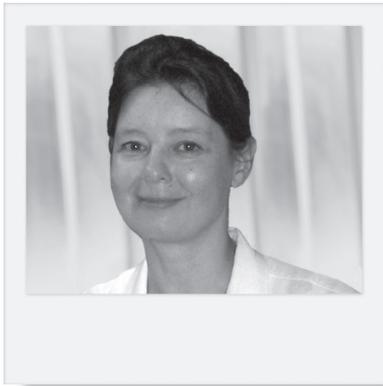


# Valvulopathies : quoi de neuf ?



→ **H. ELTCHANINOFF,  
E. DURAND, A. CRIBIER**  
Service de Cardiologie,  
Hôpital Charles-Nicolle,  
Université de Rouen (INSERM 1096),  
ROUEN.

**L'**implantation d'une valve aortique percutanée (TAVI) le 16 avril 2002 au CHU de Rouen par Alain Criber a ouvert une nouvelle ère dans la prise en charge des valvulopathies [1]. En 2012, les recommandations européennes [2] puis en 2014, les recommandations américaines [3] ont inclus le TAVI comme une alternative thérapeutique dans des indications sélectionnées. Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a donné son accord pour la commercialisation de la valve Edwards Sapien, Sapien XT et, plus récemment, de la valve Medtronic CoreValve chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical.

L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire dans

le monde, avec près de 150 000 patients traités (une croissance de 40 % par an). Parallèlement, se poursuit l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale avec, pour la première fois en 2014, l'implantation de prothèses en position mitrale chez l'homme.

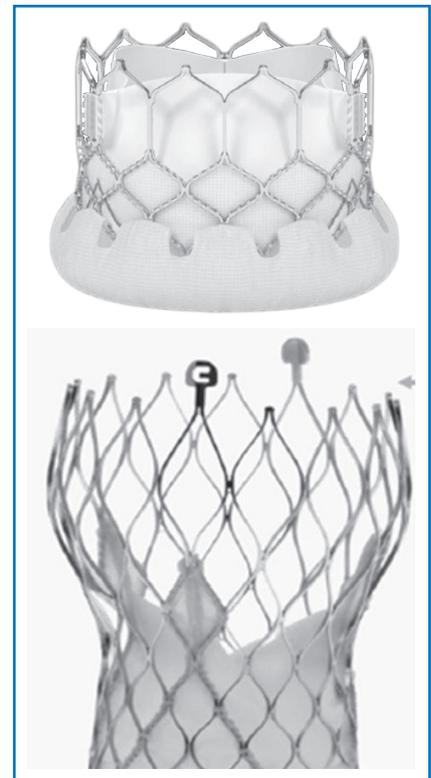
## Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Deux valves dominent toujours le marché : la CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, États-Unis) et la valve Sapien XT/Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California, États-Unis), avec un marquage CE obtenu en 2007 et un niveau ASA 1 (amélioration du service attendu maximal et exceptionnel pour une innovation) délivré par la Haute Autorité de santé en 2007.

Le remboursement a été obtenu dans notre pays fin 2009 et, depuis 2012, 46 centres sont homologués par les autorités de santé permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré (registre France-TAVI).

### 1. Avancées technologiques

La valve Sapien 3 qui vient d'être commercialisée en Europe va remplacer la valve Sapien-XT en améliorant le dispositif de façon notable. Elle diffère de la précédente par la géométrie des mailles du stent et un système de délivrance perfectionné (*fig. 1*). Une colerette externe expansible permet de limiter considérablement les fuites paravalvulaires, et son calibre plus petit est maintenant compatible avec



**FIG. 1 :** La valve Sapien 3 (en haut) et la valve CoreValve Evolut, Medtronic (en bas).

des introducteurs de calibre réduit à 14 à 16 F, ce qui devrait diminuer encore l'incidence des complications vasculaires.

En ce qui concerne la valve Medtronic CoreValve, un nouveau modèle (CoreValve Evolut R Recapturable System), peut être repositionné et recapturé. Ce modèle améliore la précision des implantations et la conformabilité de la prothèse à l'anneau aortique, ce qui devrait réduire les fuites paravalvulaires et l'incidence des blocs auriculo-ventriculaires complets [4].

# L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Cette valve est également compatible avec des introducteurs de 14 F.

## 2. Résultats des grandes études

L'ensemble de nos connaissances du TAVI repose sur l'expérience acquise depuis une dizaine d'années avec ces deux modèles de valves. La fréquence d'utilisation des deux prothèses est équivalente en Europe, le choix dépendant de l'expérience de l'équipe.

**Les données scientifiques découlent des données de nombreux registres essentiellement européens et canadiens et de deux études randomisées, l'étude PARTNER et l'étude Medtronic CoreValve.**

Les années 2010 à 2012 [5-8] ont été marquées par la publication dans le *New England Journal of Medicine*, des résultats de l'étude PARTNER, grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve Edwards Sapien, et comportant une randomisation des patients porteurs d'un RA serré symptomatique contre la chirurgie traditionnelle (cohorte A) chez les patients à haut risque, ou contre le traitement médical (cohorte B) si le patient était jugé inopérable. Cette étude a permis de confirmer la très grande supériorité du TAVI par rapport au traitement médical chez les patients inopérables en termes d'amélioration de la survie à 1 an et jusqu'à 3 ans (diminution de la mortalité absolue de 20 %). Chez les patients à haut risque, le TAVI est apparu comme une alternative valable au remplacement valvulaire aortique (RVA), avec une survie à 3 ans comparable à la chirurgie conventionnelle.

En 2014, l'autre étude randomisée, l'étude pivot Medtronic CoreValve US a été publiée [9].

Cette étude, menée aux États-Unis sur 647 patients à haut risque, a comparé le TAVI (n = 390) au RVA (n = 357) en

retenant comme critère principal la mortalité de toutes causes à 1 an. Pour la première fois, une réduction significative de la mortalité à 1 an après TAVI a été rapportée (14,2 % vs 19,1 % ; p = 0,04). Les patients inclus étaient à risque opératoire un peu moins élevé que dans l'étude PARTNER (cohorte A). Cette étude a conduit la FDA à accorder en 2014 la commercialisation de cette prothèse aux États-Unis pour les patients à haut risque ou inopérables.

De multiples registres post-commercialisation ont été menés en Europe (10-16) et au Canada [17], le plus important étant à ce jour le registre français FRANCE 2 [16]. Le succès des implantations dépasse maintenant 95 % avec les deux modèles de valve. Les résultats hémodynamiques sont excellents et même légèrement supérieurs aux bioprothèses chirurgicales en termes de gradient résiduel et de surface valvulaire effective.

Cela a notamment été confirmé dans l'étude PARTNER [6, 7]. Ces excellents résultats ont pour conséquence une amélioration fonctionnelle rapide et durable après TAVI, plus de 85 % des patients étant a- ou pauci-symptomatiques à 1 an contre 8 % avant TAVI.

La mortalité à 1 mois est de 5 à 10 % selon les registres dans cette population de patients à très haut risque chirurgical ou contre-indiqués pour un RVA traditionnel. La mortalité à 1 an est variable en fonction des études, des progrès technologiques et du score pronostique, les meilleurs résultats en termes de mortalité globale ou cardiovasculaire étant observés chez les patients à moindre risque [18, 19].

L'incidence des complications dépend des définitions employées (depuis 2012, définitions VARC: *Valve Academic Research Consortium*) [20]. Les complications périprocédurales sont de fréquence acceptable malgré la gravité

des situations cliniques. Parmi les méta-analyses réalisées [21, 22], celle récemment publiée de Khatri *et al.* rapporte un taux d'AVC de 2,9 % et un risque d'occlusion coronaire < 1 %. L'incidence du bloc auriculoventriculaire complet appareillé à 1 mois est < 5 % pour le modèle Edwards mais de 25 % avec la CoreValve, ce qui confirme les résultats des registres précédents. Les complications vasculaires graves, bien qu'en nette diminution avec la meilleure sélection des patients et les progrès technologiques, restent de l'ordre de 10 %. Enfin, les saignements sont plus fréquents avec la voie transapicale [23].

L'insuffisance aortique (IA) paravalvulaire modérée ou sévère, bien qu'en nette régression, demeure une préoccupation importante en raison de sa fréquence (> 20 % dans l'étude PARTNER) et de ses conséquences défavorables sur la survie à moyen terme [24]. L'origine de ces IA est multifactorielle dépendant de l'anatomie valvulaire et des calcifications, de la fiabilité des mesures de l'anneau aortique et du choix de la taille de la valve. L'espoir repose actuellement sur les nouvelles générations de prothèses dont certaines sont particulièrement axées sur la prévention de cette complication.

## 3. Durabilité des prothèses à long terme

Les données à long terme sont encore limitées compte tenu du caractère récent de cette technique, des modifications constantes du matériel utilisé et de la population étudiée. Les résultats de l'étude PARTNER à 5 ans (cohorte B), présentés cette année au congrès *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* à Washington, ont confirmé la stabilité du gradient résiduel et de la surface aortique, et n'ont rapporté aucune dysfonction prothétique. Dans notre série, plusieurs patients dépassent 6 ans de suivi, jusqu'à 8 ans pour l'un

d'entre eux, sans détérioration de la prothèse. Les cas de dégénérescences restent à ce jour anecdotiques.

#### 4. Perspectives

##### • **Nouvelles valves**

Parallèlement à la recherche et aux avancées portant sur les deux modèles précédents, de nombreuses compagnies biomédicales développent de nouveaux modèles de valves implantables offrant plusieurs avantages théoriques, touchant aux techniques d'implantation, à la diminution des complications (notamment les IA paravalvulaires) et à la durabilité théorique. Ces nouvelles prothèses sont le plus souvent auto-expansibles et offriraient l'avantage d'être repositionnables. Plusieurs modèles ont déjà obtenu le marquage CE (**fig. 2**), et de nombreux autres sont en évaluation.

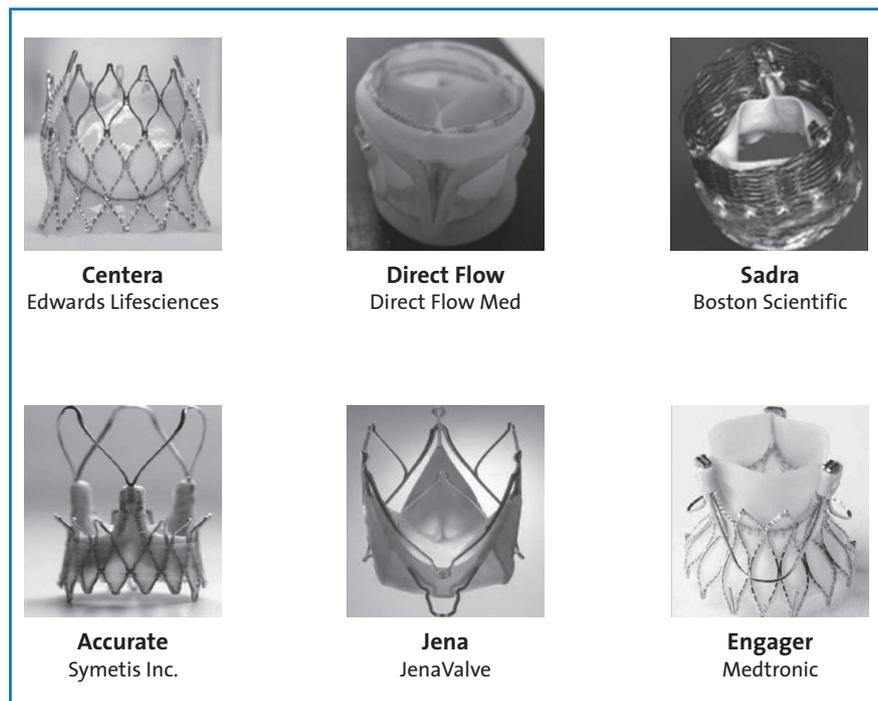
##### • **Traitement des bioprothèses dégénérées (valve in valve)**

L'implantation d'une valve percutanée pour le traitement des bioprothèses chirurgicales dégénérées en position mitrale ou aortique est faisable et efficace. Ses indications augmentent avec le vieillissement de la population et le taux croissant de bioprothèses implantées. Les résultats confirment l'amélioration clinique et hémodynamique obtenus après TAVI [25].

Une parfaite connaissance de la bioprothèse chirurgicale (modèle et diamètre interne) est indispensable pour garantir le succès de la procédure. Une application APP dédiée est à cet égard disponible et très utile.

##### • **Extension des indications aux patients à moindre risque**

Les registres récents font tous état de l'inclusion de patients à moindre risque et rapportent unanimement de



**FIG. 2 :** Les nouveaux modèles de valves aortiques en cours d'investigation.

meilleurs résultats en termes de survie globale et cardiovasculaire dans ces sous-groupes de patients [18, 19]. Deux larges études randomisées comparant TAVI et RVA chez des patients à risque intermédiaire sont en cours, ayant pour critère combiné principal les décès et les AVC à 2 ans: PARTNER 2 aux États-Unis avec la valve SAPIEN XT et SURTAVI en Europe avec la Medtronic CoreValve.

Les résultats de ces deux études sont très attendus et pourraient avoir d'énormes conséquences sur le futur du TAVI.

#### **Le traitement percutané de l'insuffisance mitrale**

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM), les avancées sont moins rapides et moins spectaculaires que pour le rétrécissement aortique. Les techniques proposées sont diverses

et les indications encore difficiles à cerner, tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle.

#### **1. Remplacement valvulaire mitral**

L'année 2014 a été marquée par la réalisation des premiers cas de remplacement valvulaire mitral par voie percutanée (TMVR: *Transcatheter Mitral Valve Replacement*) chez l'homme pour le traitement de insuffisance mitrale.

Plusieurs modèles de valves sont actuellement en cours de développement, les premières implantations ayant été réalisées, le plus souvent par voie transapicale, avec les quatre modèles suivants: CardiAQ (CardiAQ Valve Technologies, Irvine, CA, États-Unis); Fortis (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, États-Unis); Tiara (Neovasc Inc., British Columbia, Canada) et Lutter (Tendyne Inc., MN, États-Unis). (**fig. 3**) Les premiers résultats ont été rap-

## L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

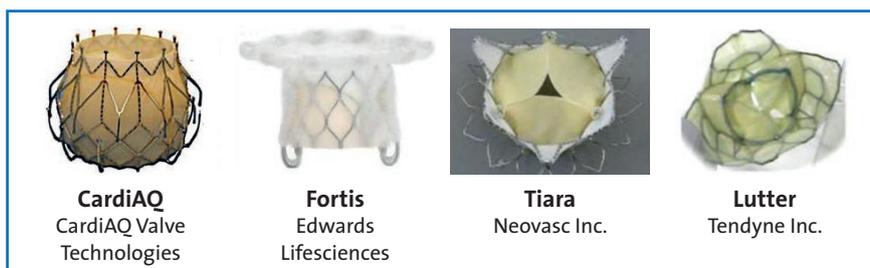


FIG. 3 : Les nouveaux modèles de valve mitrale percutanée en cours d'évaluation.

portés lors du *PCR London Valve* en septembre 2014. Les implantations (CardiAQ, n = 4 ; Fortis, n = 8 ; Tiara, n = 3) ont été réalisées dans des indications compassionnelles, sur des patients récusés pour une chirurgie conventionnelle. La valve Lutter (n = 2) a été évaluée à thorax ouvert, 2 h avant remplacement valvulaire chirurgical. Ces premières études ont permis de démontrer la faisabilité du concept. La mortalité à court terme est très élevée avec les valves Fortis et CardiAQ (de l'ordre de 50 %) compte tenu de la gravité des situations cliniques, mais aucun décès n'a été rapporté à 30 jours avec la valve Tiara.

En ce qui concerne la réparation de la valve mitrale par voie percutanée, les principales données portent toujours sur le système MitraClip. Ce système a été approuvé par la FDA en 2013 dans des indications limitées aux patients présentant une IM dégénérative à très haut risque chirurgical. Les études sur l'IM fonctionnelle sont en cours, avec notamment une étude française randomisée contre le traitement médical dans cette indication. Les données du registre multicentrique européen ont été récemment publiées. Elles portent sur 628 patients très symptomatiques (85,5 %  $\geq$  classe III de la NYHA), à haut risque opératoire (EuroSCORE logistique de  $20,4 \pm 16,7$  %) inclus dans 25 centres de 8 pays [26]. L'IM était fonctionnelle dans 72 % des cas. Le succès de la procédure a atteint 95,4 % avec utilisation d'un seul clip dans

61,4 % des cas. La mortalité hospitalière était de 2,9 % et de 15,3 % à 1 an, sans différence significative entre les IM fonctionnelles et dégénératives. À 1 an, il persistait une réduction significative de l'importance de l'IM, et 58,6 % des patients ne présentaient pas de fuite ou une fuite de grade I. Un tiers des patients avait une fuite de grade II et seulement 6 % une fuite de grade III ou IV. Ces résultats sont donc encourageants.

D'autres techniques sont en cours de développement avec notamment l'implantation de néo-cordages par voie transapicale ou transeptale rétrograde (NeoChord, MitraFlex) et le remodelage ventriculaire gauche (VG) par réduction des dimensions antéro-postérieures du VG (Babic, MardilBACE, iCoapsys). Ces techniques ne sont encore qu'au stade de développement.

## Conclusion

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine du traitement des valvulopathies par cardiologie interventionnelle, avec en particulier une explosion du TAVI dans le monde. Le remplacement valvulaire aortique percutané répond en effet à un réel besoin médical, venant offrir une alternative thérapeutique salvatrice à des milliers de patients non opérables ou à haut risque chirurgical. L'extension du TAVI aux patients à moindre risque

est prévisible, et dépendra en particulier du résultat des études randomisées en cours.

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale, l'évaluation se poursuit et plusieurs projets ambitieux sont en cours, avec notamment les premiers remplacements valvulaires percutanés. Les résultats récents et très encourageants du registre européen concernant le MitraClip chez les sujets ayant une IM symptomatique, inopérables ou à haut risque chirurgical, vont probablement entraîner prochainement une augmentation des procédures tout en sachant que ce dispositif reste pour l'instant non remboursé en France.

## Bibliographie

1. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2002;106:3006-3008.
2. VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012;33:2451-2496.
3. NISHIMURA R, OTTO CM, BONOW RO *et al.* ACC/AHA 2014 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 (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:e57-e185
4. PIAZZA N, MARTUCCI G, LACHAPELLE K *et al.* First-in-human experience with the Medtronic CoreValve Evolut R. *EuroIntervention*, 2014; 9:1260-1263
5. LEON M, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363:1597-1607.
6. SMITH CR, LEON MB, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med*, 2011;364:2187-2198.
7. KHODALI SK, WILLIAMS MR, SMITH CR *et al.* the PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, 2012;366:1686-1695.
8. MAKKAR RR, FONTANA GP, JILAIHAWI H *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2012;366:1696-1704.

9. ADAMS DH, POPMA JJ, REARDON MJ *et al.* Transcatheter aortic valve replacement with a self expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 2014;370:1790-1798.
10. 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;122:62-11
11. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* One-year outcome of cohort 1 in the Edwards SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2011;124:425-433.
12. ZAHN R, GERCKENS U, GRUBE E *et al.* German transcatheter aortic valve interventions-registry investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*, 2011; 32:198-204.
13. MOAT NE, LUDMAN P, DE BELDER MA *et al.* Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2130-2138.
14. BOSMANS JM, KEFER J, DE BRUYNE B *et al.* Belgian TAVI Registry participants. Procedural, 30-day and one year outcome following Corevalve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011;12:762-767.
15. TAMBURINO C, CAPODANNO D *et al.* Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*, 2011;123:239-2341.
16. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of trans-catheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012;366:1705-1715.
17. RODÉS-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al.* Long-term outcomes after transcatheter Aortic Valve Implantation. Insights on prognosis factors and valve durability from the Canadian Multicenter Experience. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1864-1875.
18. LANGE R, BLEIZIFFER S, MAZZITELLI D *et al.* Improvements in transcatheter aortic valve implantation outcomes in lower surgical risk patients: a glimpse into the future. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:280-287.
19. PIAZZA N, KALESAN B, VAN MIEGHEM *et al.* A 3-center comparison on 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate risk surgical patients. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2013;6:433-451.
20. KAPPETEIN AP, HEAD SJ, GENEREUX P *et al.* Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation. The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1438-1454.
21. GENEREUX P, HEAD SJ, VAN MIEGHEM NM *et al.* Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions. A weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:2317-2326
22. KHATRI PJ, WEBB JG, RODES-CABAU J *et al.* Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation. A meta-analysis of contemporary studies. *Ann Inter Med*, 2013;158:35-46
23. BORZ B, DURAND E, GODIN M *et al.* Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *HEART*, 2013;90(12):860-865.
24. GENEREUX P, HEAD SJ, HAHN R *et al.* Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement. The new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:1125-1136.
25. BAPAT V, ATTIA R, REDWOOD S *et al.* Use of transcatheter heart valves for a valve-in-valve implantation in patients with degenerated aortic bioprosthesis: technical considerations and results. *Journal of Thoracic Cardiovasc Surg*, 2012;144:1372-1379; discussion 1379-1380.
26. NICKENIG G, ESTEVEZ-LOUREIRO R, FRANZEN O *et al.* Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: In hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 pilot european sentinel registry. *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:875-884.

---

Les Prs H. Eltchaninoff et A. Cribier ont déclaré les conflits d'intérêts suivants : Proctor Edwards Lifesciences. Le Dr. E. Durand ne déclare aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.