

Quoi de neuf en valvulopathies ?

Près de 15 ans après la première implantation d'une valve aortique percutanée (TAVI) au CHU de Rouen réalisée par Alain Cribier et son équipe [1], l'année 2016 a ouvert la voie à un élargissement des indications aux patients à risque intermédiaire avec la publication des études PARTNER 2 et PARTNER 2S3 [2, 3]. L'extension des centres et du nombre d'implantations est exponentielle dans le monde avec plus de 300 000 patients traités dans près de 500 centres en Europe comme aux États-Unis. Parallèlement, l'évaluation et le développement du traitement percutané de l'insuffisance mitrale se poursuivent et, depuis peu, le traitement percutané de l'insuffisance tricuspide est entré dans la course.

Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Les deux valves SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, Californie, États-Unis) et CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, États-Unis), seules autorisées en France, dominent toujours très largement le marché à travers le monde (**fig. 1**). Cinquante centres (avec chirurgie sur place) sont homologués en France par les autorités de santé permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré, le registre France TAVI [4], qui fait suite aux registres FRANCE [5] et FRANCE 2 [6, 7].

1. Avancées technologiques

La valve SAPIEN 3 (**fig. 1**), commercialisée en France depuis 2014, a remplacé la valve SAPIEN XT en améliorant le

dispositif de façon notable grâce à une nouvelle géométrie des mailles du stent, à une collerette externe expansible permettant de limiter considérablement les fuites paravalvulaires et à un système de délivrance perfectionné et de moindre calibre, désormais compatible avec des introducteurs (*eSheath*) de taille 14 et 16 F. La valve Medtronic CoreValve



FIG. 1 : La valve SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences).



FIG. 2 : La valve CoreValve Evolut R (Medtronic).



→ **H. ELTCHANINOFF,**
N. BETTINGER,
E. DURAND,
Ch. TRON, A. CRIBIER
Hôpital Charles Nicolle,
Université de Rouen
(Inserm 1096), ROUEN.

(**fig. 2**) a, quant à elle, été remplacée par un nouveau modèle (CoreValve Evolut R System). Celui-ci 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 auriculoventriculaires complets. D'autres modèles marqués CE seront prochainement remboursés en France : valves Lotus (Boston Scientific) et Direct Flow (Direct Flow Medical).

2. Résultats des grandes études récentes

Aujourd'hui, les résultats convaincants obtenus pour les patients à haut risque chirurgical dans les études PARTNER 1 [8] et CoreValve [9] ont conduit la communauté scientifique à évaluer l'élargissement des indications du TAVI aux patients à risque "intermédiaire". Dans cette indication, les résultats des études PARTNER 2A et PARTNER 2S3 [2, 3], présentés cette année au congrès de l'*American College of Cardiology* et rapidement publiés, ont profondément marqué l'année 2016.

Ces deux études ont permis de confirmer que le TAVI pourrait devenir le traitement de référence chez les patients à risque dit

“intermédiaire” (score STS de 4 à 7 %). En effet, jusque-là uniquement indiqué chez les patients inopérables (recommandation IB) ou à haut risque (recommandation IIA) [10], le TAVI a démontré pour la première fois son efficacité sur une population à moindre risque.

Dans l'étude randomisée PARTNER 2A [2] avec la valve SAPIEN XT (remplacée en France depuis 2014 par la valve de dernière génération SAPIEN 3), le TAVI et la chirurgie se sont avérés comparables en termes de mortalité et d'accident cardiovasculaire (AVC) à 2 ans. Dans cette même population, la valve SAPIEN 3 apporte même de meilleurs résultats à 1 an que la chirurgie conventionnelle [3]. En effet, dans cette seconde étude, 963 patients traités par implantation d'une valve SAPIEN 3 (88 % par voie transfémorale) ont été comparés par score de propension aux patients du bras chirurgical de l'étude randomisée PARTNER 2A. L'étude a démontré non seulement la non-infériorité du TAVI par rapport à la chirurgie ($p < 0,0001$) mais également sa supériorité ($p < 0,001$) en prenant comme critère principal combiné la mortalité, les AVC et l'insuffisance aortique (IA) paravalvulaire modérée à sévère. À 1 mois, la mortalité et les AVC graves étaient 4 fois moins importants après TAVI qu'après chirurgie conventionnelle : 1,1 % vs 4 % et 1 % vs 4,4 % respectivement. À 1 an, la mortalité après TAVI était de 7 % contre 13 % après chirurgie. Ces résultats ont abouti à la validation par la *Food and Drug Administration* (FDA) de l'utilisation de cette valve aux États-Unis chez les sujets à risque intermédiaire. L'indication pour ces patients a également été validée en Europe avec les deux valves SAPIEN 3 et CoreValve Evolut R.

L'avantage du TAVI sur la chirurgie conventionnelle s'avère étroitement lié à la procédure utilisée puisqu'il se manifeste au cours du 1^{er} mois post-implantation. En effet, les nouvelles valves permettent aujourd'hui l'abord transfé-

moral dans près de 90 % des cas, de plus en plus souvent sous simple anesthésie locale, un avantage considérable par rapport à l'implantation chirurgicale.

3. Nouvelles valves

Parallèlement à l'évaluation des valves SAPIEN 3 et CoreValve Evolut R, plus de 20 compagnies biomédicales développent de nouveaux modèles de valves offrant plusieurs avantages théoriques relatifs 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 et la plupart encore au stade d'évaluation.

4. Suivi des prothèses à moyen et long terme

Les données à long terme arrivent progressivement avec, cette année, les résultats à 5 ans de l'étude PARTNER 1 [11] montrant la persistance d'excellents résultats hémodynamiques avec une stabilité du gradient résiduel et de la surface aortique. Les résultats de FRANCE 2 à 3 ans viennent d'être publiés [7]. La mortalité à 1, 2 et 3 ans est respectivement de 23,2 %, 32,9 % et 42 % et plusieurs facteurs prédictifs de mortalité ont été clairement identifiés : sexe masculin, indice corporel bas, fibrillation atriale, dialyse, classe fonctionnelle NYHA 3-4, Euroscore logistique élevé, voies transapicale et sous-clavière, *pacemaker* post-TAVI et insuffisance aortique paravalvulaire ≥ 2 . Dans notre série rouennaise, plusieurs patients dépassent maintenant 6 ans de suivi et jusqu'à 10 ans pour une patiente parfaitement asymptomatique. Un seul patient a présenté une dégénérescence certaine et a bénéficié d'un nouveau TAVI (Valve-in-Valve) et 3 autres patients ont une dégénérescence possible basée sur une augmentation isolée du gradient moyen supérieur à 20 mmHg par rapport au résultat initial.

5. Extension des indications aux patients à moindre risque

Alors que les résultats de l'étude randomisée comparant TAVI et RVA (remplacement valvulaire aortique) chez des patients à risque intermédiaire avec la CoreValve sont encore attendus (étude SURTAVI en Europe), la FDA a d'ores et déjà validé les deux dispositifs SAPIEN 3 et Evolut R dans l'indication “risque intermédiaire” et la refonte des recommandations européennes est attendue pour 2017. Deux études randomisées chez les patients à bas risque sont déjà lancées par les firmes Edwards Lifesciences et Medtronic (patients “tout-venant” de plus de 65 ans). Parallèlement, au Danemark, l'étude NOTION 2 va randomiser chirurgie vs TAVI avec tout type de valve chez les patients de moins de 75 ans.

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 nombreuses techniques percutanées sont appliquées chez l'homme ou en cours d'évaluation. Elles comprennent la réparation bord à bord (MitraClip), l'annuloplastie directe ou indirecte, la réparation de cordages, le remodelage ventriculaire gauche, le renforcement de la coaptation valvulaire et le remplacement valvulaire mitral (TMVR).

1. Méthodes de réparation mitrale percutanée

La réparation bord à bord de la valve mitrale par voie percutanée avec le système MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, États-Unis) est de loin la technique la plus répandue avec plus de 40 000 patients traités dans le monde et un système approuvé par la FDA en 2013 et marqué CE dans des indications

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

limitées [12] : IM fonctionnelle ou non chez des patients symptomatiques malgré un traitement médical optimal, ayant une anatomie favorable à l'échographie, inopérables ou à haut risque chirurgical et ayant une espérance de vie attendue > 1 an. Les indications cliniques sont encore difficiles à cerner tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle, et plusieurs registres et études randomisées sont en cours et très attendus (COAPT US Trial, RESHAPE-HF EU Trial dans l'IM fonctionnelle). En France, le MitraClip n'est pas remboursé et les patients sont inclus dans le PHRC "MITRA-FR" comparant le MitraClip au traitement médical chez les patients ayant une IM fonctionnelle sévère.

Plus de 20 autres dispositifs de "réparation" sont en cours d'investigation et de développement, dont 15 en application humaine allant de l'implantation de néocordages par voie transapicale (DS1000, NeoChord) à l'annuloplastie indirecte (Carillon, Cardiac Dimensions) ou directe (Cardioband, Valtech Cardio; Mitralign TAMR).

2. Remplacement valvulaire mitral

Le remplacement non chirurgical de la valve mitrale soulève beaucoup d'espoirs et d'intérêt avec plus de 20 modèles de valves en cours de développement [13], dont 5 en évaluation chez l'homme avec, au total, une centaine d'implantations déjà réalisées : Fortis (Edwards Lifesciences), CardiAQ (Edwards Lifesciences), Intrepid (Medtronic), Tendyne (Abbott), Tiara (Neovasc). Le développement de ces technologies se heurte à de nombreuses difficultés tenant à l'anatomie particulière de l'appareil mitral, à la largeur de l'anneau, à la proximité de la chambre de chasse du ventricule gauche et au risque de thrombose, un risque qui a notamment conduit à arrêter les implantations humaines de la valve Fortis (Edwards Lifesciences) après une dizaine de cas.

Traitement percutané de l'insuffisance tricuspide

Un nouveau domaine, celui du traitement de l'insuffisance tricuspide [14], est apparu cette année avec le développement de plusieurs dispositifs basés sur des concepts très différents, qu'il s'agisse de l'implantation d'un stent valvulaire dans chacune des veines caves au site de leur abouchement dans l'oreillette droite (Tric Valve, P&F Products & Features Vertriebs GmbH, Vienne, Autriche; valve SAPIEN, Edwards Lifesciences), des dispositifs d'annuloplastie Mitralign (Mitralign, Tewksbury, Massachusetts, États-Unis) et TriCinch (4Tech Cardio, Galway, Irlande) ou du dispositif FORMA (Edwards Lifesciences) utilisant le principe de coaptation de la valve tricuspide par un ballon gonflé à travers la valve (étude franco-canadienne SPACER en cours avec deux centres en France, aux CHU de Rouen et Massy).

Conclusion

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine du traitement percutané des valvulopathies, avec en particulier une explosion du TAVI dans le monde, un élargissement à venir des indications aux patients à moindre risque, une refonte prévue des recommandations européennes en 2017. 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.

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. LEON MB, SMITH CR, MACK MJ *et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve

Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*, 2016;374:1609-1620.

3. THOURANI VH, KODALI S, MAKAR RR *et al.* Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet*, 2016;387:2218-2225.
4. AUFFRET V, BEDOSSA M, BOULMIER D *et al.* From France 2 to France TAVI: Are indications, techniques and results of transcatheter aortic valve replacement the same? *Presse Médicale*, 2015;44:752-760.
5. 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*, 2011;32:191-197.
6. 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.
7. GILARD M, ELTCHANINOFF H, DONZEAU-GOUGE P *et al.* Late outcomes of transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1637-1647.
8. 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.
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. 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.
11. MACK M, LEON M, SMITH C *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis. *Lancet*, 2015;385:2477-2484.
12. FELDMAN T, KAR S, ELMARIAH S *et al.* Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-Year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2844-2854.
13. TARAMASSO M, KUWATA S, BIEFER HR *et al.* Percutaneous mitral valve repair and replacement: complementary or competitive techniques? *Euro Interv*, 2016;12:97-101.
14. RODES-CABAU J, HAHN R, LATIB A *et al.* Transcatheter therapies for treating tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67:1829-1845.

H. Eltchaninoff a déclaré avoir des conflits d'intérêts avec le laboratoire Edwards Lifesciences. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.