

Valvulopathies : quoi de neuf ?



→ **H. ELTCHANINOFF,
C. FRACCARO, C. HAUVILLE,
M. GODIN, C. TRON,
A. CRIBIER**

Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle, ROUEN.

L'année 2009 a vu croître l'enthousiasme de la communauté médicale vis-à-vis des implantations transcutanées de valves aortiques pour le traitement du rétrécissement aortique calcifié (RAC), une alternative qui semble se révéler salvatrice pour les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire en Europe, et le remboursement obtenu en France et en Allemagne ont, sur cet aspect, un effet remarquable. Les résultats de l'étude PARTNER-US en Amérique du Nord (valve Edwards Sapien contre chirurgie conventionnelle chez les patients à haut risque) sont évidemment très attendus et pourraient, s'ils sont positifs, s'accompagner d'une explosion des indications aux Etats-Unis dès le début de l'année prochaine. Huit ans

après la première implantation valvulaire aortique chez l'Homme, cette innovation thérapeutique peut être considérée maintenant comme faisant partie de l'arsenal thérapeutique de cette affection valvulaire.

Parallèlement se poursuit l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale avec une présentation récente des premiers résultats de l'étude randomisée EVEREST.

Le traitement transcutané du rétrécissement aortique

Rappelons que 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 avec le modèle Edwards (Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA). En ce qui concerne la CoreValve, la première implantation remonte à 2004 [4] et la société CoreValve a été acquise récemment par la société Medtronic (Irvine, CA, USA).

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. Le remboursement tant attendu a été obtenu dans notre pays pour 33 centres homologués par

les autorités (texte du *Journal Officiel* du décembre 2009) permettant une expansion de ces techniques dans le cadre d'un registre national encadré (Registre FRANCE: *FRench Aortic National CoreValve and Edwards*).

A ce jour, plus de 14000 patients ont été implantés dans le monde avec l'un de ces deux modèles dans le cadre d'études de faisabilité et de registres [2-12]. Aux Etats-Unis, l'inclusion des patients dans l'étude PARTNER-US s'est achevée en août 2009 (plus de 1200 patients dans 26 centres) et les résultats en ce qui concerne la mortalité à 1 an (critère principal) seront partiellement connus en fin d'année. Il s'agit d'une grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve d'Edwards, qui comporte une randomisation des patients contre la chirurgie traditionnelle. Deux cohortes sont constituées après confirmation du haut risque chirurgical: une cohorte A où l'implantation trans-cathéter (voie transfémorale ou trans-apicale en fonction de l'état artériel) est comparée à la chirurgie de remplacement valvulaire et la cohorte B (chirurgie formellement contre-indiquée) où la comparaison est effectuée avec le traitement médical (incluant la valvuloplastie par ballonnet). Une étude équivalente avec la CoreValve est en cours de discussion aux Etats-Unis.

1. Description des deux modèles de valve (fig. 1 et 2)

Les deux modèles de valve actuellement disponibles et commercialisés en Europe diffèrent dans leur concept sur plusieurs points touchant aux

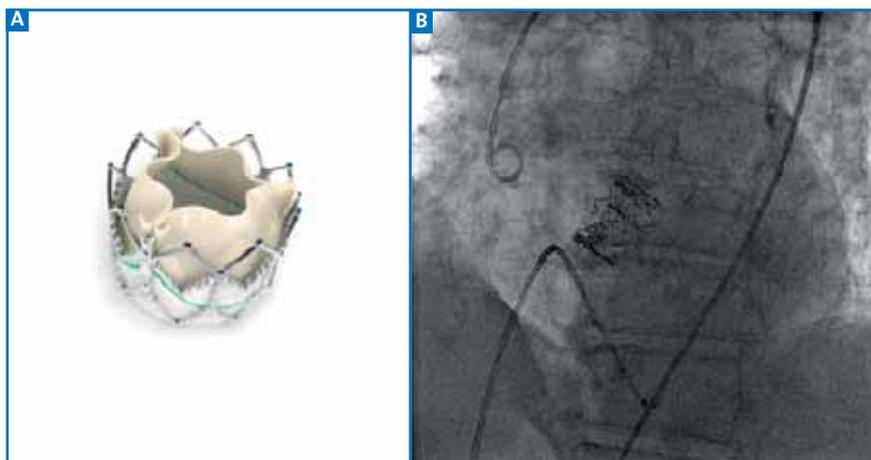


FIG. 1 : Valve Edwards Sapien XT.

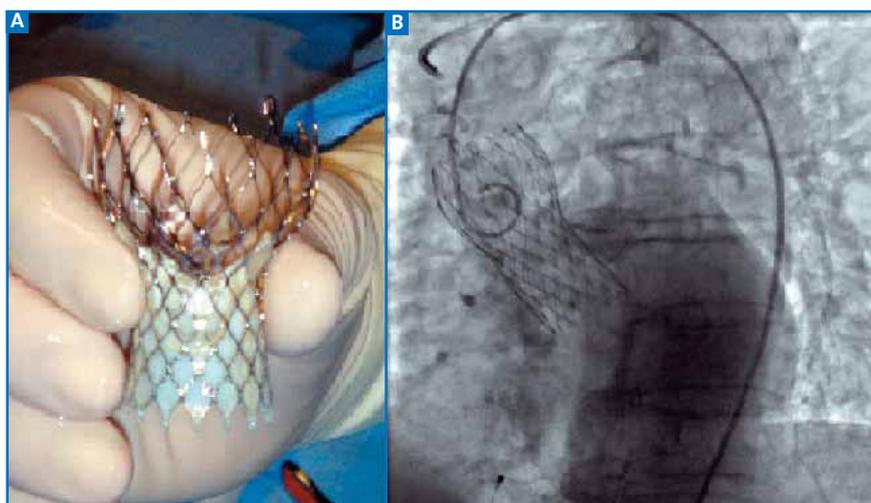


FIG. 2 : Valve CoreValve.

modes de déploiement, au matériel utilisé pour le stent et la bioprothèse, et aux procédés de fixation au sein de la valve aortique native.

Une nouvelle génération de valve Edwards, la valve Edwards Sapien XT, vient d'être commercialisée en Europe après marquage CE. Elle va remplacer progressivement dans tous les centres européens la valve Edwards Sapien originelle avec laquelle ont été réalisés toutes les dernières études de faisabilité et les registres post-commercialisation. Le

stent a été modifié. Il est maintenant en cobalt-chrome et non plus en acier, et comporte moins de cellules tout en conservant les excellentes caractéristiques physiques du stent initial. Les avancées technologiques ont aussi permis une réduction très importante du calibre du système de délivrance (Novaflex) et de l'introducteur, actuellement de 18F ou 19F en fonction de la taille de valve utilisée au lieu de 22F et 24F jusque-là nécessaires, ce qui constituait une limitation au recours à l'abord fémoral. Le péricarde bovin qui constitue la valve

elle-même est inchangé et bénéficie toujours des avancées de la compagnie Edwards dans ce domaine, avec toutes les caractéristiques de la valve Perimount Magna de Carpentier-Edwards. Le stent est déployé au niveau de l'anneau aortique (sans couverture des ostia coronaires et sans débordement sur le septum interventriculaire et l'insertion de la valve mitrale) par expansion d'un ballonnet.

Le stent de la CoreValve est en Nitinol, beaucoup plus long (53 mm), libéré par retrait d'une gaine. Il assure deux niveaux de fixation sur l'aorte ascendante, largement au-dessus des ostia coronaires et sur l'anneau aortique et la bioprothèse est en péricarde de porc.

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 26 et 29 mm pour un anneau compris entre 20 et 27 mm de diamètre. Le gradient résiduel transvalvulaire obtenu est en moyenne comparable avec les deux modèles de valve, inférieur à 10 mmHg, et les surfaces d'ouverture valvulaire dépassent en général 1,7 cm². Les deux types de valve peuvent être implantés par voie trans-artérielle fémorale; la valve CoreValve peut être aussi implantée par voie sous-clavière si son calibre est supérieur à 6 mm [13], et la valve Edwards offre la possibilité d'être implantée par voie trans-apicale (par introduction intra-ventriculaire gauche après ouverture limitée de la paroi thoracique). Ces voies d'abord alternatives permettent l'implantation chez de nombreux patients dont l'axe ilio-fémoral n'est pas de qualité suffisante pour permettre le cathétérisme rétrograde. A cet égard, l'imagerie est essentielle pour sélectionner la voie d'abord, et le scanner joue ici un rôle primordial.

2. Implantation par voie artérielle fémorale

Les résultats les plus récents sont tirés des registres post-commercialisation en Europe. Le Registre SOURCE sur 1 038 patients pour le modèle Edwards (présenté au TCT 2009), le registre FRANCE évaluant les deux modèles (présenté au congrès de l'AHA en novembre 2009), les séries récentes de Grube *et al.* [6], de Webb *et al.* [8] et le registre canadien [10] 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. Les résultats hémodynamiques sont excellents avec une surface aortique finale dépassant 1,7 cm² (registre FRANCE) avec pour conséquence une amélioration spectaculaire des patients, plus de 85 % étant en classe 1 ou 2 à 6 mois. La mortalité à 1 mois est inférieure ou proche de 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. L'effet de la courbe d'apprentissage sur les complications a été bien démontré par plusieurs auteurs [8, 10].

Sur l'ensemble des études, le taux d'AVC est de l'ordre de 2-3 %, le taux d'infarctus < 2 %. Le risque d'occlusion coronaire est exceptionnel, en général inférieur à 1 %. Le taux de BAV complet appareillés à 1 mois est < 5 % pour le modèle Edwards et largement supérieur avec la CoreValve, pouvant concerner 1/4, voire 1/3 des patients. Cette complication spécifique à la CoreValve, retrouvée dans toutes les études, est vraisemblablement liée aux particularités de fixation sous-aortique de cette valve venant exercer une pression sur le septum inter-ventriculaire et les voies de conduction. Les compli-

cations vasculaires graves, bien qu'en nette diminution avec la meilleure sélection des patients et la disponibilité de la voie trans-apicale et sous-clavière, restent de l'ordre de 8 % en raison de la taille des introducteurs

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 [5, 12]. 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 trans-fémorale. Sur les résultats préliminaires dans le registre SOURCE (575 Pts implantés pour voie transapicale) [12], le taux de succès est élevé (92,7 %) et la mortalité à 1 mois est de 10,3 %, taux comparable à celui de la série récente de Vahanian *et al.* [9]. Le taux d'AVC est de 2,6 % et la nécessité d'implantation d'un pacemaker de 7,3 %. Dans la série multicentrique canadienne [10], le taux de survie est de 78 % à 1 an pour les patients implantés par voie transapicale. Cette technique est, bien entendu, plus lourde que la voie fémorale, associant thoracotomie et anesthésie générale chez des patients ayant davantage de comorbidités, en particulier de maladie artérielle périphérique, ce qui est reconnu comme accentuant le risque de la chirurgie cardiaque.

4. Résultats à long terme

Le respect des structures anatomiques et la qualité du modèle (bioprothèse et

stent) nous semblent cruciaux pour garantir les résultats immédiats et à long terme de ces techniques. Ce point a été souligné récemment par Piazza *et al.* [14] 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. Le taux de survie à 1 an est de 72 % sans aucune dysfonction prothétique, et même de 80 % dans le registre SOURCE. Le plus long suivi publié émane de l'équipe de Webb *et al.* [8] avec un taux de survie de 60 % à 2 ans. Dans notre série, une patiente dépasse actuellement 6,5 ans de suivi avec le modèle initial de valve d'Edwards (péricarde équin) et l'échographie montre la persistance d'une fonction valvulaire excellente et inchangée depuis l'implantation.

5. Perspectives

En ce qui concerne la valve d'Edwards, comme souligné plus haut, d'importantes avancées technologiques ont été récemment introduites en Europe et d'autres devraient être disponibles dans les mois qui viennent. 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 20 mm) ou de l'implantation dans les grands anneaux aortiques (valve de 29 mm). Avec le modèle CoreValve, l'évolution va également vers une modification du cathéter, améliorant la précision et la sécurité des implantations.

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), qui auraient l'avantage d'être récupérables et repositionnables. L'expérience est encore très limitée avec les tout premiers cas d'implantation humaine le plus souvent transitoires en peropératoire avant remplacement valvulaire aortique, mais également une étude européenne avec la Direct Flow.

Le traitement percutané de l'insuffisance mitrale

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM), les avancées sont moins rapides et beaucoup 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), le Carillon Contour System (Cardiac Dimensions) et Viacor Shape Changing Rods system [15]. 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. Elle consiste à réunir l'extrémité libre des deux feuillets de la valve mitrale par un clip (E-Valve). Il s'agit d'une technique longue et difficile, réalisée par voie trans-septale sous contrôle radiologique et échographie trans-œsophagienne. La mise en place du clip a été évaluée dans l'étude multicentrique EVEREST II qui vient d'être présentée au congrès de l'*American College of Cardiology* en mars 2010 à Atlanta (USA). Cette étude 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. L'objectif principal de l'étude randomisée est un critère combiné de survie à 1 an, sans intervention chirurgicale et sans fuite résiduelle > 3. Les résultats montrent des résultats encourageants pour cette nouvelle technique avec 72 % des 178 patients traités avec succès vivants à 1 an, sans intervention et avec une fuite mitrale ≤ 2.

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 14 000 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.

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. WALTHER T, DEWEY T, BORGER M *et al*. Transapical aortic valve implantation: step by step. *Ann Thorac Surg*, 2009; 87: 276-83.
6. 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.
7. 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.
8. WEBB JG, ALTWEGG L, BOONE RH *et al*. Transcatheter aortic valve implantation:

- impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation*, 2009; 119: 3009-16.
9. HIMBERT D, DESCOUTURES F, AL-ATTAR N *et al*. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 303-11.
 10. RODES-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al*. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk. Acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1080-90.
 11. TCHETCHE D, DUMONTEIL N, SAUGUET A *et al*. Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population. *EuroIntervention*, 2010; 5: 659-65.
 12. WENDLER O, WALTHER T, NATAF P *et al*. Trans-apical aortic valve implantation: univariate and multivariate analyses of the early results from the SOURCE registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010, [Epub ahead of print].
 13. FRACCARO C, NAPODANO M, TARANTINI G *et al*. Expanding the eligibility for transcatheter aortic valve implantation: the trans-subclavian retrograde approach using the III generation CoreValve revalving system. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2009; 2: 828-33.
 14. 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.
 15. PIAZZA N, BONAN R. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation: coronary sinus approach. *J Interven Cardiol*, 2007; 20: 495-508.

L'auteur a déclaré être proctor pour Edwards Lifesciences.