

Quoi de neuf en valvulopathies ?



→ **H. ELTCHANINOFF,
A. BIZIOS, E. DURAND,
A. CRIBIER**

Service de Cardiologie,
Hôpital Charles-Nicolas,
Université de ROUEN
(INSERM 1096).

L'implantation d'une valve aortique percutanée (TAVI) au CHU de Rouen par Alain Criber et son équipe, en 2002, 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 incluant 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 200 000 patients traités (une croissance de 40 % par an). Parallèlement, se poursuit l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale avec, depuis 2014, les premières implantations de prothèses en position mitrale chez l'homme.

Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Deux valves dominent le marché : la valve SAPIEN 3 et la CoreValve 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, 47 centres sont homologués par les autorités de santé, permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré, le registre France-TAVI [4].

1. Avancées technologiques

La valve SAPIEN 3, commercialisée en France depuis l'an dernier, a remplacé la valve SAPIEN XT en améliorant le dispositif de façon notable. Elle diffère de la précédente par la géométrie des mailles du *stent*, un système de délivrance perfectionné, une collerette externe expansible permettant de limiter considérablement les fuites paravalvulaires, et un calibre plus petit désormais compatible avec des introducteurs (*e-sheath*) de calibre réduit à 14 et 16 F (**fig. 1**). En ce qui concerne la valve Medtronic CoreValve, un nouveau modèle—CoreValve Evolut R Recapturable System (**fig. 2**)—est disponible en Europe et en cours de validation par les autorités en France [5]. 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. Cette valve est également compatible avec des introducteurs 14 F.



FIG. 1 : La valve SAPIEN 3.



FIG. 2 : La valve CoreValve Evolut™.

D'autres modèles marqués CE sont en évaluation en France mais ne sont pas commercialisés.

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. Les données scientifiques sont issues des nombreux

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

registres et des études randomisées PARTNER et Medtronic CoreValve.

Les années 2010 à 2012 ont été marquées par la publication, dans le *New England Journal of Medicine*, des résultats de l'étude PARTNER [6-8], grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve Edwards SAPIEN, qui comportait 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 définir les indications cliniques d'implantation. En effet, elle a contribué à 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 5 ans (diminution de la mortalité absolue de 20 %) [9]. Chez les patients à haut risque, le TAVI est apparu comme une alternative valable au remplacement valvulaire aortique (RVA), avec une survie à 5 ans maintenant comparable à la chirurgie conventionnelle.

En 2014, a été publiée la seconde étude randomisée, l'étude pivot Medtronic CoreValve-US [10]. Cette étude, menée aux États-Unis sur 647 patients à haut risque, a comparé le TAVI (n = 390) au RVA (n = 357) et a pour la première fois montré une réduction significative de la mortalité à 1 an après TAVI (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 [11-18] et au Canada [19]. Le succès des implantations dépasse maintenant 95 % avec les deux modèles de valve. Les résultats hémodynamiques sont excellents et même légèrement supérieurs aux bio-

prothèses 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.

Les résultats les plus récents obtenus avec les valves SAPIEN 3 et Evolut R ont été présentés au congrès du Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) à San Francisco, en octobre 2015, et sont extrêmement encourageants. Dans l'étude PARTNER II S3, présentée par Herrmann *et al.* et portant sur 583 patients à haut risque, la mortalité à 1 mois est de 2,2 % seulement et le taux d'AVC de 1,4 %. Les fuites paravalvulaires significatives ne sont notées que dans 2,7 % des cas. Une série plus limitée (60 patients) portant sur la valve Evolut R retrouve également des résultats très encourageants avec un taux de mortalité à 1 an de 6,7 % seulement et un taux d'IA de 3,4 %. L'insuffisance aortique paravalvulaire modérée ou sévère est donc devenue un problème du passé avec ces nouvelles générations et avec les nouvelles valves (registre DISCOVER évaluant la valve Direct Flow, registre REPRISE pour la valve Lotus) dont le développement a été particulièrement axé sur la prévention de cette complication. Les taux d'insuffisance aortique significative ($\geq$ modérée) sont maintenant inférieurs à 4 %, ce qui aura un impact très significatif sur les résultats à moyen terme.

3. Suivi des prothèses à moyen et long termes

Les données à long terme arrivent progressivement avec, cette année, les résultats à 5 ans de l'étude PARTNER [9] montrant la persistance d'excellents résultats hémodynamiques avec une stabilité du gradient résiduel et de la surface aortique, et sans aucune dégénérescence prothétique. Dans notre série, plusieurs patients

dépassent 6 ans de suivi, et jusqu'à 9 ans pour deux d'entre eux, sans détérioration de la prothèse. Les cas de dégénérescence restent à ce jour anecdotiques. Makkar *et al.* [20] viennent de rapporter dans le *New England Journal of Medicine* des cas d'épaississement de feuillets de bioprothèses chirurgicales et percutanées observés uniquement au scanner – et ce à l'occasion d'une évaluation systématique dans le cadre d'études – ne s'accompagnant d'aucun symptôme ni d'élévation de gradient transvalvulaire et régressant sous traitement anticoagulant.

Ces observations soulèvent à ce jour des interrogations sur les mécanismes et les traitements antiagrégants et/ou anticoagulants à administrer chez les patients porteurs de bioprothèses. En effet, les données scientifiques concernant la justification, les durées des traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants après TAVI manquent et plusieurs études sont en cours ou proches du démarrage des inclusions.

4. Nouvelles valves

Parallèlement à la recherche et aux avancées portant sur les deux modèles SAPIEN 3 et CoreValve, de nombreuses compagnies biomédicales développent de nouveaux modèles de valves offrant plusieurs avantages théoriques touchant aux techniques d'implantation et en particulier à la possibilité de repositionner la valve ou de la retirer, à la réduction de calibre ainsi qu'à la diminution des IA paravalvulaires. Ces nouvelles prothèses sont le plus souvent auto-expansibles. Plusieurs modèles ont déjà obtenu le marquage CE et de nombreux autres sont en évaluation.

5. Traitement des bioprothèses dégénérées (Valve in Valve)

L'implantation d'une valve percutanée pour le traitement des bioprothèses chirurgicales dégénérées en position aortique ou mitrale est faisable et efficace.

Les résultats du registre PARTNER II *Valve in Valve* et du registre avec la valve SAPIEN XT (23 ou 26 mm) ont été présentés au congrès du TCT (Dany Dvir) sur près de 200 patients. La mortalité est de 4,1 % à 30 jours et de 13,4 % à 1 an avec un taux d'occlusion coronaire extrêmement bas de 0,5 % et une amélioration fonctionnelle des patients très importante (dyspnée stade III/IV passant de 95 % avant à 11 % à 1 an après TAVI).

Ces indications augmentent avec le vieillissement de la population et le taux croissant de bioprothèses implantées. Les résultats, régulièrement actualisés, confirment l'amélioration clinique et hémodynamique obtenue après TAVI [21]. Une parfaite connaissance de la bioprothèse chirurgicale (modèle et diamètre interne) est indispensable pour garantir le succès de la procédure, avec une procédure particulièrement complexe pour les bioprothèses chirurgicales de petit diamètre interne et certains modèles de bioprothèses. Des applications APP dédiées (*VIV Aortic* et *VIV Mitral*) sont à cet égard très utiles.

6. 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 meilleurs résultats en termes de survie globale et cardiovasculaire dans ces sous-groupes de patients [22, 23]. Après une étude matchée récente OBSERVANT [24], la première étude randomisée, NOTION, menée en Europe du Nord, a randomisé 280 patients à bas risque entre CoreValve et chirurgie conventionnelle. L'hypothèse de supériorité du TAVI sur le critère combiné décès, AVC et infarctus du myocarde n'a pas été atteint mais, à 1 an, le critère combiné était comparable entre les deux groupes : 13,1 % (CoreValve) vs 16 % (chirurgie). Les résultats des deux larges études randomisées comparant TAVI et RVA chez des patients à risque intermédiaire

ayant pour critère combiné principal les décès et AVC à 2 ans – PARTNER II aux États-Unis avec la valve SAPIEN XT et SURTAVI en Europe avec la Medtronic CoreValve – 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, mais de très nombreuses techniques percutanées (réparation bord à bord, annuloplastie directe ou indirecte, réparation de cordages, remodelage ventriculaire gauche, remplacement valvulaire et renforcement de la coaptation valvulaire) sont en cours d'évaluation avec, depuis peu, des implantations chez l'homme pour certains dispositifs. Le Mitraclip, en revanche, a obtenu le marquage CE et l'accord de la FDA dans des indications limitées et plusieurs milliers de patients ont été implantés. Les indications cliniques sont encore difficiles à cerner, tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle.

1. Remplacement valvulaire mitral par voie percutanée

L'année 2014 a été marquée par la réalisation des premiers cas de remplacement valvulaire mitral par voie percutanée chez l'homme pour le traitement de l'insuffisance mitrale. Plusieurs modèles de valves sont actuellement en cours de développement, quelques premières implantations ayant déjà été réalisées. Plusieurs compagnies développent des valves percutanées : Fortis, CardiAQ, Neovasc, Tendyne, EndoValve, NaviGate, HighLife. Le développement est difficile, avec récemment un arrêt des implantations de la Fortis après une dizaine de cas de thromboses.

2. Réparation bord à bord par voie percutanée

En ce qui concerne la réparation bord à bord 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. Les études sur l'IM fonctionnelle sont en cours, avec notamment une étude française randomisée contre le traitement médical dans cette indication menée par J.-F. Obadia. Les données du registre multicentrique européen ont été récemment publiées [25]. Elles portent sur 628 patients très symptomatiques (85,5 % > classe III de la NYHA), à haut risque opératoire (EuroSCORE logistique de $20,4 \pm 16,7$ %), inclus dans 25 centres de 8 pays. 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.

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, la multiplication des prototypes de réparation ou remplacement mitral, et maintenant de la valve tricuspide.

Le remplacement valvulaire aortique percutané offre une alternative thérapeutique salvatrice à des milliers de patients non opérables ou à haut risque chirurgical. L'extension du TAVI aux patients à

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

moindre risque est prévisible au vu des résultats avec les dernières générations de valves 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: first human case description. *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 RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. AHA/ACC guideline 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. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:e57-e185.
4. AUFFRET V, BEDOSSA M, BOULMIER D *et al.* From FRANCE 2 to FRANCE TAVI: Are indications, technique and results of transcatheter aortic valve replacement the same? *Presse Med*, 2015;44:752-760.
5. PIAZZA N, MARTUCCI G, LACHAPPELLE K *et al.* First-in-human experience with the Medtronic CoreValve Evolut R. *Euro-Intervention*, 2014;9:1260-1263.
6. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010;363:1597-1607.
7. SMITH CR, LEON MB, MACK MJ *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high risk patients. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2187-2198.
8. KODALI 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.
9. MACK MJ, LEON MB, SMITH CR *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1). *Lancet*, 2015;385:2477-2484.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. MOAT NE, LUDMAN P, DE BELDER MA *et al.* Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:2130-2138.
15. 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.
16. TAMBURINO C, CAPODANNO D, RAMONDO A *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: 299-308.
17. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012;366:1705-1715.
18. WALTHER T, HAMM CW, SCHULER G *et al.* Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:2173-2180.
19. 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.
20. MAKAR RR, FONTANA G, JULIAHAWI H *et al.* Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*, 2015 [Epub ahead of print].
21. DVIR D, WEBB JG, BLEIZIFFER S *et al.* Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*, 2014;312:162-170.
22. 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.
23. PIAZZA N, KALESAN B, VAN MIEGHEM N *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. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013;6:433-451.
24. TAMBURINO C, BARBANTI M, D'ERRIGO P *et al.* 1-Year Outcomes After Transfemoral Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement: Results From the Italian OBSERVANT Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:804-12.
25. 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.

H. Eltchaninoff a déclaré être conférencière pour Edwards Lifesciences.

A. Cribier a déclaré être consultant pour Edwards Lifesciences.