

LE DOSSIER TAVI

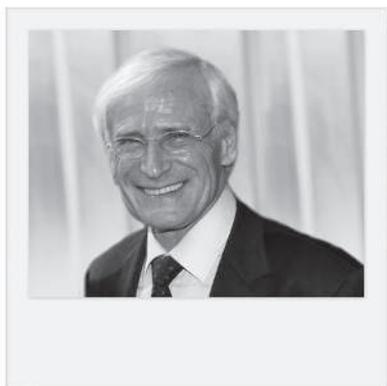
Histoire du TAVI et perspectives

RÉSUMÉ : Le développement du TAVI a été une longue odyssée depuis la naissance du concept dès les années 1990. Les premières prothèses montées sur ballonnet ont été expérimentées sur l'animal en 2000, avant la première implantation humaine à Rouen en 2002, suivie d'une première série rouennaise.

Deux modèles de valve sont utilisés actuellement, la valve d'Edwards expansible par ballonnet et la CoreValve auto-expansible, commercialisés depuis 2007.

Les registres post-marketing et l'étude randomisée américaine PARTNER (Edwards) ont confirmé la qualité des résultats et précisé les indications, encore limitées aux patients à haut risque.

En 2011, plus de 50 000 patients (33 centres en France) ont été traités par TAVI dans le monde avec des résultats en constante amélioration expliquant l'engouement des équipes et la probabilité d'une extension des indications dans un avenir proche.



→ **A. CRIBIER,**
H. ELTCHANINOFF
Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle,
Université de Rouen,
ROUEN.

L'histoire du développement des valves aortiques percutanées (TAVI) en France par notre groupe (fig. 1) peut être considérée comme une *success story* dont les chances d'aboutir étaient à l'origine, dans les années 1990, quasi nulles. On ne peut donc que s'émerveiller du déve-

loppement extraordinaire de cette technologie, de son acceptation et de son expansion dans le monde, dix ans après l'"héroïque" première implantation humaine à Rouen, en avril 2002.

Nous retracerons ici les principales phases de cette odyssée, et ferons le

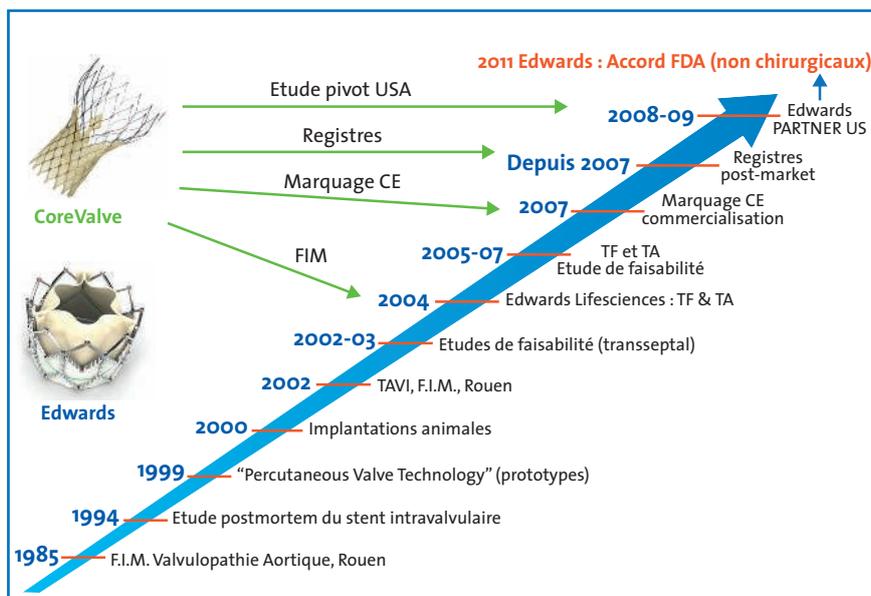


FIG 1 : Développement du TAVI, du concept à la période actuelle.

LE DOSSIER TAVI

point sur les prospectives, car l'histoire est loin d'être terminée.

Naissance d'un concept

Le point de départ de cette aventure peut être situé dès la fin des années 1980, avec la constatation décourageante de la fréquence des resténoses aortiques après dilatation au ballonnet du rétrécissement aortique calcifié (RAC). Nous avons initié cette méthode en septembre 1985 [1] dans l'espoir d'apporter une solution thérapeutique aux nombreux malades considérés à l'époque comme "non opérables", souvent au seul motif de leur âge. Cette technique qui permettait de pallier les symptômes de façon souvent remarquable, a connu un engouement mondial jusqu'à ce que l'on constate l'absence d'effet sur la survie et un taux de resténose de l'ordre de 80 % à un an [2].

Il fallait donc trouver une solution contre la resténose post-dilatation, et l'idée est venue de maintenir la valve ouverte de façon mécanique. L'essor des stents périphériques de Palmaz permettait en théorie d'envisager leur utilisation à cet effet.

Premières avancées, enthousiasme et frustration

En 1993 et 1994, des informations cruciales ont été obtenues à partir d'une étude autopsique chez l'Homme consistant à implanter des stents de Palmaz de 23 mm de diamètre au sein de valves calcifiées de RAC. Cette étude a démontré l'ouverture large, circulaire de l'orifice aortique après *stenting* et a permis de préciser la position et les dimensions idéales du stent permettant une implantation sous-coronaire sans contact avec le septum interventriculaire et le feuillet antérieur de la valve mitrale. En validant le concept de stent intravalvulaire dans le RAC, cette étude a été fondamentale.

Le modèle de valve utilisable, biologique ou non, ses caractéristiques physiques, son mode de fixation restaient à l'état d'hypothèses et de schémas. Durant quatre ans, nous avons recherché sans succès une compagnie biomédicale intéressée au développement du projet. Le scepticisme, voire l'ironie des experts étaient de règle, tant il apparaissait aberrant de concevoir un modèle de valve implantable par cathétérisme, notamment dans le cas particulier du RAC. Les complications potentielles, coronaires, aortiques, mitrales, cérébrales, mécaniques, étaient mises en avant et les ingénieurs jugeaient le projet irréaliste

Percutaneous Valve Technologies : le bout du tunnel

Une start-up, *Percutaneous Valve Technologies*, a été finalement créée en 1999, dans le but de mener ce projet à bien. Avec l'aide d'une compagnie israélienne, un premier modèle de prothèse expansible par ballonnet était créé, une valve tricuspide en polyuréthane sortie au sein d'un stent en acier. L'idée d'une prothèse auto-expansible en nitinol était rejetée, compte tenu d'une résistance insuffisante à la compression. Les innombrables tests en laboratoire et en banc d'essai se sont révélés très satisfaisants.

Expérimentation animale : premiers résultats

En septembre 2000 pouvait être réalisée à Paris (Institut Montsouris) la première implantation en position valvulaire aortique sur la brebis à l'aide de ce modèle de prothèse. Sortie sur un ballonnet de 23 mm, elle était introduite par le tronc brachio-céphalique. Le résultat optimal obtenu a constitué un tournant dans le développement de cette technique.

La présentation de ce cas à Washington (congrès TCT) a soulevé un enthousiasme mémorable, et convaincu nombre

d'investisseurs. Plus de cent implantations ont été réalisées ensuite sur l'animal durant deux ans, permettant cas après cas d'améliorer la prothèse et le système de délivrance. Des résultats à long terme ont été obtenus en développant un modèle expérimental original [3] qui a démontré l'absence de toute altération de la prothèse à 6 mois.

Première implantation humaine

Le 16 avril 2002, date de la première implantation chez l'homme à Rouen [4], marquera à jamais l'histoire de cette technique. La décision a été prise pour un patient jeune, de 57 ans, en choc cardiogénique lié à un RAC avec dysfonction ventriculaire majeure (fraction d'éjection à 12 %) et dont les multiples comorbidités contre-indiquaient le remplacement valvulaire. Après échec d'une dilatation aortique en urgence, la décision de tenter l'implantation percutanée en dernier recours s'est imposée, avec un soutien total de la famille et du patient. L'obstruction de deux pontages aortoiliaques imposait une voie d'abord transseptale qui rendait l'implantation encore plus risquée sur un patient mourant.

Cette première implantation fut néanmoins pleinement réussie et a confirmé la faisabilité de la technique, la qualité du résultat hémodynamique, l'absence d'occlusion coronaire, d'insuffisance mitrale, de BAV. Les présentations, la médiatisation et la publication de ce cas spectaculaire ont soulevé l'enthousiasme de la communauté médicale internationale.

Premières séries rouennaises

Deux études prospectives ont été menées à Rouen de 2003 à 2005 [5], incluant 40 patients en situation compassionnelle et en utilisant une valve modifiée en

péricarde équin. Ces études, menées par voie transseptale (80 % de succès), ont confirmé la faisabilité de l'implantation et la qualité du résultat hémodynamique et fonctionnel. Malgré l'extrême gravité des patients, plusieurs ont survécu au-delà de 2 ans, dont trois au-delà de 4 ans et un jusqu'à 6 ans et demi, sans aucune défaillance valvulaire. L'insuffisance aortique paravalvulaire fréquente était liée à la taille unique de 23 mm des valves disponibles.

L'extension progressive du protocole à d'autres centres européens et américains a toutefois souligné les limitations de la voie transseptale entre des mains moins entraînées. L'expansion du TAVI ne pouvait être envisagée qu'en modifiant la technologie et en rendant possible l'implantation par voie artérielle rétrograde, plus compatible avec l'expérience des équipes. Nous avons utilisé cette voie dans 7 cas (4 succès), mais il manquait un cathéter de délivrance adapté. Les progrès décisifs ont débuté après l'acquisition de notre start-up par Edwards Lifesciences.

Edwards Lifesciences : l'envol du TAVI

Cette compagnie, leader dans le domaine des bioprothèses chirurgicales, a rapidement modifié le matériel et les techniques d'implantation, en développant la valve Edwards SAPIEN (faisant suite à la valve Cribier-Edwards) de 23 et 26 mm, et des systèmes de délivrance pour la voie rétrograde (RetroFlex), évaluée par J. Webb au Canada et la voie transapicale (Ascendra) avec M. Mack et F. Mohr à Leipzig. Ces améliorations ont été évaluées hors du territoire national compte tenu des difficultés françaises de régulation. Ce n'est qu'avec un an de retard que les équipes françaises, dont la nôtre, ont pu être incluses dans les études européennes portant sur ces deux voies d'abord. Les résultats

satisfaisants, marqués toutefois par des complications spécifiques de ces deux accès sur des patients à très haut risque, ont abouti à une reconnaissance et un essor croissants du TAVI dans le monde.

En parallèle, depuis 2004, une valve concurrente faisait son chemin, la CoreValve, dont le stent auto-expansible en nitinol permettait l'utilisation de désilets d'introduction de calibres plus petits, un argument positif majeur pour nombre d'équipes. Le marquage CE a été obtenu en 2007 pour ces deux valves.

Confirmation de la place du TAVI dans l'arsenal thérapeutique du RAC

Plusieurs registres nationaux et internationaux [6-8] ont été menés avec les deux modèles de valve et leurs différentes voies d'abord après commercialisation. Plusieurs centaines de patients à haut risque ont été inclus en respectant les recommandations des sociétés savantes [9, 10]. Ces études ont contribué à préciser les critères cliniques et anatomiques d'inclusion, les aspects techniques d'implantation, la prévention et le traitement des complications. Les résultats immédiats et à long terme

n'ont cessé de s'améliorer avec l'expérience des équipes et les améliorations technologiques (fig. 2 et 3).

L'excellence des résultats hémodynamiques, l'amélioration durable de la symptomatologie, une mortalité inférieure aux scores prédictifs, ont été constamment observés. Les complications sont actuellement acceptables et comparables avec les deux modèles de valve, hormis les BAV complets manifestement plus fréquents avec la CoreValve.

Les résultats de l'étude américaine randomisée PARTNER-US avec la valve Edwards SAPIEN ont confirmé récemment l'extraordinaire bénéfice du TAVI chez les patients non opérables [11] avec une réduction de la mortalité de 20 % à un an, l'écart se creusant à 2 ans (indication validée par la FDA), et la similarité des résultats à un an sur la mortalité des patients à haut risque après TAVI ou chirurgie traditionnelle [12], autant de données cruciales pour l'avenir du TAVI.

En ce qui concerne la valve Edwards, le développement depuis 2010 du nouveau modèle SAPIEN-XT associé à une diminution marquée du calibre des introducteurs constitue une avancée technologique des plus prometteuses.

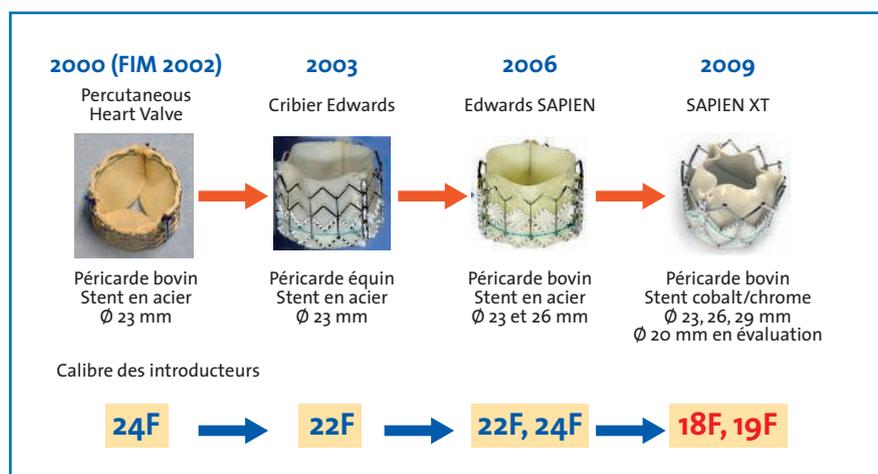


FIG 2 : Evolution des prothèses d'Edwards.

LE DOSSIER TAVI

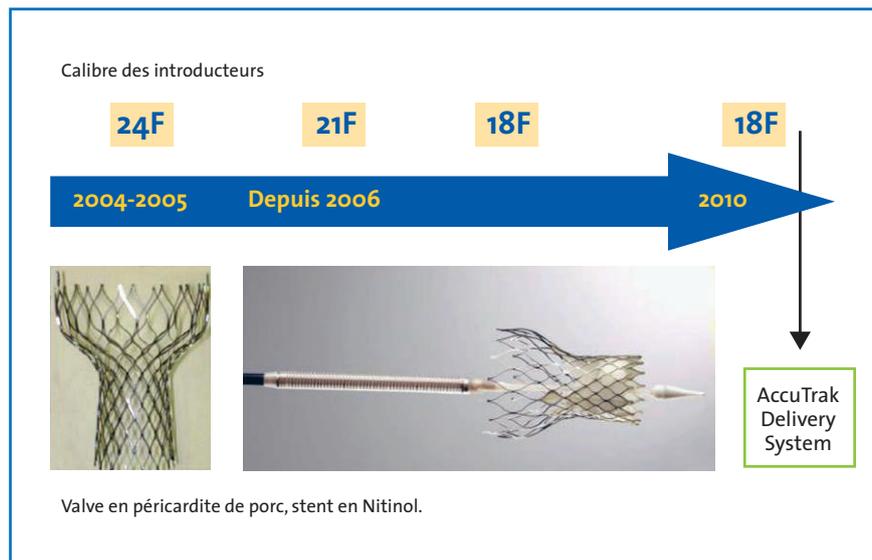


FIG 3 : Evolution des prothèses CoreValve.

A l'heure actuelle, environ 50 000 patients ont été implantés dans le monde avec les deux modèles de valve, dans plus de 500 centres en Europe, et la technique ne cesse de s'étendre en raison du besoin clinique évident auquel elle répond.

La situation en France

Pour des raisons administratives, il est regrettable que la France, pays pionnier du TAVI, n'ait pu participer aux étapes successives d'amélioration technologiques, toutes réalisées au Canada ou en Allemagne. Le retard de la France en nombre d'implantations s'est creusé jusqu'au remboursement du TAVI par l'Assurance Maladie en janvier 2010, et l'ouverture de 33 centres sélectionnés. Le nombre d'implantations en France ne cesse d'augmenter et sera de l'ordre de 1 500 sur l'année 2011, encore loin de l'Allemagne ou de l'Italie.

Néanmoins, parmi les nombreux registres nationaux, l'expérience française dans les registres FRANCE [13] et FRANCE 2 rapporte de façon remarquable et unique, sur plus de 3 000 patients traités avec les deux modèles

de valve, les résultats actuels du TAVI. Une augmentation du nombre de centres en France est imminente.

Prospectives

Compte tenu des résultats actuels, une extension des indications est imminente, mais la témérité des uns est tempérée par la prudence et le bon sens des autres. L'extension du TAVI à des sujets à risque intermédiaire, déjà en cours d'évaluation dans certains registres européens, devrait passer par l'amélioration des techniques, une réduction des complications graves et une meilleure appréhension de la durabilité des prothèses implantées.

La diminution du calibre des introducteurs favorisant la voie transfémorale percutanée et de nouvelles voies d'abord (transaortique) pourraient aboutir à une réduction des complications vasculaires et hémorragiques. La prévention des AVC par l'utilisation de filtres carotidiens après détection des malades à risque est souhaitable. La détermination de la taille de la prothèse, la précision de l'implantation pourraient être amé-

liorées par l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie. Surtout, la fiabilité des prothèses au-delà de trois ans reste encore mal connue. Le traitement des bioprothèses dégénérées (valve-in-valve) est une autre indication en cours d'évaluation, avec des résultats déjà très encourageants [14].

Enfin, l'avenir repose peut-être aussi sur l'essor de nouveaux modèles de valve qui sont tous à ce jour à un stade précoce de leur évaluation.

Conclusion

Vingt ans après la naissance du concept, le TAVI s'est affirmé comme une alternative valable et efficace à la chirurgie de remplacement valvulaire pour les patients à risque chirurgical élevé. Les indications doivent reposer sur une évaluation multidisciplinaire, incluant l'équipe médico-chirurgicale, les spécialistes en imagerie et les gériatres pour les patients les plus âgés. Savoir ne pas retenir l'indication fait aujourd'hui partie de la discussion. Pour les patients non opérables, le TAVI est devenu le premier choix thérapeutique.

Dans les cinq ans à venir, on peut s'attendre à une expansion du TAVI aux patients à moindre risque et à une explosion des centres dans le monde. Le frein reste toutefois le coût de la procédure et l'absence de programme de remboursement dans nombre de pays. Une simplification de la technique au profit d'abord percutanés fémoraux concernera certainement dans l'avenir une grande majorité de patients compte tenu des progrès technologiques en cours.

Bibliographie

1. CRIBIER A, SAVIN T, SAOUDI N *et al.* Percutaneous transluminal valvuloplasty in acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet*, 1986; 1: 63-67.

2. O'NEILL WW. Predictors of long term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: Report of the Mansfield scientific balloon aortic valvuloplasty registry. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 193-198.
3. ELTCHANINOFF H, NUSIMOVICI-AVADIS D, BABALIAROS V *et al.* Five month study of percutaneous heart valves in the systemic circulation of sheep using a novel model of aortic insufficiency. *Eurointerv*, 2006; 1: 438-444.
4. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002; 106: 3006-3008.
5. 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: 1214-1223.
6. LEFEVRE T, KAPPETEIN AP, WOLNER E *et al.* on behalf of the PARTNER EU Investigator Group. One year follow-up of the multi-centre european PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J*, 2011; 32: 148-157.
7. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* Thirty-Day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis european outcome (SOURCE) registry. A european registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2010; 122: 62-69.
8. 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 outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 69-76.
9. BONOW RO, CARABELLO BA, KANU C *et al.* Acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 2006; 114: e84-231.
10. VAHANIAN A, ALFIERI O, AL ATTAR N *et al.* Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). *Eur Heart J*, 2008; 29: 1463-1470.
11. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.* for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1597-1607.
12. SMITH CR, LEON MB, MACK M *et al.* for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2187-2198.
13. ELTCHANINOFF H, PRAT A, GILARD M *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: Early results of the France (french aortic national corevalve and edwards) registry. *Eur Heart J*, 2010; 29: 1463-1470.
14. WEBB JG, WOOD DA, YE J *et al.* Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*, 2010; 121: 1848-1857.

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