 : Incidence cumulée de l'AVC chez des patients de 50 à 69 ans après remplacement valvulaire mitral (8)

-*Réinterventions* : Elles sont secondaires à des complications liées aux prothèses, qu'elles soient mécaniques ou biologiques : thromboses, fuite paraprothétique, anémie hémolytique, endocardite ; pour les bioprothèses la réintervention, chirurgicale ou par voie percutanée, est habituelle après 12 à 15 ans en moyenne en raison d'une dégénérescence sténosante et/ou fuyante par calcifications, déchirures... (Fig 2)

Même si les techniques percutanées (TAVI ou *transcatheter aortic valve implantation pour la valve aortique*; TMVI pour la valve mitrale ou TTVI pour la valve tricuspide) parfois indiquées dans les dégénérescences de bioprothèse (valve-in-valve) ou sur valve native, sont considérées comme moins traumatisantes que la chirurgie redox qui nécessite une nouvelle sternotomie, toutes ces réinterventions sont grevées de risques fonctionnels et vitaux et d'un préjudice d'anxiété comparables voire supérieurs à ceux de la première intervention.

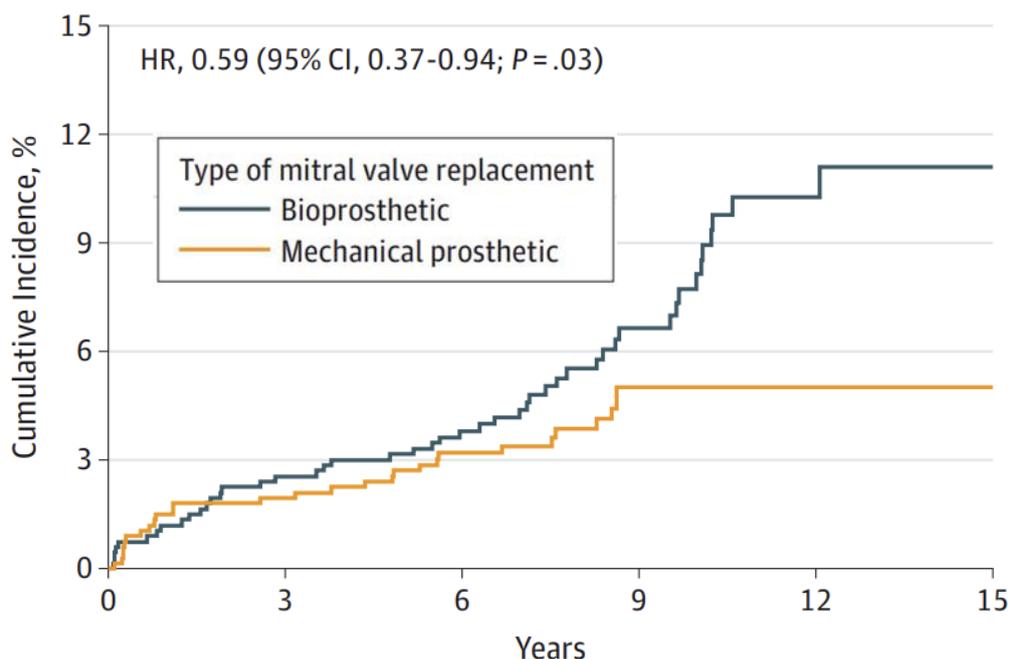


Figure 2 : Incidence cumulée des réinterventions chez des patients de 50 à 69 ans après remplacement valvulaire mitral (8)

- *Infections de prothèses* (endocardites bactériennes, 0,5 à 1 %/an), redoutables (mortalité pouvant atteindre 25%). Une antibioprophylaxie est justifiée pour prévenir cette complication en cas de geste ou soins dentaire ; toutes les situations de sepsis doivent être traitées par une antibiothérapie rapide et appropriée chez les personnes porteuses de prothèses cardiaques

- *Fuites péri prothétiques par désinsertion partielle* (1 -2%) à l'origine d'insuffisance cardiaque ou d'anémie hémolytique (voir infra).

- *Hémolyse* en général mineure mais qui peut dans certains cas de fuite périprothétique entraîner une anémie chronique par destruction mécanique des globules rouges et nécessiter des transfusions itératives dont on connaît les complications à long terme.

- *Troubles du rythme auriculaires*, fréquents ; *troubles de la conduction* nécessitant la pose d'un pacemaker, *utilisation d'anti arythmiques*.

- *Bruits des valves*, parfois audibles par le patient voire par son entourage et gênants dans la vie quotidienne et spécifiquement lors du sommeil (2).

- *Effets secondaires du traitement anticoagulant*, obligatoire pour les prothèses mécaniques ou en cas de troubles du rythme atrial associé, développés précédemment (fig3).

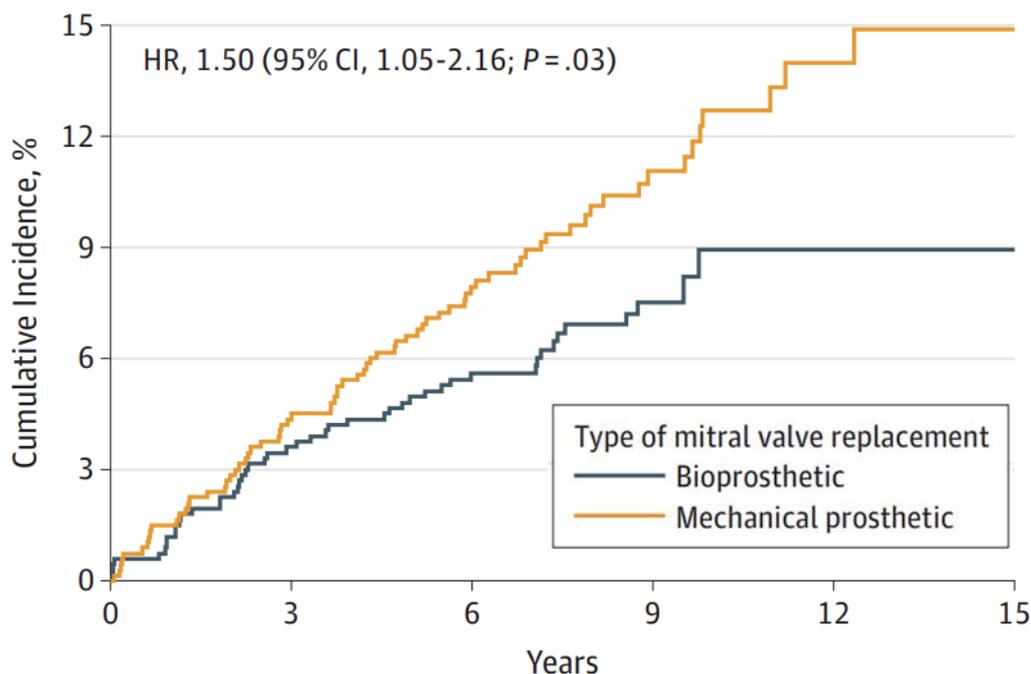


Figure 3 : Incidence cumulée d'évènements hémorragiques chez des patients de 50 à 69 ans après remplacement valvulaire mitral (8)

Ainsi, chez un patient opéré à 60 ans d'un remplacement valvulaire aortique par prothèse mécanique ou biologique, l'espérance de vie moyenne sans complication notable liée à l'anticoagulation ou au risque de ré-intervention (« événement ») est estimée à 10 ans (7).

L'espérance de vie

Selon l'Insee, entre 2001 et 2011, période d'intervention de la majorité de nos patients, l'espérance de vie moyenne à 60 ans toutes personnes confondues, est de 22 ans chez l'homme, et de 27 ans chez la femme. Chez les patients opérés d'une valvulopathie, l'espérance de vie varie selon le type de prothèse (mécanique ou biologique), la localisation aortique ou mitrale, un double remplacement valvulaire ou une annuloplastie tricuspide associée. Les courbes de survie (figures 4 et 5) rendent compte du devenir (toutes causes de mortalité confondues) de 3433 patients opérés de 1997 à 2007 à New York pour remplacement valvulaire mitral (Fig 4), puis celui de 6554 patients opérés à Ottawa entre 1969 et 2004 selon le type de prothèse et le site d'implantation (Fig 5)

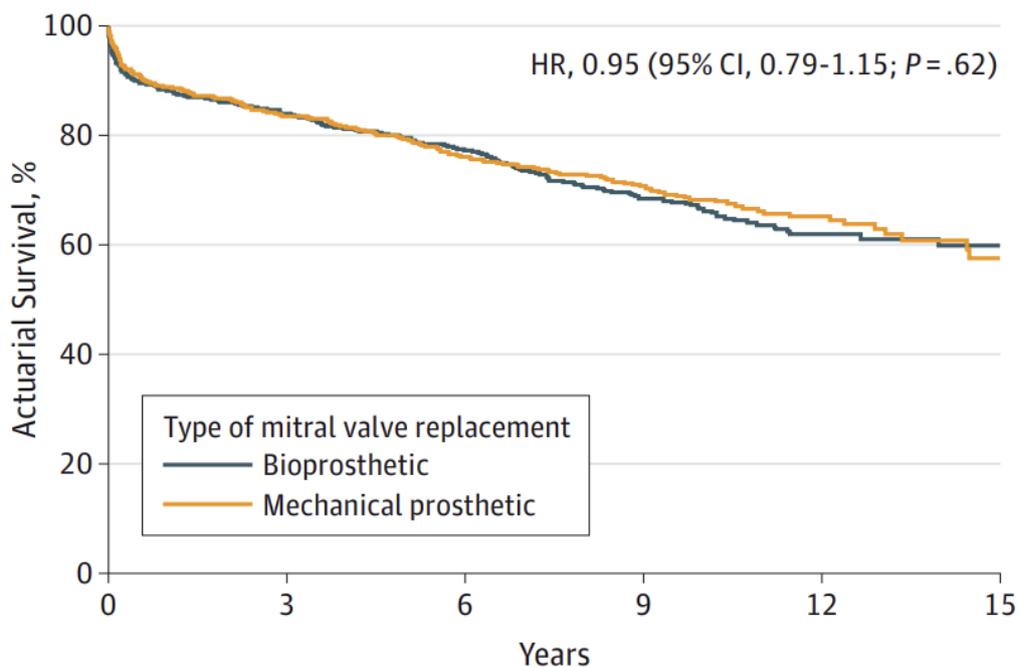


Figure 4 : Survie globale des patients âgés de 50 à 69 ans après remplacement valvulaire mitral. (8)

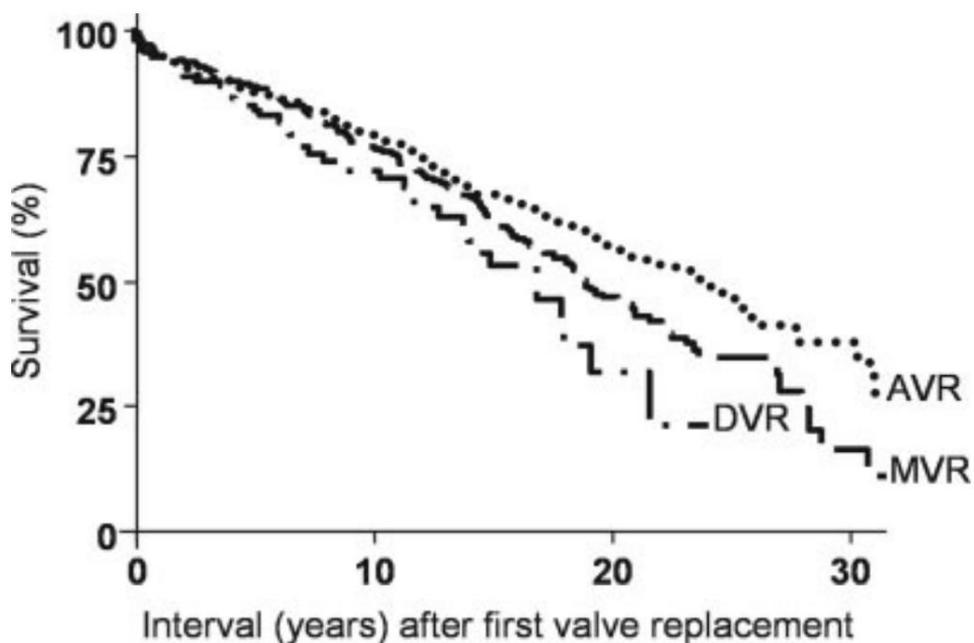


Figure 5 : Survie après remplacement valvulaire aortique (AVR), remplacement valvulaire mitral (MVR), ou double remplacement valvulaire (DRV) ans une cohorte de 567 patients adultes âgés de moins de 60 ans, après premier remplacement valvulaire. La survie après DRV est moindre qu'après MVR ou AVR, et la survie après MVR est moindre qu'après AVR. (15)

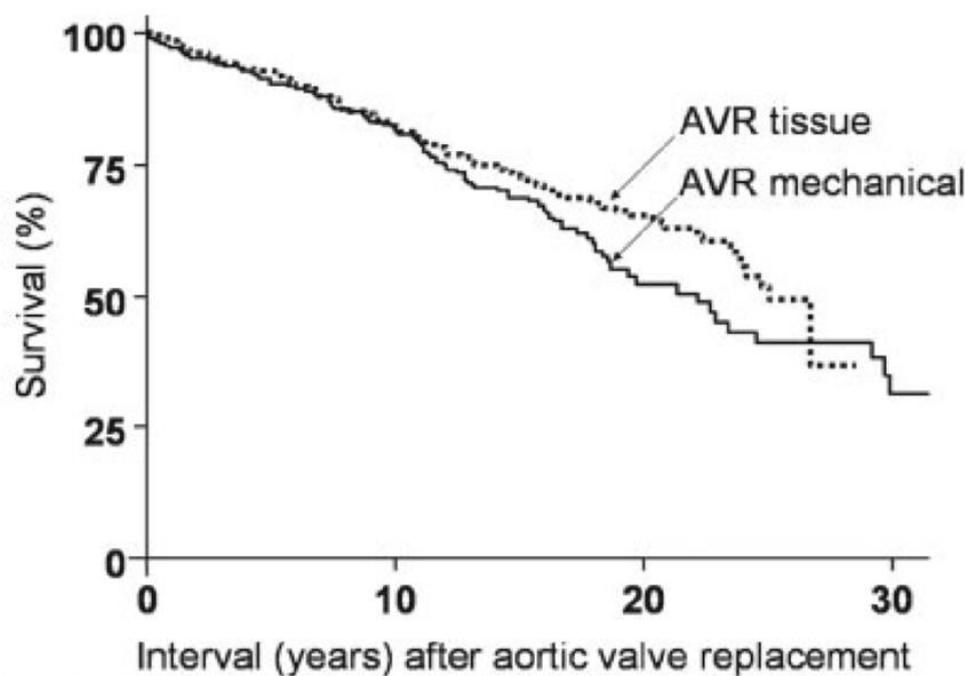


Figure 6 : Survie en années après remplacement valvulaire aortique par bioprothèse (AVR tissue) et prothèse mécanique (AVR mechanical) (15)

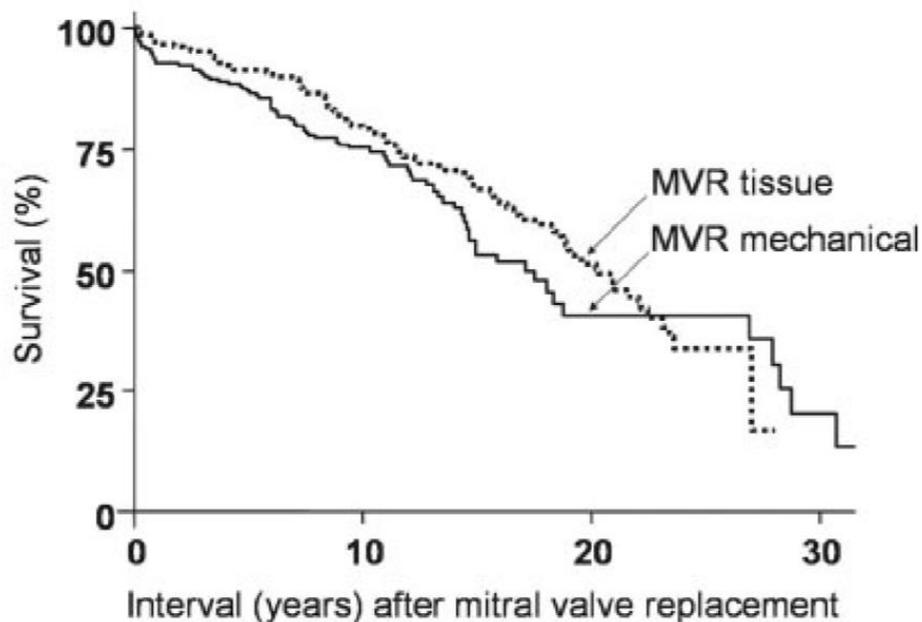


Figure 7 : Survie en années après remplacement valvulaire mitral par bioprothèse (MVR tissue) et prothèse mécanique (MVR mechanical) (15)

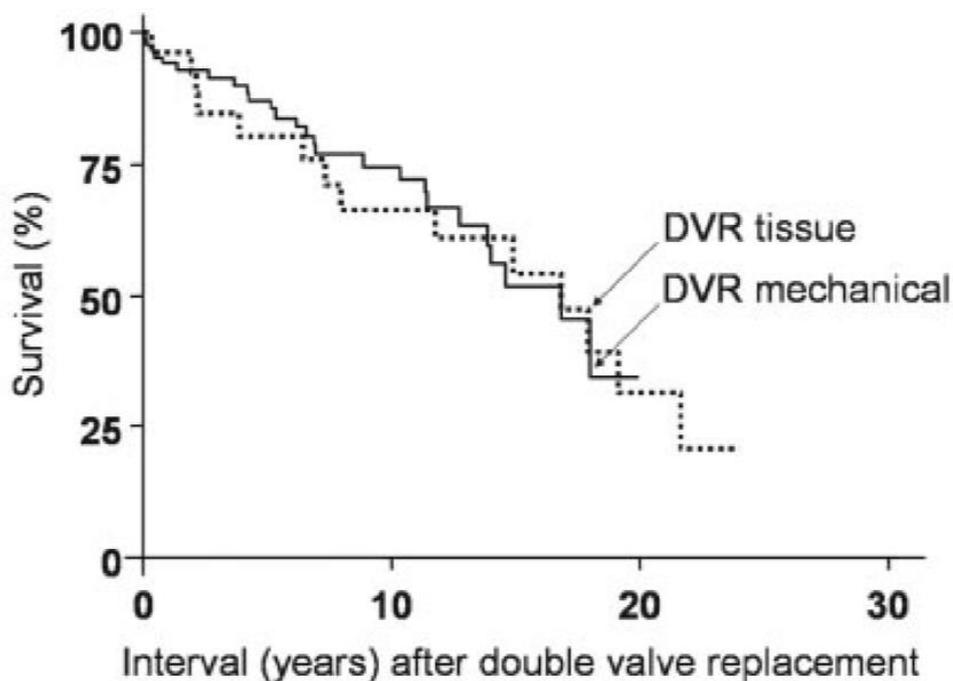


Figure 8 : Survie en années après double remplacement valvulaire par bioprothèse (DVR tissue) et prothèse mécanique (DVR mechanical) (15)

En résumé

La baisse de l'espérance de vie semble plus importante en cas de prothèse valvulaire mitrale qu'en cas de prothèse aortique, et davantage encore en cas de double prothèse (8,9,15).

Elle est liée au type de prothèse biologique ou mécanique, mais aussi à l'acte opératoire lui-même, notamment en ce qui concerne le remplacement valvulaire mitral (8), à certaines conséquences non ou peu réversibles lorsque l'intervention est réalisée trop tardivement, et enfin aux comorbidités. Celles-ci sont fréquentes chez les patients exposés au benfluorex (diabète, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, obésité...).

En comparant la survie des trois populations de patients opérés pour remplacement valvulaire aortique, mitral, ou un double remplacement, il semble raisonnable de considérer que la médiane de survie des patients adultes de moins de 60 ans toutes causes confondues (figures 6,7, 8) est proche de 22 ans après remplacement valvulaire aortique, 18 ans après remplacement mitral, et 14 ans après double remplacement valvulaire.

Cependant, on doit être prudent pour les comparaisons de courbes de survie INSEE françaises avec celles de cohortes de patients opérés par remplacement valvulaire à des époques différentes et dans des pays différents, et sur un recrutement de pathologies valvulaires variées (16).

En revanche, en comparant les taux de mortalité par âge de l'année considérée dans plusieurs pays (Colombie Britannique, Royaume Uni, Etats-Unis), van Geldorp a montré que l'espérance de vie à tout âge est inférieure pour les porteurs de prothèse valvulaire aortique mécanique ou biologique isolée par comparaison avec celle de leur population générale. Par exemple, pour un patient de 50 ans, la perte d'espérance de vie pourrait ainsi être estimée à environ 10 ans, cette différence s'atténuant avec l'âge (Figure 9).

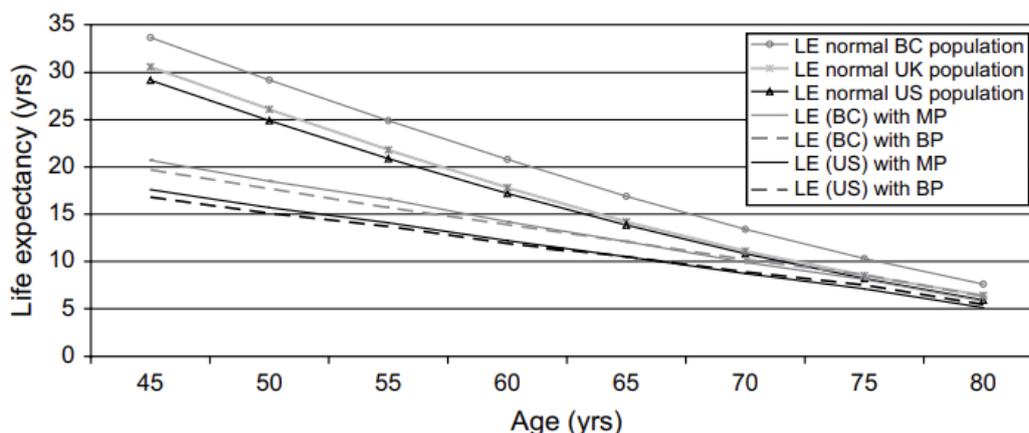


Figure 9 : Espérance de vie (LE) dans la population générale chez des hommes à différents âges en Colombie Britannique (BC), en Angleterre (UK) ou aux USA (US), comparée à l'espérance de vie de patients après remplacement valvulaire aortique par une prothèse mécanique (MP) ou biologique (BP). L'influence du système de santé ou du mode de vie est sensible, posant la question de la transposabilité de ces observations à une population française.(7)

Un autre travail, suédois, met en évidence l'existence d'une surmortalité chaque année par référence à la population générale dans les suites d'un remplacement valvulaire aortique isolé, tout en soulignant les limites de ses méthodes statistiques (17).

Il est nécessaire d'insister sur le fait que ces données ne sont que partiellement transposables à nos patients porteurs de valvulopathies médicamenteuses (étiologie associant des spécificités chirurgicales, comorbidités...).

Evaluation médico-légale

Le collège d'experts tient compte de l'ensemble des données constitutives du DFP retenues par les juridictions, y compris un préjudice d'anxiété avant consolidation au titre des souffrances endurées et après consolidation dans le DFP si un trouble avéré subsiste. Plus précisément,

l'évaluation médico-légale du DFP des patients opérés intègre l'ensemble des spécificités propres aux valvulopathies et leur retentissement sur l'état cardiaque. Cela les a conduits à retenir habituellement un DFP plancher de 25%, quelle que soit la prothèse implantée, qu'elle soit biologique ou mécanique.

La valeur-plancher de 25 % est donc retenue pour tout patient porteur d'une prothèse aortique en ces termes : « Remplacement valvulaire : mise en place d'une prothèse valvulaire aortique sans signes de dysfonction myocardique, ni contrainte thérapeutique ni surveillance cardiologique rapprochée ».

La valeur-plancher de 30 % est retenue pour tout patient porteur d'une prothèse mitrale en ces termes : « Remplacement valvulaire : mise en place d'une prothèse valvulaire mitrale sans signes de dysfonction myocardique, ni contrainte thérapeutique ».

Une fourchette de 30-35 % est retenue en cas de remplacement valvulaire aortique ou mitral « et limitation fonctionnelle alléguée pour des efforts ordinaires (2 étages) (classe fonctionnelle II), confirmée par une épreuve d'effort ou l'existence de signes de dysfonction myocardique. Contre-indication des efforts physiquement contraignants et contrainte thérapeutique ».

Une fourchette de 40-45 % est retenue en cas de double remplacement valvulaire aortique et mitral « et limitation fonctionnelle alléguée pour des efforts ordinaires (2 étages) (classe fonctionnelle II), confirmée par une épreuve d'effort ou l'existence de signes de dysfonction myocardique. Contre-indication des efforts physiquement contraignants et contrainte thérapeutique ».

Une valeur additionnelle de 5% est retenue chez le porteur de pacemaker, et en cas de fibrillation atriale permanente.

Un DFP à 20% est retenu en cas de « plastie mitrale ou tricuspide isolée sans limitation fonctionnelle ni dysfonction myocardique ou contrainte thérapeutique ». Cependant une plastie est rarement réalisée en présence des lésions valvulaires et sous-valvulaires restrictives induites par le Benfluorex et ses résultats inconstants dans ces conditions exposent potentiellement à la nécessité d'une réintervention pour mise en place d'une prothèse.

Une valeur additionnelle du DFP est retenue après ré-intervention chirurgicale ou par voie percutanée sur valve native ou en traitement d'une complication de bioprothèse.

Dans l'insuffisance cardiaque avancée, un DFP à 60% est retenu lorsqu'une situation précaire stable et durable sous traitement maximal de l'insuffisance cardiaque a été obtenue. Un DFT grade 4 est retenu en remplacement du DFP lorsque les hospitalisations répétées font constater une situation aggravative non consolidée avec un risque élevé de décès.

Limites

Le problème des patients, plus nombreux, dont l'atteinte moins sévère voire souvent mineure n'a pas nécessité de chirurgie cardiaque, n'est pas abordé dans ce texte. Il en est de même du préjudice moral qui pourrait être pris en compte au titre du sentiment d'injustice ressenti par les victimes, mais qui sort du cadre de la mission, limitée à l'appréciation du déficit fonctionnel.

Conclusion

Depuis plus de 10 ans, le travail collectif au sein du collège Benfluorex de l'ONIAM a permis de mieux comprendre ces pathologies valvulaires émergentes, méconnues, et de participer à la correction d'un scandale sanitaire d'une ampleur longtemps insoupçonnée.

Ces complications iatrogènes ont fait apparaître des problèmes juridiques inédits, qui ont nécessité d'adapter les barèmes indicatifs d'indemnisation connus, en raison de leurs spécificités propres. Les populations touchées présentent souvent des états antérieurs complexes, leur étude montre combien l'hypermédecinisation des uns et des autres, associée à l'hyper-collaboration des médecins et des juristes, est gage d'une très utile et juste recherche de vérité.

Malgré les services considérables rendus aux patients par la chirurgie cardiaque, le remplacement valvulaire n'est pas une guérison, mais un traitement substitutif imparfait qui constitue une rupture profonde dans la vie du patient. La victime ayant développé des lésions valvulaires sévères secondaires au benfluorex ne revient pas à son état antérieur tant physique que psychologique. Elle présente en outre un certain degré de « fragilité » lié aux comorbidités associées (diabète, obésité, bronchopathie post-tabagique) et parfois à des difficultés socio-économiques, lesquels facteurs assombrissent le pronostic à moyen et

long terme. Cette fragilité induite, comparativement à une population du même âge, diminue l'espérance et la qualité de vie même après «consolidation» et amène le patient le plus souvent en aggravation. Ce retentissement dans la vie quotidienne s'accompagne fréquemment, quelle que soit la sévérité de la maladie, d'un préjudice d'anxiété qui ne peut être négligé.

Ces éléments dépassent le déficit fonctionnel permanent tel qu'il est habituellement utilisé dans le processus juridique d'indemnisation.

L'analyse dans la durée par le même collègue d'un grand nombre de cas a permis d'appréhender cette problématique (18). Les échanges, sur ces thèmes et sur bien d'autres, méritent d'être poursuivis, repris, approfondis.

De manière générale, le travail réalisé au sein du collège, tant sur le plan de l'analyse de l'imputabilité que sur celui des conséquences des atteintes constatées susceptibles d'être retenues au titre du déficit fonctionnel permanent, peut constituer un exemple utile pour tous les intervenants dans l'évaluation des préjudices corporels notamment lors d'accidents sériels.

Références

- 1- Collège d'experts benfluorex. Expertise des pathologies liées au benfluorex : bilan à mi-parcours du Collège d'experts chargé de se prononcer sur les responsabilités. Arch Mal Cœur Vaiss Prat 2015 ; 2015 : 23-29.
- 2- Oterhals K, Fridlund B, Nordrehaug JE, Haaverstad R, Norekval TM. Adapting to living with a mechanical aortic heart valve: a phenomenographic study. J Adv Nurs 2013; 69:208898.
- 3- Anyanwu A. Surgical aortic valve replacement: biologic valves are better even in the young. American College of Cardiology 2015/03/03; accessible à www.acc.org/latestincardiology.
- 4- Boudali L. Les anticoagulants : bénéfices cliniques et risques iatrogéniques. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2013/11/27 ; accessible à www.ansm.sante.fr
- 5- Carnicelli A, Anticoagulation for Valvular Heart Disease. American College of Cardiology; 2015; 05:18. accessible à www.acc.org/latestincardiology.
- 6- Palareti G, Leafi N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Lancet 1996; 348: 423-28.
- 7- van Geldorp MWA, Jamieson WRE, Kappetein AP et al. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological

- prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009, 137:881-6
- 8- Chikwe J, Chiang YP, Egorova NN, Itagaki S, Adams DH. Survival and outcomes following bioprosthetic vs mechanical mitral valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA.* 2015, 313:1435-42
- 9- Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA.* 2014; 312 ;1323-9.
- 10- Figueroa SB, Predictors of persistent pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *Heart and Vessels* 2016, 31, 7, 1091-1099.
- 11- Horstkotte D et al, Exercise capacity after heart valve replacement. *Z Kardiol.* 1994;83 suppl 11-20
- 12-Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33:2451—96.
- 13- Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults. *J Am Coll Cardiol* 2010. 55: 26
- 14- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 111, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, SundtTM 111, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57-185
- 15- Ruel M, Chan V, Bédard P. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation.* 2007; 116 (I I suppl 1) :1-294-1-300.
- 16- Grunkemeier GL, Jin R, Eijkemans MJ, Takkenberg JJ. Actual and actuarial probabilities of competing risks: apples and lemons. *Ann Thorac Surg.* 2007;83: 1586-92
- 17- Kvidal P, Bergström R, Hôrte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:747-756.
- 18- Laurent M, Ennezat PV, Malergue MC, Bruneval P. Cardiac valvular surgery and history of anorectix drug intake: A retrospective study of a large population of benfluorex-exposed patients. *Arch Cardiovasc Dis.* 2022; 115:348-58.