



H. ELTCHANINOFF, C. TRON,
A. CRIBIER
Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle, ROUEN.

Valvulopathies: quoi de neuf?

Ces dernières années ont été marquées par le développement rapide de la cardiologie interventionnelle dans le domaine des valvulopathies, avec notamment les techniques transcutanées d'implantation de la valve aortique pour le traitement du rétrécissement aortique dégénératif (RAC) et, à un moindre degré, la réparation de la valve mitrale par cathétérisme cardiaque dans le cas de l'insuffisance mitrale (IM).

Les progrès ont été particulièrement marquants en ce qui concerne les valves aortiques implantables, puisque aujourd'hui la faisabilité des deux techniques disponibles est largement démontrée ainsi que la pérennisation des résultats à moyen terme.

Les résultats des diverses techniques proposées pour la réparation mitrale percutanée sont moins probants et leurs applications futures soulèvent davantage de discussion.

LE TRAITEMENT TRANSCUTANE DU RAC

La recherche est très avancée dans ce domaine avec deux modèles de valve déjà disponibles sur le marché, la valve expansible par ballonnet sur laquelle notre équipe travaille depuis près de 20 ans avec une première implantation chez l'Homme [1] à Rouen en 2002 (valve Cribier-Edwards puis Edwards-Sapien; Edwards Lifesciences, USA) et la valve auto-expansible (CoreValve Revalving System, USA) dont la première implantation remonte à 2004 [2]. Plus de 1 000 patients ont été à ce jour implantés avec ces deux valves dans le cadre d'études de faisabilité [3-7] chez des sujets à haut risque chirurgical avant l'étape décisive du marquage CE en 2007 pour les deux modèles, et leur commercialisation en Europe.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Il est remarquable qu'en France la CEPP (Commission d'Evaluation des Produits et Prestations) ait rendu à la fin de l'année passée un avis favorable pour ces dispositifs avec un niveau ASA 1, niveau maximal et exceptionnel pour une innovation médicale. Le processus de remboursement est en cours dans notre pays et devrait être obtenu dans les prochains mois. On assiste actuellement à une envolée des centres concernés en Europe. En France, de multiples équipes manifestent leur intérêt et une quinzaine de centres seront ouverts dans l'année, permettant une expansion de ces techniques dans le cadre d'un registre national encadré.

L'année 2007 a été également marquée par le démarrage aux Etats-Unis d'une grande étude pivot de la FDA avec la valve Edwards-Sapien, première étude randomisée visant à comparer cette valve au traitement chirurgical conventionnel chez les patients à haut risque, et au traitement médical optimal (incluant la dilatation aortique) chez les patients formellement contre-indiqués pour la chirurgie. L'objectif primaire de l'étude est d'évaluer la mortalité à un an dans les deux groupes avec un objectif de non-infériorité pour la valve implantable chez les patients à haut risque, et de supériorité chez les patients non opérables. Plus de 180 patients sur les 600 inclusions prévues ont déjà été randomisés dans 12 centres. Cette étude qui ne porte que sur la voie d'abord transfémorale va maintenant être complétée par un bras transapical avec une augmentation des inclusions à plus de 1 000 patients. Les résultats de ces investigations seront évidemment fondamentaux pour le développement futur de la technique aux Etats-Unis.

1. – Caractéristiques comparatives des deux modèles de valve

Les deux modèles de valve actuellement disponibles diffèrent dans leur concept sur plusieurs points touchant aux modes d'insertion et de déploiement, au matériel utilisé pour le stent et la bioprothèse, et aux procédés de fixation au sein de la valve aortique native (*fig. 1*).

La valve Edwards comporte un stent en acier dont la hauteur (14 ou 16 mm suivant le modèle utilisé) permet son implantation par expansion d'un ballonnet au niveau exclusif de

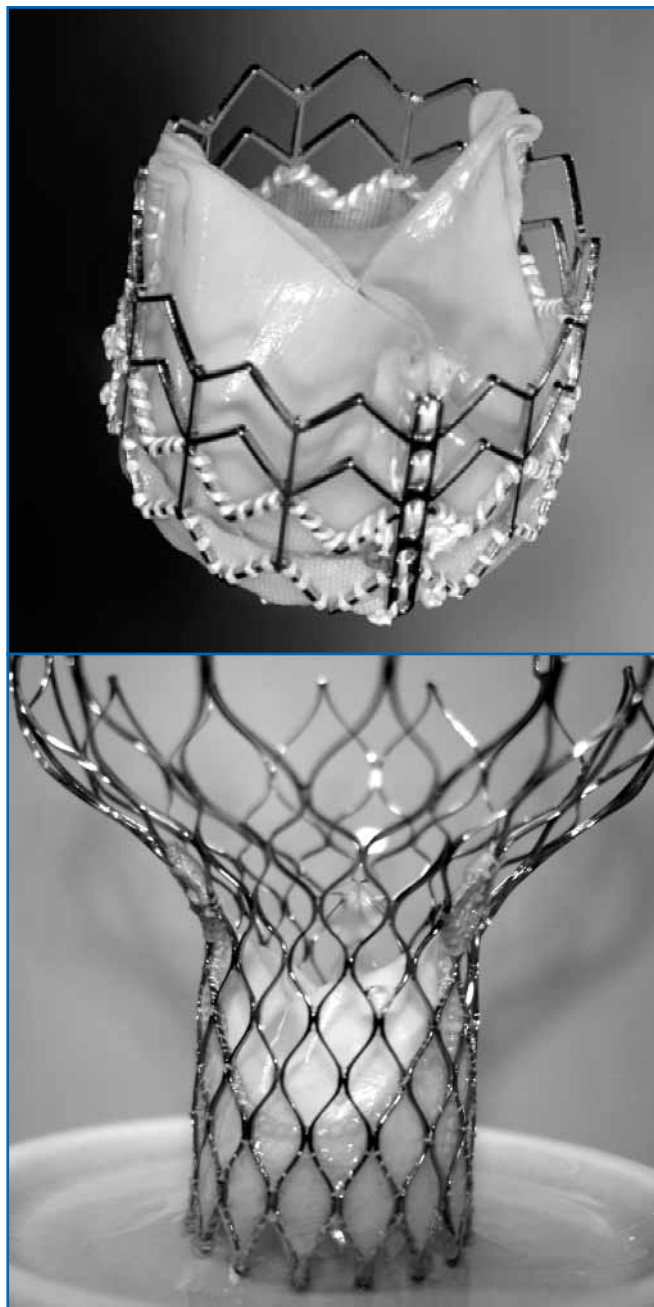


Fig. 1 : Valve Edwards Sapien en haut et CoreValve Revalving System en bas.

l'anneau aortique (sans couverture des ostia coronaires et sans débordement sur le septum interventriculaire et l'insertion de la valve mitrale), alors que le stent de la CoreValve, en Nitinol, libéré par retrait d'une gaine, comporte deux niveaux de fixation sur l'aorte ascendante (largement au-dessus des ostia coronaires) et sur l'anneau aortique.

Les bioprothèses utilisées diffèrent également dans les deux modèles, en péricarde bovin pour la valve d'Edwards (avec

toutes les caractéristiques optimales et connues de la valve Paramount de Carpentier-Edwards) et en péricarde porcine pour la CoreValve. Les diamètres de valves actuellement disponibles avec les deux modèles permettent une adaptation à la grande majorité des anneaux aortiques. Le gradient résiduel transvalvulaire et les surfaces d'ouverture valvulaire fonctionnelles obtenues sont en moyenne comparables dans les deux cas. Les surfaces effectives sont homogènes avec la valve d'Edwards, à 1,7 cm² ou 1,9 cm² suivant la taille de valve utilisée (23 ou 26 mm). Il serait important que l'avenir permette une évaluation scientifique de la qualité comparative des deux modèles de stent, la géométrie circonférentielle du support métallique de ces valves (quel que soit le degré de calcification des valves natives) étant un élément crucial pour la qualité des résultats à long terme. Sur ce point, une première évaluation de stents en nitinol auto-expansibles (utilisés pour un autre modèle de valve à l'étude) a été récemment publiée [8].

Enfin, si les deux modèles de valve sont implantés par voie transartérielle fémorale, la voie transapicale (par introduction intraventriculaire gauche après ouverture limitée de la paroi thoracique) est actuellement utilisable avec la valve d'Edwards, ce qui permet l'implantation valvulaire chez de nombreux patients dont l'axe iliofémoral n'est pas de qualité suffisante pour permettre le cathétérisme rétrograde à l'aide d'introducteurs encore volumineux aujourd'hui (22F ou 24F), une limitation moins fréquente avec la CoreValve dont le dernier modèle ne requiert que des introducteurs de 18F.

2. – Implantation par voie artérielle fémorale

Après les deux études princeps menées à Rouen sur des cas compassionnels et par voie essentiellement antérograde/transseptale (études I-REVIVE et RECAST) entre 2002 et 2004 [3, 4], plusieurs investigations monocentriques (Special Access, Vancouver, Canada) ou multicentriques européennes (études REVIVE et PARTNER-EU) ou américaines (études REVIVAL-II et PARTNER-US) ont évalué la technique d'implantation des deux modèles successifs de la valve d'Edwards (Cribier-Edwards et Edwards-Sapien) par voie d'abord artérielle transfémorale. Ces études n'ont pas encore été publiées mais ont fait l'objet de multiples mises à jour dans les congrès internationaux.

Les résultats ont largement confirmé la faisabilité de l'implantation par cette voie d'abord, avec un taux de succès de 88 à 92 %. La mortalité à 1 mois est de 7,8 à 12 % chez des patients tous à très haut risque chirurgical ou contre-indiqués pour remplacement aortique traditionnel et dont la mortalité

opératoire prédictive évaluée par l'EuroSCORE logistique était supérieure à 30 %. Les complications périprocédurales ont été remarquablement limitées malgré la gravité des situations cliniques.

Sur l'ensemble des études, le taux d'AVC a été inférieur 4,5 % (1 seul cas sur 95 patients dans l'étude européenne REVIVE), un résultat remarquable qui semble résulter de la limitation des risques de migration de plaque d'athérome par frottement lors du passage du système dans la crosse aortique, grâce à la faible longueur de la valve et à l'utilisation du cathéter orientable RetroFlex. Le taux d'infarctus est de 2,3 %, de BAV complets appareillés de 3,7 %, d'insuffisance aortique grade 3-4 de moins de 10 % (une seule conversion vers la chirurgie pour IA grade 4 dans l'étude REVIVE).

A l'opposé, les complications vasculaires ont été plus fréquentes (14,8 %) en raison de la taille des introducteurs, et avant le démarrage de la voie transapicale associée à une sélection plus appropriée des patients. Elles sont actuellement de 5 % dans les dernières séries. La survie à 1 an est de 72 % sans aucune dysfonction prothétique. Les causes de mortalité dans le suivi sont extra-cardiaques et liées aux comorbidités. Deux patientes des séries initiales rouennaises survivent aujourd'hui au-delà de 4,5 ans avec une vie normale et un fonctionnement valvulaire inchangé (surface fonctionnelle toujours > 1,60 cm² par échographie).

D'importantes avancées technologiques déjà en place au Canada sont en attente en Europe et devraient être disponibles dès cette année. Ces changements portent d'une part sur l'amélioration du système de délivrance actuel (le cathéter RetroFlex, à extrémité orientable) qui a permis le développement rapide de la voie rétrograde et dont le profil va être très amélioré, et d'autre part sur la valve elle-même. Un nouveau stent en cobalt-chrome et un système encore perfectionné de fixation de la bioprothèse sur le stent va permettre la réduction du calibre de la prothèse sertie sur le ballonnet à 18F pour la valve de 23 mm et à 19,5F pour la valve de 26 mm permettant l'utilisation d'une voie d'abord fémorale totalement percutanée. Deux tailles de valve supplémentaires vont en outre permettre de faire face à l'ensemble des indications, qu'il s'agisse du traitement des bioprothèses dégénérées (valve de 18 mm) ou de l'implantation dans les grands anneaux aortiques (valve de 29 mm).

En ce qui concerne la CoreValve, plus de 540 patients ont été implantés, essentiellement en Europe et au Canada (HighTech 2008 ; www.hightech-cardio.org). Plusieurs séries de patients

ont été évaluées depuis 2004 avec des techniques procédurales et des modèles de valve différents et en amélioration constante, permettant actuellement un abord purement percutané à l'aide du modèle de plus petit calibre (18F). Sur une dernière série de 175 patients, le taux de succès d'implantation (92 %) et la mortalité à 1 mois (15 %) sont comparables à la série d'Edwards. Les complications vasculaires sont moindres depuis la réduction du diamètre de l'introducteur (4 %). Sont notés 6 % d'AVC, 3 % de conversion chirurgicale, 1 % d'infarctus, et 19 % de pacemaker pour BAV complet (dont un tiers implantés de façon prophylactique), complication spécifique vraisemblablement liée aux particularités de fixation sous-aortique de cette valve. La mortalité à 1 an est de 70 % et aucun dysfonctionnement valvulaire n'a été rapporté dans le suivi.

3. – Implantation par voie transapicale

Cette voie d'abord a été développée pour la valve d'Edwards dans le but d'offrir un accès alternatif aux patients dont l'axe iliofémoral ne pouvait pas être utilisé. L'expérience est aujourd'hui importante tant en Europe (études TRAVERSE et PARTNER-EU) qu'en Amérique du Nord (études SPECIAL ACCESS, Canada, et REVIVAL-II, USA) avec plus de 250 implantations.

Le geste est réalisé sous anesthésie générale par ponction de la pointe du cœur après mini-thoracotomie puis insertion de la bioprothèse suivant une technique similaire à celle utilisée par voie transfémorale. Sur l'ensemble des séries, le taux de succès est élevé (93 %) et la survie à 1 an est de 62 %. Dans la série de Leipzig [7], équipe pionnière de cette technique, la mortalité à 1 mois sur 92 patients est de 10 %, avec 5 % de conversion chirurgicale, 8 % d'implantation de pacemaker et aucun cas d'AVC.

De nombreuses compagnies biomédicales développent actuellement d'autres modèles de valves aortiques implantables, les plus avancées étant la Direct Flow (Santa Rosa, USA), la valve Lotus (Sadra Medical, USA) et l'AorTx (Palo Alto, USA). L'expérience est encore très limitée avec les tout premiers cas d'implantation humaine le plus souvent transitoires en peropératoire de remplacement valvulaire aortique.

LE TRAITEMENT PERCUTANÉ DE L'INSUFFISANCE MITRALE

En ce qui concerne l'IM, les avancées sont moins rapides et moins spectaculaires que pour le rétrécissement aor-

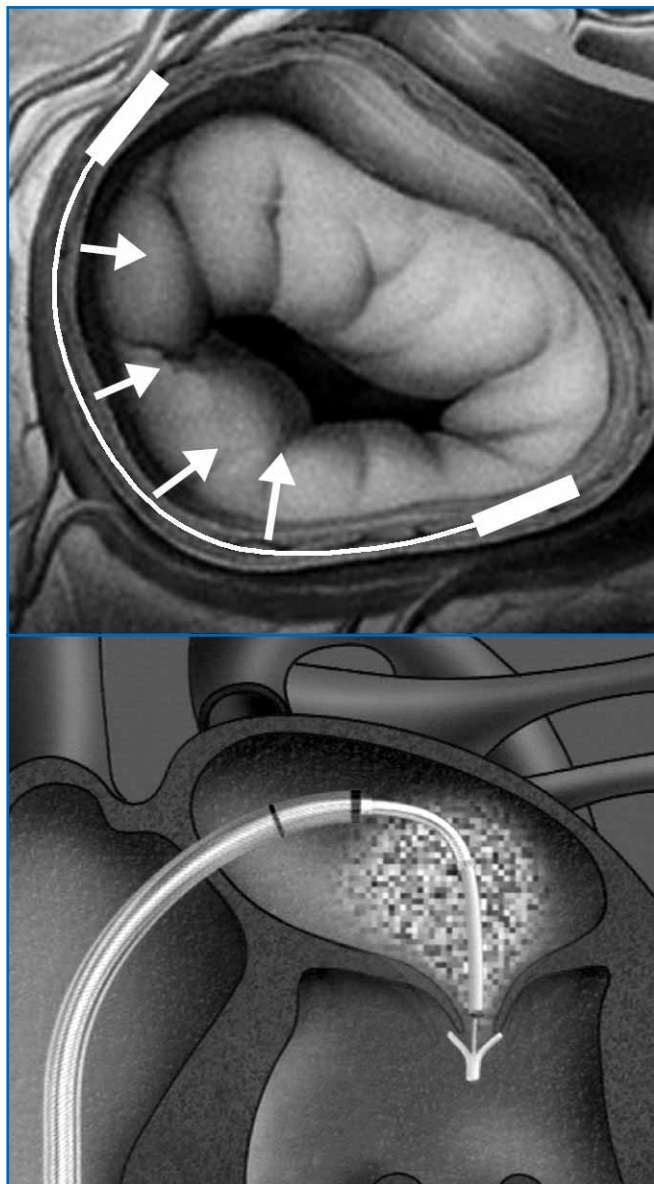


Fig. 2 : Techniques de réparation de l'insuffisance mitrale : annuloplastie à gauche et mise en place d'un clip à droite.

tique. Les techniques proposées sont diverses et les indications prospectives encore mal définies tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle. En opposition au RAC, les patients concernés ne sont pas particulièrement à haut risque chirurgical et les techniques se présentent davantage comme une véritable alternative à la chirurgie cardiaque.

Deux techniques percutanées ont été principalement évaluées (*fig. 2*) : l'annuloplastie consistant à implanter un dispositif dans le sinus coronaire susceptible de rapprocher le feuillet postérieur de la valve mitrale de son feuillet antérieur

en profitant de la proximité anatomique de l'anneau mitral et du sinus coronaire, et la technique "bord à bord" consistant à rapprocher les deux feuillets mitraux et à les fixer en leur milieu par un clip (reproduisant la technique chirurgicale d'Alfieri) [8, 9].

Plusieurs dispositifs d'annuloplastie sont en cours d'évaluation dont le système MONARC (Edwards Lifesciences) et le Carillon Contour System (Cardiac Dimensions), l'idée étant de reproduire au moins partiellement la technique d'annuloplastie chirurgicale. Ces dispositifs sont introduits dans le sinus coronaire par voie veineuse jugulaire interne. Ils comportent une tige métallique munie à ses deux extrémités d'éléments de fixation.

Ces dispositifs imposent une accentuation de la courbure du sinus coronaire et par voie de conséquence de l'anneau mitral avec rapprochement du feuillet postérieur de la valve. L'efficacité de ces dispositifs est en réalité modeste pour la réduction de la fuite valvulaire, cela tenant notamment aux variations de proximité de l'anneau mitral et du sinus coronaire chez l'Homme et au caractère partiel de l'annuloplastie. Une réduction significative de la fuite mitrale n'est observée que dans environ 60 % des cas. En l'état actuel des choses, et malgré l'essor d'autres techniques alternatives originales, il ne semble pas que l'on puisse s'attendre à une diffusion rapide de ces techniques en pratique.

La technique "bord à bord" est plus encourageante, mais les résultats sont encore en attente. Parmi les deux techniques proposées consistant à utiliser une suture (Edwards Lifesciences) ou un clip (E-Valve), seule cette dernière solution reste en cours d'évaluation. Il s'agit d'une technique difficile, réalisée par voie transseptale sous contrôle radiologique et ETO. La mise en place du clip est en cours d'investigation dans l'étude EVEREST II qui comprend un registre non randomisé chez des patients à haut risque mené en parallèle à une étude randomisée comparant la chirurgie conventionnelle au clip endovasculaire chez des patients bons candidats chirurgicaux. Les résultats partiels présentés à Washington lors du congrès TCT 2007 montrent que 82 % des patients traités avec succès n'ont pas été réopérés dans les 3 ans et 94 % d'entre eux ont eu une amélioration de leur statut fonctionnel. La réduction de l'IM inférieure au grade 2 a été observée dans 74 % des cas avec remodelage ventriculaire positif dans 94 % des cas. Des techniques de réparation mitrale transventriculaire sont également à l'étude.

CONCLUSION

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine des valvulopathies et en particulier dans celui du rétrécissement aortique calcifié de l'adulte avec actuellement plus de 1000 patients traités par implantation d'une valve aortique par cathétérisme ou par chirurgie mini-invasive transapicale. Cette technique correspond en effet à un réel besoin médical, venant offrir une alternative thérapeutique à des milliers de patients non opérables ou à haut risque chirurgical. L'évaluation dans le domaine de l'insuffisance mitrale se poursuit également parallèlement, mais les indications restent encore délicates à cerner et les résultats ne sont pas encore suffisamment convaincants. □

BIBLIOGRAPHIE

1. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2002 ; 106 : 3006-8.
2. GRUBE E, LABORDE JC, GERCKENS U *et al.* Percutaneous implantation of the Corevalve self-expanding valve prosthesis in high risk patients with aortic valve disease. The Sieburg first in man study. *Circulation*, 2006 ; 114 : 1616-24.
3. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 698-703.
4. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve. Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the french experience. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 1214-23.
5. WEBB GJ, CHANDAVIMOL M, THOMPSON CR *et al.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, 2006 ; 113 : 842-50.
6. GRUBE E, SCHULER G, BUELLESFELD L *et al.* Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 69-76.
7. WALTHER T, SIMON P, DEWEY T *et al.* Transapical minimally invasive aortic valve implantation. Multicenter experience. *Circulation*, 2007 ; 116 (Suppl. II) : I-240-I-245.
8. ZEGDI R, CIOBOTARU V, NOGHIN M *et al.* Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 51 : 579-84.
9. FELDMAN T, WASSERMAN HS, HERRMANN HC *et al.* Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique. Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 2134-40.
10. WEBB JG, HARNEK J, MUNT BI *et al.* Percutaneous transvenous mitral annuloplasty. Initial human experience with device implantation in the coronary sinus. *Circulation*, 2006 ; 113 : 851-5.