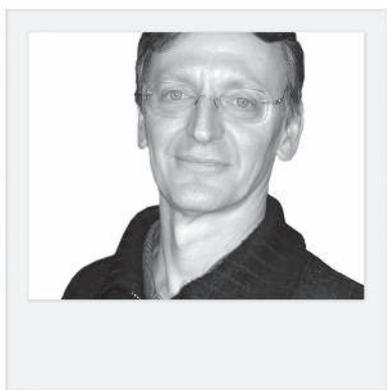


L'étude PARTNER étend les indications potentielles de l'implantation percutanée d'une valve aortique aux patients opérables



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

En 1985, à Rouen, le Pr Alain Cribier effectuait la première dilatation percutanée d'un rétrécissement aortique serré. En appliquant cette technique à plusieurs patients, il a démontré qu'elle permettait un soulagement rapide des symptômes, mais qu'elle n'était qu'un remède transitoire car le rétrécissement réapparaît rapidement. Au terme de plusieurs années de recherche d'une solution au problème de la "resténose valvulaire", Alain Cribier implantait en 2002 chez l'homme, par voie transeptale, la première valve aortique percutanée, dans le traitement du rétrécissement aortique (RAo) serré symptomatique.

Depuis, la technique a connu plusieurs évolutions concernant la valve et les modalités d'implantation.

Après la première valve expérimentale Cribier-Edwards suivie par la valve SAPIEN THV nécessitant d'utiliser des systèmes de large diamètre, a été développée la valve SAPIEN XT (ou SAPIEN Edwards) montée sur un système de délivrance de plus faible diamètre (le système Novaflex). Il s'agit d'une valve sertie sur un ballon qui est positionnée à l'orifice aortique et délivrée par gonflement du ballon. Un autre type de valve a été développé, la valve *CoreValve ReValving System* (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), qui est une valve auto-expansive. La particularité de cette valve est d'être accrochée à l'anneau valvulaire aortique, mais aussi sur l'aorte au-dessus des orifices des artères coronaires.

Les deux valves peuvent être délivrées des systèmes dont le diamètre est de 18-19F. Ces deux valves implantables par voie percutanée sont commercialisées en Europe depuis 2007 où elles ont obtenu le marquage CE. Le remboursement a été obtenu en France en décembre 2009 pour l'implantation de ces deux valves dans 33 centres homologués par la Haute Autorité de Santé (HAS). Les indications cliniques retenues par la HAS sont les patients ayant une contre-indication au remplacement valvulaire aortique chirurgical et/ou les patients à risque chirurgical élevé définis par un Euroscore > 20 % et/ou un STS > 10 %.

Les modifications des voies d'implantation ont compris :

- le développement d'une implantation par voie cardiaque trans-apicale

- sans CEC en 2004 (Webb) indiquée chez les patients chez lesquels la voie d'abord fémorale n'est pas possible,
- le développement de la voie artérielle fémorale rétrograde en 2005 (Webb),
- le développement de la voie artérielle sous-clavière rétrograde et la valve CoreValve qui a eu un marquage CE en décembre 2010 pour l'implantation par voie sous-clavière.

Lorsque la voie fémorale n'est pas possible, la voie cardiaque apicale est essentiellement destinée à l'implantation d'une valve SAPIEN Edwards et la voie sous-clavière est essentiellement destinée à l'implantation d'une CoreValve.

Entre 2002 et la fin l'année 2010, il a été estimé que 25 000 patients dans le monde avaient eu une implantation d'une valve aortique percutanée, dont 12000 avaient eu une CoreValve. Il a aussi été estimé que la prévalence mondiale du rétrécissement aortique symptomatique était de 300000 patients et qu'un tiers de ces patients étaient inopérables (*Eur H J*, 2005 : 26 : 2714-2720).

Pendant cette période de 8 ans, l'évaluation de la technique avait été essentiellement faite sous forme de registres évaluant successivement la faisabilité, le taux de succès précoce, le taux de succès sans événements indésirables avec des suivis progressivement croissants... Les critères d'évaluation des résultats dans ces différents registres n'ont pas eu des définitions homogènes.

En 2007, à la demande de la FDA, débute le premier essai thérapeutique contrôlé destiné à évaluer l'implantation percutanée d'une valve aortique (IPVA), l'étude PARTNER (*Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve*).

Les enjeux de l'étude PARTNER

La grande particularité de l'étude PARTNER est qu'elle comporte deux essais distincts.

- Le premier est dénommé PARTNER cohorte B et la question qu'il évalue est : si l'IPVA est un traitement des patients inopérables, cette technique apporte-t-elle un réel bénéfice par rapport à une prise en charge standard du rétrécissement aortique serré symptomatique chez un patient inopérable ?

- Le second est dénommé PARTNER cohorte A et doit permettre à la technique de franchir un pas majeur puisqu'il doit évaluer son apport comparativement à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez des patients opérables mais à haut risque. Si le résultat de cette étude est favorable, l'indication de la technique ne sera donc plus réservée aux patients inopérables.

A noter que la cohorte A a fait l'objet d'une double randomisation. Les patients ont d'abord été randomisés pour avoir soit la chirurgie, soit une IPVA. Et, comme il avait été envisagé que le bénéfice de l'IPVA pouvait être différent selon que la voie d'implantation était apicale ou fémorale, puisque ne s'adressant pas aux mêmes types de patients, les patients randomisés pour avoir une IPVA ont de nouveau été randomisés pour avoir soit une implantation par voie fémorale, soit une implantation par voie cardiaque apicale.



Les principaux critères d'inclusion dans l'ensemble de l'étude ont été :

- un RAO serré défini par une surface valvulaire aortique inférieure à 0,8 cm², un gradient transvalvulaire moyen d'au moins 40 mmHg ou un pic de vélocité aortique d'au moins 4 m/sec,
- et des symptômes de retentissement du RAO définis par un stade NYHA II à IV.

Les patients inclus dans la cohorte B devaient être jugés non opérables parce qu'ils avaient une ou des maladies associées prédisant une probabilité de décès lors des 30 jours suivants la chirurgie d'au moins 50 % ou l'évolution vers un état grave irréversible.

Les patients inclus dans la cohorte A devaient avoir été jugés à haut risque chirurgical du fait d'un score de risque STS (*Society of Thoracic Surgeons*) au moins égal à 10 % ou du fait de maladies associées conduisant à envisager un risque de décès d'au moins 15 % lors des 30 jours suivants la chirurgie.

PARTNER cohorte B : une réduction importante de la mortalité totale

Les résultats de l'étude PARTNER cohorte B sont disponibles et publiés depuis octobre 2010. Cette partie de l'étude a conduit à inclure 358 patients âgés en moyenne de 83 ans, tous suivis pendant 1 an.

Les résultats concernant la cohorte B ont montré une nette supériorité de

l'IPVA par rapport à la prise en charge standard du RAO sur les critères principaux évalués. La prise en charge standard comprenait un traitement médical jugé optimal et pouvait comprendre une dilatation valvulaire aortique percutanée.

Dans la cohorte B, la mortalité totale à 1 an a été de 30,7 % dans le groupe IPVA et de 50,7 % dans le groupe traitement standard, soit une diminution relative du risque de 45 % (risque relatif: 0,55; IC 95 %: 0,40-0,74; p < 0,001 pour la différence).

La mortalité cardiovasculaire à 1 an a été de 20,5 % dans le groupe IPVA et de 44,6 % dans le groupe traitement standard, soit une réduction relative du risque de 61 % (risque relatif: 0,39; IC 95 %: 0,27-0,56; p < 0,001 pour la différence).

La mortalité totale et le taux de réhospitalisation à 1 an ont été de 42,5 % dans le groupe IPVA et de 71,6 % dans le groupe traitement standard, soit une réduction relative du risque de 54 % (risque relatif: 0,46; IC 95 %: 0,35-0,59; p < 0,001 pour la différence).

PARTNER cohorte A : l'extension du bénéfice aux patients opérables

Les résultats de la cohorte A ont démontré que l'IPVA n'est pas inférieure à la chirurgie de remplacement valvulaire à 1 an, en termes de mortalité totale. Ils renseignent sur les risques respectifs de ces deux techniques à 1 an.

La cohorte a inclus 699 patients, âgés en moyenne de 84,1 ans. Parmi ces patients, 492 ont été randomisés pour avoir ou une chirurgie ou une IPVA par voie fémorale et 207 pour avoir ou une chirurgie ou une IPVA par voie cardiaque apicale.

La mortalité totale à 1 an a été de 24,2 % dans le groupe IPVA et de 26,4 % dans le groupe RVA, permettant de démontrer la non infériorité du IPVA par rapport à la chirurgie (RR: 0,93; IC 95 % : 0,71-1,22; p = 0,62).

Les types de complications ont été différents selon que les patients avaient eu une chirurgie valvulaire ou une IPVA :

- la mortalité à 30 jours a été plus élevée, bien que plus faible qu'envisagé, dans le groupe chirurgical (6,5 %) que dans le groupe interventionnel (3,4 %),
- il y a eu plus d'AVC (5,1 vs 2,4 %) et de complications vasculaires à 1 an dans le groupe non chirurgical,
- il y a eu plus d'hémorragies majeures (19,5 vs 9,3 %) et de fibrillation auriculaire à 1 an (16,0 vs 8,6 %) dans le groupe chirurgical,
- il y a eu plus de fuites péri-prothétiques modérées dans le groupe non chirurgical.

Concernant le critère principal, il n'y a pas eu de différence d'effet selon que les patients ont été traités par voie fémorale (risque relatif: 0,89; IC 95 % : 0,64-1,22) ou par voie cardiaque apicale (risque relatif: 1,10; IC 95 % : 0,71-1,71).

Synthèse de l'étude PARTNER

La cohorte B de l'étude PARTNER démontre de façon certaine que l'IPVA est supérieure à une prise en charge sans IPVA pour réduire la mortalité totale à 1 an de patients ayant un Rao serré symptomatique ne pouvant être opéré du fait d'un risque chirurgical trop élevé. **La réduction absolue du risque est importante, égale à 20 %. Il suffit donc de traiter 5 patients par IPVA pour éviter un décès à 1 an. Cette étude valide le bien-fondé de la technique.**

La cohorte A de l'étude PARTNER montre que la mortalité totale à 1 an

de patients ayant un Rao serré symptomatique à risque chirurgical élevé mais jugé acceptable n'est pas inférieure avec l'IPVA à une prise en charge chirurgicale. Les complications associées aux deux modalités de traitements sont différentes avec notamment plus d'AVC dans le groupe ayant eu une IPVA et plus d'hémorragies majeures dans le groupe ayant eu une chirurgie valvulaire. **Ce résultat fait franchir une étape majeure à la technique d'implantation percutanée d'une valve aortique: elle devrait permettre d'élargir les indications de l'IPVA aux patients jusqu'à présents considérés comme pouvant être opérés malgré un risque chirurgical élevé.**

Limites

1. Cohorte B

Les résultats de la cohorte B pourraient être relativisés en ce sens que parmi les 179 patients du groupe sous traitement standard, 4 ont eu une IPVA, 12 ont eu une chirurgie de remplacement valvulaire et au moins 80 % ont eu une dilatation percutanée de valve aortique. Il a ainsi été jugé dans des lettres au NEJM que le groupe contrôle de cette étude n'en était pas vraiment un puisqu'il avait été soumis à une procédure ancienne, dépassée et "à risque". Par ailleurs, 4 patients sur 179 du groupe IPVA n'ont pas eu d'IPVA. Cependant, dans le groupe traitement standard, hormis la déviation de protocole consistant à proposer une IPVA, il est logique qu'en 1 an de suivi, tous les choix thérapeutiques possibles aient été envisagés et parfois effectués pour ce type de patient dont la mortalité totale à 1 an a été de 30 %.

L'absence de réalisation d'une IPVA chez les patients assignés à ce groupe est la conséquence d'un échec de pro-

cédures. Les auteurs de l'étude ont répondu à ces critiques en précisant que la dilatation aortique était un choix possible de traitement chez de tels patients, et que d'ailleurs, dans leur étude, les patients ayant eu une dilatation valvulaire aortique avaient eu un meilleur pronostic que ceux n'en ayant pas eu, ce pronostic restant cependant significativement inférieur à celui du groupe ayant eu une IPVA.

Une autre limite est que les patients des deux groupes n'étaient pas parfaitement comparables: en effet, le score EuroSCORE était de 26,4 % dans le groupe ayant eu une IPVA alors qu'il était de 30,4 % (p = 0,04 pour la différence) dans le groupe ayant eu le traitement standard, cela pouvant indiquer un meilleur pronostic spontané dans le groupe ayant eu l'IPVA. Les objections à cette critique ont été de 3 ordres:

- le critère d'inclusion était le score STS, or il n'a pas été différent entre les deux groupes comparés (11,2 vs 12,1 %, avec p = 0,14 pour la différence),
- il est possible que dans une étude de si faible taille, des différences puissent exister entre les groupes comparés, d'ailleurs, les patients du groupe IPVA avaient plus souvent une aorte très calcifiée (aorte porcelaine) que ceux du groupe standard,
- après ajustement du résultat sur les principales différences entre les groupes, la différence en termes de mortalité totale reste nettement significative.

Enfin, le bénéfice est tellement ample qu'il est fort peu probable que les limites décrites aient influencé de façon significative le résultat constaté.

2. Cohorte A

Les limites potentielles concernant la cohorte A sont de plusieurs natures.

Les deux plus importantes sont relatives à la puissance de l'étude, eu

égard au critère primaire et à l'évolution du résultat dans le long terme. S'il est clair qu'à court terme la mortalité totale dans le groupe chirurgie est plus élevée que dans le groupe IPVA, et qu'il n'y a pas de différence à 1 an, et bien que les courbes de survie donnent l'aspect iconographique de fusionner entre la première et la seconde année, qu'en sera-t-il ultérieurement? Vont-elles diverger en défaveur d'un des deux traitements?

Quoi qu'il en soit de ces interrogations, il est incontestable que l'étude PARTNER doit permettre d'élargir les indications de l'IPVA aux patients jusqu'à présents considérés comme pouvant être opérés.

L'avenir

La valve CoreValve est aussi en évaluation dans un essai à deux comparaisons comme l'étude PARTNER. Cet essai effectué en accord avec la FDA est dénommé *CoreValve U.S. Pivotal Clinical Trial*. Il a débuté

en décembre 2010 et doit inclure 1 300 patients. Après la mise à disposition des résultats de la cohorte B de l'étude PARTNER, la branche de l'étude comparant la CoreValve au traitement standard a été modifiée pour ne comprendre qu'une évaluation de la mortalité totale et des AVC chez les patients ayant une CoreValve et jugés inopérables. Il a en effet été admis qu'il n'était plus éthique de poursuivre l'étude avec une groupe de patients ne recevant pas une IPVA.

Par ailleurs, l'avenir de l'IPVA va s'orienter dans deux voies complémentaires:

- l'évaluation de son apport chez des patients à risque chirurgical moindre que celui des patients de la cohorte A de l'étude PARTNER. Cela permettra de juger si les indications de cette technique peuvent être étendues. Le corollaire à une extension des indications à de tels patients sera de connaître la durée de vie de la valve et si nécessaire de l'améliorer;
- l'amélioration de la technique.

Concernant ce dernier point, plusieurs valves sont en évaluation ou en phase de développement: les valves Lotus (Boston Scientific Inc., USA), Direct Flow (Direct Flow Medical Inc., USA), HLT (Heart Leaflet Technologies Inc., USA), Engager (Medtronic Inc., USA), JenaClip (JenaValve Inc., Allemagne)...

Les principaux objectifs poursuivis dans ces développements sont: une réduction du diamètre des systèmes d'implantation (donc *a priori* un choix préférentiel de valves auto-expansives), un positionnement aortique plus simple et la possibilité de retirer la valve par voie percutanée.

Conflits d'intérêts de l'auteur: Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Diagnostics, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.