

Valvulopathies : quoi de neuf ?

H. ELTCHANINOFF, C. TRON, P.Y. LITZLER, A. CRIBIER
Service de Cardiologie
et Service de Chirurgie Cardio-Thoracique
Hôpital Charles Nicolle, ROUEN.

L'année 2008 a vu se confirmer encore l'essor du traitement percutané du rétrécissement aortique dégénératif (RAC) avec une extension croissante du nombre de centres formés en Europe et du nombre d'implantations, alors que se poursuit aux Etats-Unis la grande étude randomisée PARTNER-US (valve Edwards-Sapien). Parallèlement se poursuit l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale (IM). En ce qui concerne les valves aortiques implantables, la faisabilité et la pérennisation des résultats à moyen terme des deux techniques disponibles (Edwards-Sapien et Corevalve) sont actuellement largement démontrées.

LE TRAITEMENT TRANSCUTANE DU RAC

Pour rappel, la première implantation chez l'Homme d'une valve aortique par voie percutanée a été réalisée à Rouen en avril 2002 par Alain Cribier et son équipe [1]. Ont suivi des études de faisabilité essentiellement menées à Rouen [2, 3], puis des études multicentriques en Europe et aux Etats-Unis (valve Cribier-Edwards puis Edwards-Sapien, Edwards LifeSciences, USA). En ce qui concerne la Corevalve (Corevalve Revalving System), la première implantation remonte à 2004 [4] et la société Corevalve vient d'être rachetée par la société Medtronic.

Les deux modèles sont actuellement commercialisés (marquage CE obtenu en septembre 2007) et ont reçu en France un niveau ASA 1 (amélioration du service attendu maximal et exceptionnel pour une innovation) par la Haute Autorité de Santé en décembre 2007 avec un processus de remboursement en cours dans notre pays.

On assiste actuellement à une envolée des centres concernés et des implantations en Europe. En France, de multiples

équipes manifestent leur intérêt et une quinzaine de centres ont été ouverts, permettant une expansion de ces techniques dans le cadre d'un registre national encadré. A ce jour, plus de 5 000 patients ont été implantés avec l'un de ces deux modèles dans le cadre d'études de faisabilité et de registres [2-14]. Aux Etats-Unis se poursuit actuellement une grande étude pivot de la FDA avec la valve Edwards-Sapien (Etude PARTNER US), 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.

1. – Description des deux modèles de valve (fig. 1)

Les deux modèles de valve actuellement disponibles et commercialisés en Europe diffèrent dans leur concept sur plusieurs points touchant aux modes de déploiement, au matériel utilisé pour le stent et la bioprothèse et aux procédés de fixation au sein de la valve aortique native.

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 l'anneau aortique (sans couverture des ostia coronaires et sans débordement sur le septum interventriculaire et l'insertion de



Fig. 1 : Valve Edwards-Sapien à gauche et Corevalve Revalving System à droite.

la valve mitrale), alors que le stent de la Corevalve, en Nitinol, beaucoup plus long (52 mm) est libéré par retrait d'une gaine et comporte deux niveaux de fixation sur l'aorte ascendante, largement au-dessus des ostias coronaires et sur l'anneau aortique.

Les bioprothèses utilisées sont également très différentes, en péricarde de bœuf pour la valve d'Edwards (avec toutes les caractéristiques optimales et connues de la valve Paramount de Carpentier-Edwards) et en péricarde de porc pour la Corevalve.

Les valves Edwards sont actuellement disponibles en 2 diamètres (23 et 26 mm) s'adaptant à un anneau aortique compris entre 18 et 24 mm de diamètre alors que la Corevalve existe en diamètres de 26 et 29 mm pour un anneau compris entre 21 et 27 mm de diamètre. Le gradient résiduel transvalvulaire obtenu est en moyenne comparable dans les deux cas, inférieur à 10 mmHg, et les surfaces d'ouverture valvulaire avec la valve d'Edwards atteignent 1,7 cm² et 1,9 cm² suivant la taille de valve utilisée (23 ou 26 mm).

Les deux modèles de valve sont implantés par voie transartérielle fémorale (*fig. 2*) et la valve Edwards offre la possibilité supplémentaire d'être implantée par voie transapicale (par introduction intraventriculaire gauche après ouverture limitée de la paroi thoracique). Cette technique permet l'implantation valvulaire chez de nombreux patients dont l'axe ilio-fémoral n'est pas de qualité suffisante pour permettre le cathétérisme rétrograde à l'aide d'introducteurs encore volumineux aujourd'hui.

2. – Implantation par voie artérielle fémorale

Les résultats récents tirés des registres post-commercialisation en Europe: le Registre SOURCE (TCT 2008) sur 598 patients pour le modèle Edwards, les registre Corevalve et la

série récente de Grube *et al.* [13] ont largement confirmé la faisabilité de l'implantation par voie fémorale avec des taux de succès d'implantation dépassant maintenant 95 % avec les deux modèles. La mortalité à 1 mois est inférieure à 10 % chez des patients tous à très haut risque chirurgical ou contre-indiqués pour remplacement aortique traditionnel. Les complications périprocédurales ont été remarquablement limitées malgré la gravité des situations cliniques et peuvent être différentes selon la valve utilisée.

Sur l'ensemble des études avec la valve Edwards-Sapien, le taux d'AVC a été < 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 à 1 mois de 3,7 % [15], 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, bien qu'en nette diminution avec la meilleure sélection des patients et la disponibilité de la voie transapicale, restent à 7,5 % en raison de la taille des introducteurs. La survie à 1 an est de 72 % sans aucune dysfonction prothétique, et même de 80 % dans le registre SOURCE. Les causes de mortalité dans le suivi sont extracardiaques et liées aux comorbidités. Une patiente des séries initiales rouennaises survit aujourd'hui au-delà de 5,5 ans avec une vie normale et un fonctionnement valvulaire inchangé (surface fonctionnelle toujours > 1,60 cm² par échographie).

En ce qui concerne les résultats de la Corevalve [12-14], ils sont globalement comparables en ce qui concerne la mortalité à 1 mois et à 1 an, le risque d'AVC (2,9 % dans la série de Grube sur les derniers patients), le taux de fuite aortique para-

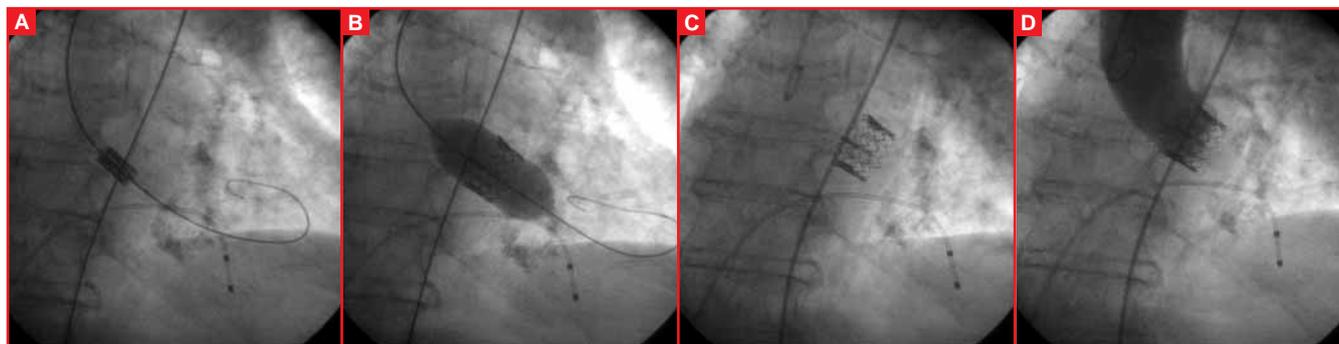


Fig. 2 : Etapes de mise en place d'une valve Edwards. **A :** positionnement du stent à travers la valve aortique native ; **B :** implantation par gonflage d'un ballonnet ; **C :** stent en place ; **D :** résultat final évalué par aortographie.

valvulaire. Le taux de complications vasculaires est moindre grâce au calibre de 18F mais le taux de BAV complet est largement supérieur avec un taux d'implantation de stimulateur cardiaque allant jusqu'à 33 % [13, 16], complication spécifique vraisemblablement liée aux particularités de fixation sous-aortique de cette valve.

3. – Implantation par voie transapicale (valve Edwards uniquement)

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 ilio-fémoral ne pouvait pas être utilisé. L'expérience est aujourd'hui importante tant en Europe (études TRAVERSE et PARTNER-EU) qu'en Amérique du Nord (étude randomisée PARTNER-US) avec l'équipe de Leipzig leader et pionnière dans ce domaine [7-10].

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 les résultats préliminaires de l'étude TRAVERSE (158 patients dans 4 centres en Allemagne et en Autriche dont le centre de Leipzig) présentée au TCT 2008, le taux de succès est élevé (93 %) et la survie à 1 an est de 65 %. 7,1 % des patients ont été convertis vers la chirurgie immédiate pour les raisons suivantes : malposition, fuite aortique importante, migration.

Dans la série de Leipzig, 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. Cette technique est bien entendu plus lourde que la voie fémorale, associant thoracotomie et anesthésie générale chez des patients probablement également plus lourds puisqu'ils ne peuvent pas être traités par voie fémorale en raison d'une artériopathie.

4. – Résultats à long terme

Le respect des structures anatomiques nous semble crucial pour garantir les résultats immédiats et à long terme de ces techniques. Ce point a été largement souligné récemment par Piazza *et al.* [17] dans un article analysant la valve aortique et ses rapports anatomiques avec les structures adjacentes telles que l'insertion de la valve mitrale, le septum interventriculaire et les artères coronaires. La géométrie circonférentielle du support métallique de ces valves (quel que soit le degré de calcification des valves natives) est également un élément

crucial pour la qualité des résultats à long terme. Sur ce point, une première évaluation a montré les propriétés insuffisantes d'un stent en nitinol auto-expansible (modèle de valve à l'étude non commercialisé) [18].

5. – Perspectives

● *Modèle Edwards-Sapient*

L'étude randomisée PARTNER-US (valve Edwards) se poursuit aux Etats-Unis et les résultats de la mortalité à 1 an sont très attendus. 600 patients parmi les 1 500 inclusions prévues ont déjà été randomisés dans 23 centres. Cette étude portant initialement uniquement sur la voie d'abord transfémorale a été complétée par un bras transapical. Les résultats de ces investigations seront évidemment fondamentaux pour le développement futur de la technique aux Etats-Unis.

D'importantes avancées technologiques déjà en place au Canada sont en attente en Europe et devraient être disponibles dans les mois qui viennent. 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 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 valves 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).

● *Le modèle Corevalve*

L'évolution va également évoluer vers une réduction supplémentaire de calibre. Les résultats des implantations de Corevalve par voie sous-clavière sont également attendus.

● *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 mais également une étude européenne avec La Direct Flow.

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 aortique. 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. Il s'agit de 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 de 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).

Plusieurs dispositifs d'annuloplastie sont en cours d'évaluation dont le système MONARC (Edwards Lifesciences) et le Carillon Contour System (Cardiac Dimensions). Ces dispositifs sont introduits dans le sinus coronaire par voie veineuse jugulaire interne. L'efficacité de ces dispositifs est en réalité assez 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 initialement 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 longue et difficile, réalisée par voie transseptale sous contrôle radiologique et échographie transœsophagienne. La mise en place du clip (MITRACLIP II) est en cours d'investigation dans l'étude multicentrique EVEREST II qui comprend un registre non randomisé chez des patients à haut risque, menée en parallèle à une étude randomisée comparant la chirurgie conventionnelle au clip endovasculaire chez des patients bons candidats chirurgicaux. L'objectif principal de l'étude randomisée (279 patients) est un critère combiné de survie à 1 an, sans intervention chirurgicale et sans fuite résiduelle > 3. Les résultats partiels du groupe "non randomisé"

présentés à Washington lors du congrès TCT 2008 montrent que 67 % des 102 patients traités avec succès sont vivants à 1 an, sans avoir été opérés et avec une fuite mitrale ≤ 2 . 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 5000 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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. WEBB GW, CHANDAVIMOL M, THOMPSON CR *et al.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, 2006; 113: 842-50.
6. WEBB JG, PASUPATI S, HUMPHRIES K *et al.* Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high risk patients with aortic stenosis. *Circulation*, 2007; 116: 755-63.
7. WALTHER T, DEWEY T, WIMMER-GREINECKER G *et al.* Transapical approach for sutureless stent-fixed aortic valve implantation: experimental results. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 2006; 29: 703-8.
8. YE J, CHEUNG A, LICHTENSTEIN SV *et al.* Transapical aortic valve implantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 13: 1194-6.
9. LICHTENSTEIN SV, CHEUNG A, YE J *et al.* Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans. Initial clinical experience. *Circulation*, 2006; 114: 591-6.
10. WALTHER T, SIMON P, DEWEY T *et al.* Transapical minimally invasive aortic valve implantation. Multicenter experience. *Circulation*, 2007; 116 (suppl. 1): 1-240-1-24517.

11. 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 Siegburg first-in-man study. *Circulation*, 2006; 114: 1616-4.
12. 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.
13. GRUBE E, BUELLESFELD L, MUELLER R *et al.* Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the Corevalve Revalving system. *Circ Cardiovasc Intervent*, 2008; 1: 167-75.
14. PIAZZA N, GRUBE E, GERCKENS U *et al.* Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr Corevalve Revalving system): results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroInterv*, 2008; 4: 242-9.
15. SINAHL A, ALTWEGG L, OPASUPATI S *et al.* Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 1: 305-9.
16. PIAZZA N, ONUMA Y, JESSERUN E *et al.* Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *J Am Coll Cardio*, 2008; 1: 310-6.
17. PIAZZA N, DE JAEGERE P, SCHULTZ *et al.* Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circulation Intervent*, 2008; 1: 74-81.
18. ZEGDI R, CIOTOTARU V, NOGHIN M *et al.* Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 579-84.

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