



C. TRON, H. ELTCHANINOFF,
F. BAUER, S. TAPIERO, A. CRIBIER
Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle, ROUEN.

Le rétrécissement aortique est la plus fréquente des valvulopathies dans les pays développés. Les espoirs récemment fondés sur l'utilisation des statines pour ralentir la progression de la maladie n'ont pas été confirmés par la première étude prospective randomisée. Il n'y a donc pas actuellement de raison de prescrire des statines dans ce but.

Chez un certain nombre de patients, le remplacement valvulaire aortique est à haut risque. Nos récents résultats chez 40 patients montrent qu'il est possible d'implanter par voie percutanée une bioprothèse aortique chez des patients en état critique. La surface obtenue est de 1,7 cm² et se maintient à moyen terme. Avec les améliorations technologiques en cours, cette technique devrait permettre d'offrir une alternative thérapeutique aux patients à haut risque chirurgical.

Rétrécissement aortique calcifié : perspectives thérapeutiques

Un récent registre européen (*Euro Heart Survey on Valvular Disease*) a montré que le rétrécissement aortique calcifié était actuellement la plus fréquente des valvulopathies de l'adulte [1] et il est probable que son incidence va continuer d'augmenter du fait du vieillissement de la population. Les articles précédents de ce dossier de *Réalités Cardiológicas* ont insisté sur le rôle du traitement chirurgical, le remplacement valvulaire aortique étant le traitement de choix, y compris dans les formes évoluées, procurant d'excellents résultats à long terme au prix d'une morbi-mortalité opératoire acceptable [2, 3].

Dans cet article, nous ferons le point sur les nouveaux traitements proposés pour les patients présentant un rétrécissement aortique serré, notamment ceux ne pouvant bénéficier d'une intervention chirurgicale.

■ TRAITEMENT MEDICAL

Il existe dans le rétrécissement aortique calcifié de l'adulte un processus inflammatoire chronique qui a de nombreuses similitudes avec l'athérosclérose, avec un infiltrat de cellules inflammatoires, des dépôts de lipoprotéines, l'accumulation de protéines de la matrice extracellulaire et des calcifications. Des études cliniques ont d'ailleurs montré une forte association entre le rétrécissement aortique calcifié, la maladie coronaire et plusieurs de ses facteurs de risque dont l'hypercholestérolémie. Etant donné cette association, il a été émis l'hypothèse qu'un traitement par statine pourrait diminuer la progression, voire permettre une régression du rétrécissement aortique. Quelques études rétrospectives publiées au début des années 2000 ont semblé devoir confirmer cette hypothèse, en montrant une réduction de 0,30 m/s par an dans l'évolution du pic de vitesse aortique [4].

Cependant, une première et importante étude prospective récemment publiée dans la *New England Journal of Medicine* a considérablement remis en question ces résultats. En effet, Cowell *et al.* ont randomisé 155 patients présentant un rétrécissement aortique traités par 80 mg d'atorvastatine ou par placebo [5]. Les patients ont été évalués annuellement par échographie et scanner. Au terme d'un

suivi médian de 25 mois, aucune différence significative n'a été retrouvée tant sur l'accroissement des vitesses aortiques que sur la progression des calcifications aortiques. Bien entendu, l'atorvastatine à la dose de 80 mg a fortement diminué le taux de LDL-cholestérol de $1,3 \pm 0,3$ à $0,63 \pm 0,23$ g/L. Cette étude montre donc que, malgré une importante réduction du taux de cholestérol, les statines ne ralentissent pas la progression du rétrécissement aortique. Sur un autre plan, elle vient confirmer l'importance des études prospectives randomisées avant de modifier les pratiques. En l'état actuel des connaissances, la prescription de statines ne peut être recommandée chez les patients présentant un rétrécissement aortique en l'absence d'une maladie vasculaire associée.

Il a longtemps été considéré que les vasodilatateurs étaient contre-indiqués en cas de rétrécissement aortique en raison du risque d'hypotension. Néanmoins, l'équipe de la Cleveland Clinic a évalué l'effet d'un traitement par nitroprussiate de sodium chez 25 patients présentant un rétrécissement aortique avec une fraction d'éjection à moins de 35 % et un index cardiaque abaissé [6]. Après 24 heures de perfusion de nitroprussiate de sodium, l'index cardiaque a très significativement augmenté de $1,6 \pm 0,35$ L/mn/m² à $2,52 \pm 0,55$ L/mn/m². Le nitroprussiate de sodium pourrait donc être utile pour certains patients avec index cardiaque diminué dans l'attente d'un remplacement valvulaire aortique.

■ IMPLANTATION PERCUTANÉE D'UNE VALVE AORTIQUE

Du fait du vieillissement de la population, il existe un nombre croissant de patients pour lesquels le remplacement valvulaire aortique n'est pas envisageable en raison de l'existence de facteurs souvent associés augmentant de façon prohibitive le risque chirurgical : âge extrême, dysfonction ventriculaire gauche sévère, lésions coronaires associées, maladies non cardiaques évoluées. Pour ces patients, le pronostic spontané est rapidement catastrophique [7].

Jusqu'à une période récente, l'unique solution palliative que l'on pouvait proposer à ces patients consistait à réaliser une valvuloplastie aortique percutanée [8]. Cette technique qui consiste à gonfler un ballonnet à travers la valve rétrécie crée des microfissures au sein des calcifications valvulaires, améliorant ainsi l'ouverture de la valve et conduisant à une amélioration de la symptomatologie. Longtemps abandonnée par la plupart des équipes en raison des difficultés techniques et d'un taux élevé de resténose [9], elle connaît actuellement un

net regain d'intérêt du fait d'une amélioration de la technologie et d'une diminution des complications, permettant notamment de renouveler le geste en cas de resténose.

Le concept d'implantation percutanée d'une valve aortique a été développé pour pallier les limites de la valvuloplastie tout en apportant une solution thérapeutique idéale à ce sous-groupe de patients considérés comme non chirurgicaux. Le principe est celui d'un stent valvulé expansible par gonflage d'un ballonnet pouvant être mis en place au sein de la valve malade par cathétérisme cardiaque. Les dimensions du stent ont été établies dès 1994 sur une étude en post-mortem. Sa longueur (14 mm) permet de le positionner au niveau de la valve aortique sans compromettre les ostia coronaires ou le fonctionnement de la valve mitrale, et son diamètre maximum est de 23 mm. La valve suturée à l'intérieur du stent est une valve tricuspide faite de trois feuillets en péricarde de cheval. La valve percutanée doit être fortement sertie sur un cathéter à ballonnet de 22 mm de diamètre au moyen d'un compresseur mécanique spécialement conçu (*fig. 1*). L'ensemble peut alors être introduit au travers d'un introducteur de calibre 24F (plus récemment 22F). Cette valve a été testée de façon très prolongée (> 10 ans) sur banc d'essai. Après de nombreuses implantations chez l'animal, la première implantation chez l'Homme a pu être réalisée à Rouen par notre équipe en avril 2002 chez un patient de 57 ans en choc cardiogénique [10].

1. – Technique d'implantation

Les procédures ont été réalisées en majorité par voie transseptale antérograde, et plus rarement par voie artérielle rétrograde,

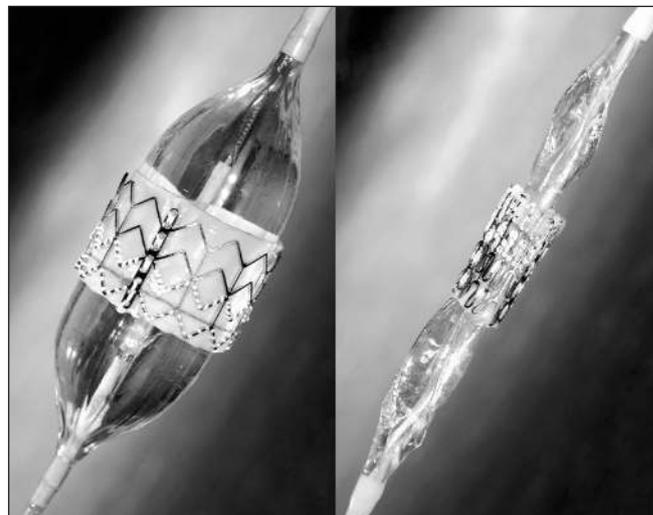


Fig. 1 : Aspect de la valve percutanée lors du positionnement sur le cathéter à ballonnet (à gauche) puis après sertissage sur celui-ci (à droite).

chaque voie d'abord ayant ses avantages et inconvénients. Le patient est prétraité par aspirine (160 mg) et clopidogrel (dose de charge de 300 mg). Une antibiothérapie prophylactique est administrée 1 heure avant la procédure. Le geste ne nécessite qu'une anesthésie locale et une sédation légère.

Quelle que soit la voie d'abord utilisée, l'examen commence par la mesure des pressions droites par un cathéter de Swan Ganz, puis par la réalisation d'une ou plusieurs angiographies sus-sigmoïdiennes. Le plus souvent, une incidence de face est sélectionnée et mise en mémoire sur l'un des écrans de la salle pour visualiser les calcifications aortiques et servir de référence au moment du positionnement de la valve. Une sonde d'entraînement électrosystolique est positionnée dans le ventricule droit pour réaliser une stimulation rapide à 220/mn, ce qui permet la stabilisation du ballonnet pendant son gonflage.

● *Implantation par voie transseptale*

Après pré-dilatation de la valve aortique par voie rétrograde à l'aide d'un ballonnet de 23 mm, le cathétérisme transseptal est réalisé de façon conventionnelle par la veine fémorale droite. La valve aortique sténosée est franchie à l'aide d'un guide droit poussé dans un cathéter à ballonnet. Après avancement de ce cathéter dans l'aorte ascendante, le guide droit est remplacé par un guide long et très rigide poussé dans l'aorte descendante sous-rénale. Le guide est ensuite récupéré au moyen d'un lasso introduit dans l'artère fémorale gauche, puis extériorisé à travers l'introducteur. On dispose ainsi d'un long rail très rigide permettant d'assurer un support optimal pour l'implantation de la valve. Après dilatation du septum au moyen d'un ballonnet de 10 mm, la valve, mécaniquement sertie sur le cathéter de délivrance, est avancée sur le guide rigide par voie veineuse fémorale à travers l'introducteur de 24F, puis à travers le septum interauriculaire et le ventricule gauche jusqu'à la valve aortique.

● *Implantation par voie artérielle rétrograde*

Cette voie a l'avantage d'être potentiellement plus simple et rapide. Elle nécessite un diamètre artériel fémoral supérieur à 7 mm, l'absence de sténoses et de sinuosités excessives. La valve aortique est franchie de façon rétrograde et un guide rigide est positionné dans la cavité ventriculaire gauche. Un introducteur de calibre 14F est mis en place de façon à permettre la pré-dilatation de la valve aortique par un ballon de 23 mm. L'introducteur de calibre 14F est ensuite remplacé par l'introducteur de 24F après pré-dilatations artérielles à l'aide de dilateurs de 18F et de 22F. La valve est alors montée sur le guide rigide jusqu'à la valve aortique native.

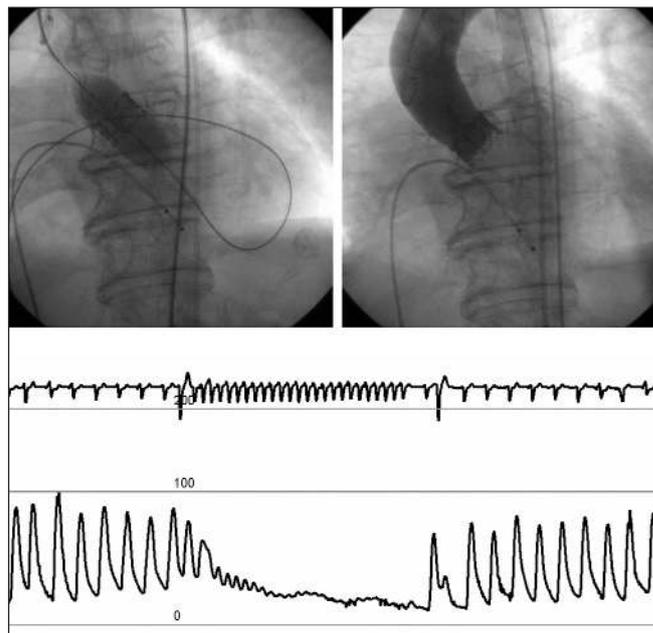


Fig. 2 : Implantation de la valve percutanée par gonflage du ballonnet (en haut à gauche). Ce gonflage est réalisé pendant une stimulation ventriculaire droite rapide à 220/mn dont on peut voir l'effet sur la pression aortique (en bas). Angiographie supra-aortique après implantation de la valve percutanée (en haut à

droite). Le positionnement optimal de la valve est basé sur les calcifications valvulaires et sur les angiographies supra-aortiques de référence, l'objectif étant de la mettre en place au centre des calcifications de la valve native. Au moment du largage, une stimulation ventriculaire droite rapide à 220/mn est réalisée de façon à diminuer le flux transaortique et stabiliser le ballonnet pendant les quelques secondes de gonflage (fig. 2). La valve artificielle reste alors ancrée dans la valve aortique calcifiée native. Le résultat immédiat est évalué par la mesure du gradient transvalvulaire (fig. 3), angiographies supra-aortique (fig. 2) et ventriculaire gauche, et par échocardiographie transthoracique. Une compression manuelle est réalisée pour le retrait des introducteurs veineux et les abords artériels sont fermés par systèmes de fermeture percutanée, ou chirurgicalement suivant les cas.

2. – Expérience rouennaise actuelle

Notre expérience porte actuellement sur 40 patients. Après une phase pilote portant sur 4 patients [11], les 36 patients suivants ont été inclus dans deux études prospectives consécutives sous loi Huriet, les études I-REVIVE, puis RECAST, dont les résultats viennent d'être rapportés [12]. Ces études de faisabilité n'ont été autorisées que sur une base purement compassionnelle. Cela nous a amené à n'inclure que des patients très symptomatiques en dyspnée classe IV de la NYHA et récusés par une ou plusieurs équipes chirurgicales en raison de leur

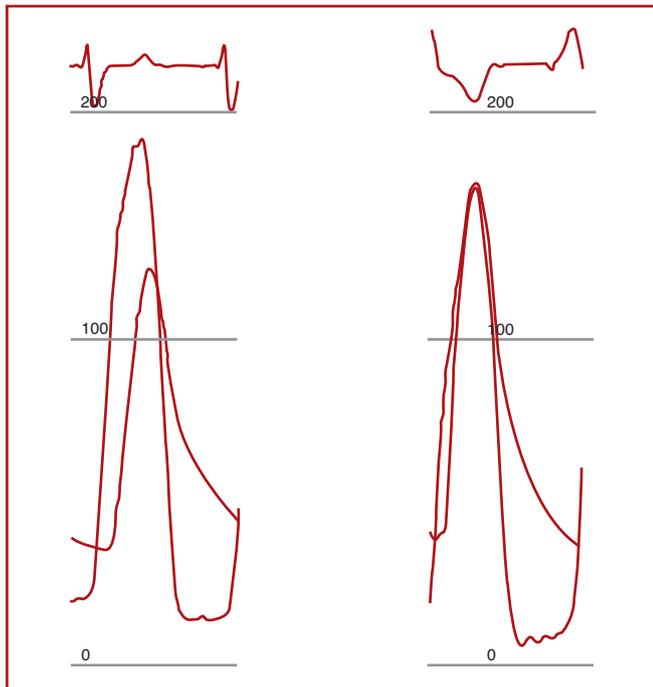


Fig. 3 : Disparition du gradient transvalvulaire aortique après implantation de la valve percutanée.

état cardiaque (état de choc, dysfonction ventriculaire majeure, aorte porcelaine, lésions coronaires associées, antécédents de pontages coronaires) et/ou extracardiaque (cancer évolutif, insuffisance rénale ou respiratoire chronique, antécédents d'accident vasculaire cérébral, ischémie aiguë de jambe, âge > 90 ans, cancer évolutif, antécédents d'irradiation thoracique, cirrhose hépatique...), et en fait dans tous les cas en raison de l'association de plusieurs de ces facteurs.

36 patients (21 hommes) d'âge moyen 80 ± 7 ans (62 à 91) ont été inclus. La fraction d'éjection était inférieure à 30 % dans 28 % des cas et 76 % avaient une maladie coronarienne associée. Surtout, tous ces patients avaient de multiples comorbidités associées. Les scores de risque opératoire de Parsonnet ainsi que l'EuroSCORE étaient très élevés avec une moyenne à respectivement 47 et 12. Deux patients étaient sous inotropes intraveineux. Un patient est décédé avant la procédure, un autre pendant la pré-dilatation aortique, et une procédure a été annulée du fait d'un anneau aortique trop large ne permettant pas la stabilisation d'un ballon de 23 mm. L'implantation d'une valve a donc été tentée chez 33 patients.

La voie d'abord choisie pour l'implantation a été la voie transseptale dans 26 cas et la voie artérielle rétrograde dans 7 cas. La valve a pu être implantée avec succès au site souhaité dans 26 cas. Deux migrations immédiates de la valve ont été observées,

- ▶ Il n'est pas actuellement justifié de prescrire une statine pour ralentir la progression du rétrécissement aortique.
- ▶ Le traitement de référence du rétrécissement aortique est le remplacement valvulaire chirurgical.
- ▶ Les patients ne pouvant être opérés peuvent bénéficier de l'implantation percutanée d'une bioprothèse aortique.
- ▶ La surface aortique obtenue ($1,7 \text{ cm}^2$) se maintient à moyen terme.

nécessitant l'implantation de la valve dans l'aorte thoracique descendante ou la crosse aortique sans conséquence clinique. Trois échecs d'implantation ont été observés lors des implantations par voie artérielle rétrograde, le stent venant buter sur les calcifications de la valve aortique native. Les 3 valves ont alors soit été ramenées dans l'artère iliaque et enlevées chirurgicalement (1 cas), soit implantées dans l'aorte descendante (2 cas).

La valve percutanée a toujours été placée à distance des ostia coronaires qui sont restés parfaitement perméables. Les échocardiographies ont démontré constamment une large ouverture de la valve native refoulée et comprimée par le stent avec une surface fonctionnelle qui a augmenté en moyenne de $0,6$ à $1,7 \text{ cm}^2$ par planimétrie. De même, le gradient transvalvulaire aortique a diminué de 37 à 9 mmHg . Une fuite paravalvulaire de grade 0 ou 1 a été observée dans 10 cas, de grade 2 dans 12 cas, et de grade 3 dans 5 cas.

Une amélioration clinique remarquable a fait suite aux implantations. Le bon fonctionnement de la bioprothèse au cours de l'évolution a régulièrement été confirmé par échocardiographie qui a toujours retrouvé des valvules fines et mobiles, sans régurgitation intraprothétique, avec des surfaces valvulaires comprises entre $1,5$ et $1,7 \text{ cm}^2$. Le taux de complications majeures à 1 mois est de 26 % chez ces patients très fragiles (décès par tamponnade ($n = 2$), sepsis ($n = 1$), arythmie ($n = 1$), mort cérébrale après arrêt cardiaque ($n = 1$), décès inexpliqué à l'autopsie ($n = 1$), un accident vasculaire cérébral lors du franchissement de la valve aortique par le guide). Du fait de leurs comorbidités, un grand nombre de patients sont décédés pendant la période de suivi, mais sans qu'il ait jamais été constaté de dysfonctionnement de valve. Actuellement, 10 patients sont en vie avec un suivi de 1 à 2 ans et demi.

3. – Perspectives

L'implantation percutanée d'une valve aortique est une technique très récente, encore en constante évolution. Une amélioration technologique qui paraît considérable a été le déve-

loppement d'un nouveau cathéter orientable (FlexCath) qui facilite l'implantation de la valve par voie artérielle rétrograde en permettant de centrer le stent dans la valve aortique, diminuant ainsi nettement le risque d'échec de franchissement de la valve que nous avons rencontré dans notre expérience initiale du fait du positionnement du guide à travers une commissure. Cette technique a été évaluée au Canada du fait de la lenteur d'obtention des autorisations administratives en France. Les premiers résultats viennent d'être publiés [13] et l'expérience totale est actuellement de 41 patients.

Une seconde amélioration technologique, également évaluée au Canada, a été l'utilisation d'une valve de plus gros calibre (26 mm de diamètre). En effet, nous ne disposons jusqu'à ce jour que de valves de 23 mm, quelle que soit la taille de l'anneau aortique du patient. Cela a été en grande partie responsable des insuffisances aortiques paravalvulaires observées dans notre expérience. Les résultats qui viennent d'être publiés sont très encourageants à cet égard [13] et ont été largement confirmés depuis cette publication. Cette nouvelle valve ainsi que le nouveau cathéter vont pouvoir être très prochainement utilisés en France dans l'étude multicentrique REVIVE, une étude déjà débutée dans plusieurs centres en Europe, avec comme dans l'étude similaire américaine REVIVAL des résultats initiaux excellents.

Une autre méthode d'implantation est actuellement à l'étude, qui consiste à mettre la valve en place de façon chirurgicale par voie transapicale. C'est encore à Vancouver, au Canada, que cette technique est en cours d'évaluation avec déjà 6 patients implantés et des résultats très favorables. Cela pourrait élargir les indications aux patients sans abord artériel fémoral acceptable.

Enfin, une autre indication thérapeutique devrait se développer dans l'avenir, celle des bioprothèses dégénérées qui offrent une zone d'implantation idéale pour la valve percutanée. Des résultats encourageants ont en effet été obtenus chez l'animal et cette technique pourrait être idéale pour le traitement des patients âgés chez lesquels un remplacement valvulaire redux est à très haut risque.

■ CONCLUSION

En ce qui concerne le traitement médical du rétrécissement aortique, les espoirs qui avaient été récemment soulevés sur le rôle des statines pour ralentir la progression de la maladie ont été déçus et il n'y a aucune raison actuellement pour prescrire des statines dans cette indication.

Pour les patients chez lesquels le remplacement valvulaire aortique est à haut risque, et bien que notre expérience soit encore limitée, nous avons déjà pu montrer que l'implantation percutanée d'une valve aortique chez des patients présentant un rétrécissement aortique calcifié est possible sous anesthésie locale, même dans des situations cliniques critiques. Une surface aortique de 1,7 cm² peut ainsi être obtenue et se maintient durant le suivi à moyen terme. Il n'a pour l'instant pas été observé d'occlusion coronaire ou de migration secondaire. Il est probable que la possibilité de disposer prochainement de 2 tailles de valve (23 et 26 mm) va permettre de diminuer l'incidence des fuites aortiques paravalvulaires. Surtout, les améliorations techniques en cours devraient faciliter la réalisation et la diffusion de la technique. Les études multicentriques en cours en Europe et en Amérique du nord pourraient permettre de valider cette nouvelle technique comme alternative thérapeutique pour le traitement des patients présentant un rétrécissement aortique serré et à haut risque pour un remplacement valvulaire chirurgical. ■

Bibliographie

1. IUNG B, BARON G, BUTCHART EG *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1 231-43.
2. FREEMAN WK, SCHAFF HV, O'BRIEN PC, ORSZULAK TA, NAESSENS JM, TAJIK AJ. Cardiac surgery in the octogenarian: perioperative outcome and clinical follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18: 29-35.
3. PASIC M, CARREL T, LASKE A *et al.* Valve replacement in octogenarians: increased early mortality but good long-term result. *Eur Heart J*, 1992; 13: 508-10.
4. ROSENHEK R. Statins for aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2441-43.
5. COWELL SJ, NEWBY DE, PRESCOTT RJ *et al.* A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2389-97.
6. KHOT UN, NOVARO GM, POPOVIC ZB *et al.* Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1 756-63.
7. O'KEEFE JH, VLIESTRA RE, BAILEY KR, HOLMES JR DR. Natural history of candidates for balloon aortic valvuloplasty. *Mayo Clin Proc*, 1987; 62: 986-91.
8. CRIBIER A, SAVIN T, SAOUDI N *et al.* Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients. An alternative to valve replacement? *Lancet*, 1986; 1: 63-7.
9. TRON C, ELTCHANINOFF H, ANSELME F *et al.* Etat actuel de la valvuloplastie aortique chez l'octogénaire: à propos d'une série récente (1989-1990) de 70 patients. *Arch Mal Cœur*, 1993; 86: 1 667-73.
10. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BORENSTEIN N *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. First human case description. *Circulation*, 2002; 106: 3 006-8.
11. 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.
12. 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: 1 214-23.
13. WEBB JG, CHANDAVIMOL M, THOMPSON CR *et al.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, 2006; 113: 842-50.