

I Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

Dégénérescence de prothèse biologique

RÉSUMÉ : La dégénérescence structurelle des prothèses biologiques valvulaires est la principale complication de ce type de substitut et le principal frein à l'extension de leur utilisation. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont probablement associés dans le développement de la dégénérescence marquée par un processus de calcification et d'ossification tissulaire. La dégénérescence peut impliquer un phénomène passif de calcification de résidus aldéhydes et cellulaires, un processus athéroscléreux, un processus immunologique, mécanismes pouvant s'intriquer avec la formation de thrombus et de pannus sur les feuillets valvulaires.

Le diagnostic repose sur la clinique et l'imagerie multimodalité basée surtout sur l'échocardiographie 2D, 3D et l'échographie transœsophagienne mais aussi sur le scanner et éventuellement l'IRM.

Le traitement consiste, lorsque cela est possible, en un remplacement valvulaire chirurgical ou en la mise en place d'une valve dans la valve dégénérée (*valve-in-valve*) chez les patients contre-indiqués ou à haut risque chirurgical.



**T. LE TOURNEAU, C. CUEFF,
J.-C. ROUSSEL**

Service de Cardiologie, CHU de NANTES.

Les prothèses biologiques constituent le principal substitut valvulaire implanté en France actuellement. Les prothèses biologiques sont issues de trois espèces animales (porcine, bovine, et équine) et sont constituées à partir de valves natives (valves porcines) ou de tissu péricardique (valves bovines et équines). Environ 7 000 prothèses biologiques ont été implantées en France en 2010, se répartissant comme suit : 30 % de valves d'origine porcine et 70 % de valves d'origine bovine, les valves d'origine équine étant très minoritaires [1]. Cette proportion a cependant évolué depuis 2010 avec une augmentation de la part des valves péricardiques d'origine bovine. Les prothèses biologiques sont également stratifiées en fonction de la voie d'implantation, chirurgicale conventionnelle ou percutanée/transapicale.

Enfin, à côté des prothèses biologiques d'origine animale, on recense un petit

nombre d'implantations d'homogreffes aortiques et d'homogreffes/autogreffes dans le cadre de l'intervention de Ross.

La dégénérescence structurelle, définie par l'altération non infectieuse des feuillets valvulaires, est le principal risque inhérent aux substituts biologiques valvulaires. Cette définition exclut normalement les fuites périprothétiques, les pannus et thrombus. La dégénérescence survient en général au bout de 5 à 15 ans en fonction du type de substitut, du site d'implantation et de l'âge du patient. Les mécanismes physiopathologiques de la dégénérescence ne sont pas totalement élucidés. La dégénérescence devient un véritable enjeu de santé publique du fait du vieillissement de la population. De nouvelles stratégies thérapeutiques, basées sur le remplacement valvulaire percutané (*valve-in-valve*), se développent et ouvrent de nouvelles solutions aux patients les plus âgés ou présentant des comorbidités impor-

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

tantes. Parallèlement, de nouveaux processus de fabrication des prothèses biologiques sont développés afin de prolonger leur durabilité.

Physiopathologie

La physiopathologie de la dégénérescence structurelle valvulaire reste incomplètement connue. Plusieurs hypothèses sont évoquées et s'associent probablement dans le développement de la dégénérescence valvulaire [2]:

>>> Les bioprothèses peuvent subir un processus de dégénérescence passive, avec accumulation de cristaux phosphocalciques au niveau des résidus cellulaires, favorisée par le traitement par glutaraldéhyde. Ce phénomène a amené les constructeurs à incorporer un traitement anticalcique dans le processus de fabrication de la plupart des prothèses. L'absence de traitement anticalcique paraît associée à la survenue de dégénérescences précoces [3, 4]. Les commissures, qui subissent les plus hautes contraintes, sont le siège de prédilection des calcifications et des déchirures du tissu valvulaire (fig. 1).

>>> La dégénérescence des bioprothèses pourrait "récapituler" la physiopathologie de la sténose aortique, avec le développement de lésions proches de celles de l'athérosclérose, caractérisées par une infiltration lipidique, l'accumulation de monocytes-macrophages se transformant en cellules spumeuses, et de cellules ostéoblastiques dérivées de myofibroblastes. Ce processus conduit à la formation de calcifications puis de tissu osseux dans la prothèse biologique, entraînant le développement d'une sténose (fig. 2).

>>> Le tissu prothétique est un tissu biologique d'origine animale qui conserve une certaine immunogénicité malgré le traitement par glutaraldéhyde. Un processus immunologique de rejet cellulaire et/ou humoral pourrait participer ou être

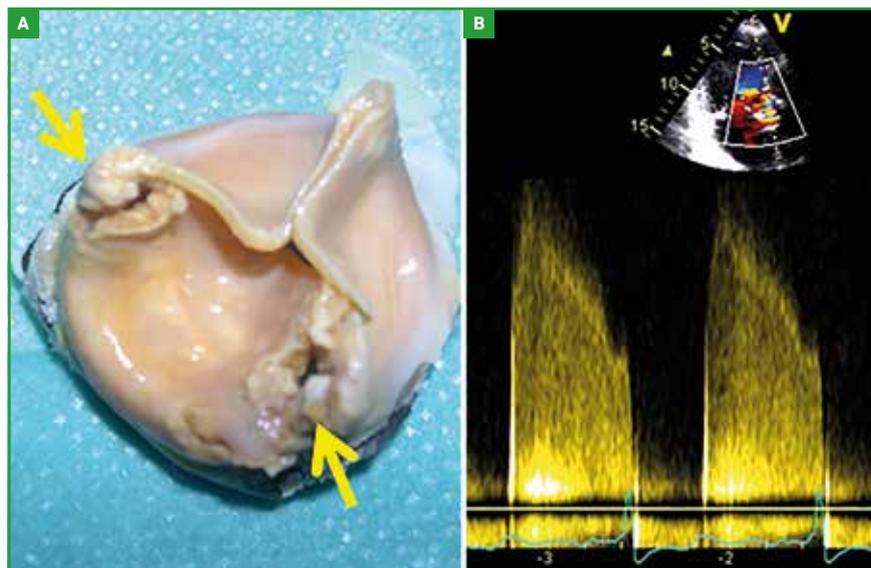


Fig. 1 : Calcifications modérées à prédominance commissurale et déchirure de deux commissures (flèches) responsable d'un capotage d'une cusp (A) et d'une insuffisance aortique sévère ayant conduit à une réopération (B).

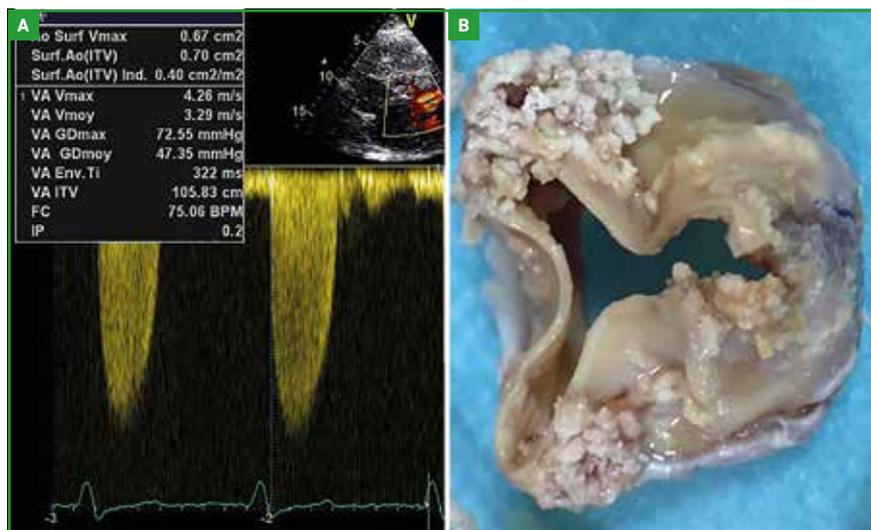


Fig. 2 : Dégénérescence sténosante (surface 0,7 cm²) d'une prothèse biologique aortique (A) avec calcifications extensives prédominant au niveau des zones commissurales (B).

le facteur déclenchant de la dégénérescence des prothèses biologiques [5].

>>> Le développement assez fréquent de thrombus sur les feuillets valvulaires a été démontré récemment aussi bien sur les prothèses chirurgicales que percutanées. Le diagnostic de thrombus est difficile car il n'entraîne pas nécessairement d'élévation des gradients trans-

prothétiques. Chez 5 à 10 % des patients porteurs de prothèses biologiques, il peut être responsable d'une altération hémodynamique et pourrait faire le lit d'une dégénérescence prothétique ultérieure [6, 7].

>>> Enfin, il a été rapporté le développement de tissu fibreux, de type pannus, non seulement en position sous-valvu-

laire dans la chambre de chasse aortique notamment, constituant un diagnostic différentiel de la dégénérescence structurale, mais également sur les feuillets valvulaires eux-mêmes, limitant leur mobilité et pouvant ainsi participer au développement de la dégénérescence valvulaire mitrale ou aortique [8].

Caractéristiques de la dégénérescence structurale

La dégénérescence des prothèses biologiques est considérée comme un phénomène tardif, survenant en général plus de 5 ans après l'implantation. De ce fait, le contrôle échographique systématique annuel, après l'évaluation initiale, n'est recommandé qu'à partir de la 5^e année post-implantation. Des dégénérescences précoces ont cependant été rapportées moins de 2 ans après la chirurgie pour certains types de prothèses biologiques pouvant faire discuter une surveillance annuelle dès l'implantation, en particulier pour les prothèses les plus récentes pour lesquelles les données de suivi sont encore insuffisantes ou à l'inverse alarmantes. De même, une échocardiographie est recommandée en cas de modification de l'état clinique, notamment lors de l'apparition de symptômes, ou de modification de l'auscultation cardiaque.

Le risque de dégénérescence augmente au cours du temps et se manifeste soit progressivement par le développement d'une sténose ou d'une fuite, soit brutalement par une déchirure responsable d'une insuffisance aortique aiguë ou subaiguë. La sténose calcifiée est le principal mode de dégénérescence, mais 10 à 30 % des patients développent une dégénérescence sur un mode de régurgitation prépondérante (**fig. 1 et 2**) [4, 9, 10].

Le taux de dégénérescence des prothèses biologiques avec armature (stent) est de 10 à 30 % à 10 ans, et de 20 à 50 % à 15 ans [2]. Les prothèses sans armature (*stentless*) ont une durabilité comparable aux

prothèses biologiques avec armature. En revanche, elles présentent une excellente hémodynamique, en particulier pour les valves de petite taille en position aortique. Les homogreffes aortiques ont été considérées comme un substitut valvulaire biologique idéal pour le sujet jeune, mais le taux de dégénérescence est à peu près comparable aux prothèses biologiques d'origine animale [11].

Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels de la dégénérescence structurale sont :

- l'endocardite infectieuse, qui peut entraîner une fuite valvulaire ou, plus rarement, une sténose valvulaire, mais le contexte est souvent évocateur ;
- la fuite périprothétique, qui peut être secondaire à une endocardite infectieuse ou aux contraintes mécaniques, en particulier au niveau de la zone postéro-latérale des prothèses mitrales. Il peut parfois s'agir d'une fuite périprothétique postopératoire immédiate qui a été sous-évaluée ou s'est aggravée ;
- le pannus, qui se développe surtout sur le versant atrial des prothèses mitrales ou sur le versant ventriculaire des prothèses aortiques et peut créer une sténose orificielle extra-valvulaire ;
- la thrombose de valve, dont on sait à présent qu'elle peut se développer sur les prothèses biologiques implantées chirurgicalement ou par voie percutanée et participer à la dégradation hémodynamique de la prothèse ;
- le *mismatch* patient/prothèse, qui peut être à l'origine de gradients transvalvulaires élevés avec une surface indexée $< 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, voire plus rarement $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Facteurs favorisants

Toutes les prothèses biologiques ne sont pas égales en termes de risque et de délai de dégénérescence. Les comparaisons directes entre deux types de prothèses sont rares et mériteraient d'être

développées, mais elles ne fournissent des informations pertinentes qu'après plusieurs années [3, 12]. Les premières valves péricardiques, de type Ionescu-Shiley, ont ainsi été retirées du marché en raison de la survenue précoce de déchirures au niveau des commissures, responsables de fuites brutales et sévères. L'amélioration du *design* des prothèses biologiques et la mise en place de traitements anticalcifians ont permis de retarder leur dégénérescence aussi bien sur le mode régurgitant que sténosant. Certaines prothèses biologiques présentent cependant une dégénérescence précoce vraisemblablement en rapport avec l'absence de traitement anticalcifique ou du fait d'un *design* perfectible.

La position mitrale des prothèses biologiques est considérée classiquement comme un facteur favorisant une dégénérescence plus précoce en comparaison avec la position aortique mais ce principe est remis en cause par certaines publications récentes [13].

Le *mismatch*, ou discordance de taille patient-prothèse, est un facteur régulièrement incriminé dans le développement de la dégénérescence structurale. Du fait de la petite taille de la prothèse rapportée à la surface corporelle, et en général au débit cardiaque, les gradients transvalvulaires sont anormalement élevés dès l'implantation générant des contraintes inhabituelles sur les constituants biologiques des prothèses qui pourraient favoriser et accélérer la dégénérescence structurale. La difficulté réside dans la relation qui unit les critères hémodynamiques de *mismatch*, d'une part, et les critères hémodynamiques de dégénérescence d'autre part, rendant délicate l'interprétation du lien statistique entre ces deux phénomènes.

L'âge est considéré comme un facteur important de dégénérescence structurale, le métabolisme accéléré et les contraintes hémodynamiques plus importantes des sujets jeunes pouvant favoriser ce processus. À l'inverse, chez

Le dossier – Complications des prothèses valvulaires

les sujets âgés, la dégénérescence surviendrait plus tardivement. La grossesse ne semble pas accélérer le processus de dégénérescence par rapport à des sujets du même âge, mais cela est basé sur des séries limitées.

Les facteurs de risque d'athérosclérose tels que le diabète, le syndrome métabolique ou les dyslipidémies, ont été reliés au risque de dégénérescence dans différentes études [13, 14]. Les anomalies du bilan phosphocalcique et l'insuffisance rénale chronique pourraient également favoriser le développement de calcifications et la dégénérescence [15].

Diagnostic

Le diagnostic de dégénérescence repose essentiellement sur la clinique et l'échocardiographie mais une approche multimodalité peut apporter des informations importantes et permettre d'établir le diagnostic différentiel avec une dysfonction non structurale [11, 16-19].

Sur le plan clinique, l'apparition ou l'aggravation d'un souffle de sténose ou de régurgitation doit faire évoquer la possibilité d'une dysfonction prothétique. Les signes fonctionnels sont non spécifiques, secondaires à une sténose ou une régurgitation valvulaire. Tout signe clinique cardiaque *de novo* chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire biologique doit faire envisager la possibilité d'une dysfonction de prothèse.

L'écho-Doppler cardiaque va permettre d'analyser la/les prothèses biologiques valvulaires avec une triple approche :

- l'aspect morphologique et dynamique des cusps ou feuillets ainsi que celui de la prothèse dans son ensemble ;
- le profil hémodynamique par Doppler (couleur, pulsé et continu) ;
- le retentissement cardiaque.

Le diagnostic de dégénérescence structurale doit associer des anomalies des cusps (épaississement, hyperéchogéni-

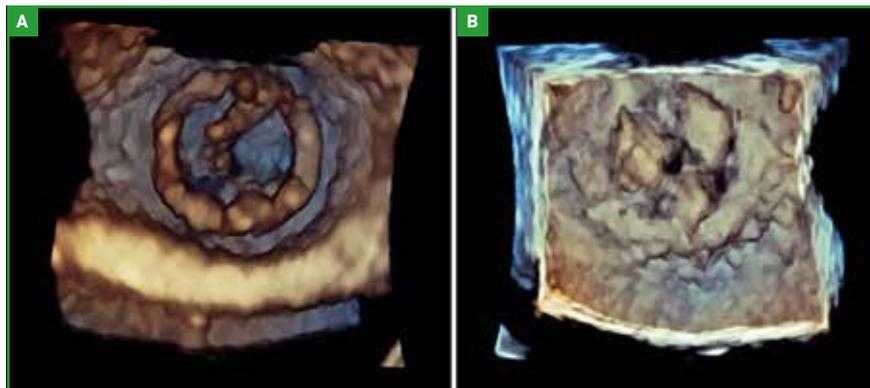


Fig. 3 : Aspect en ETO 3D : vue du ventricule (A : vue d'en dessous) et vue de l'atrium gauche (B : vue d'au-dessus) d'une prothèse biologique mitrale présentant une dégénérescence mixte. On distingue bien les 3 cusps sur la vue de dessus (B).

ité, calcifications, diminution ou excès de mobilité) et des anomalies Doppler à type de sténose ou de régurgitation valvulaire intraprothétique. La comparaison aux données antérieures si elles sont disponibles, en particulier 3 à 6 mois après l'opération, apporte des éléments importants pour le diagnostic.

En cas de doute diagnostique, en particulier chez des patients peu échogènes, l'échographie transœsophagienne (ETO) précise l'aspect des cusps, leur mobilité, l'origine d'une fuite, et permet de rechercher un pannus ou un thrombus.

L'échocardiographie 3D, surtout en ETO (fig. 3), peut être utile pour l'évaluation des prothèses biologiques et apporte des informations supplémentaires par rapport à l'imagerie 2D. Les vues 3D "en face" du dessus ou du dessous de la valve sont très informatives quant à la fonction de la valve et à l'existence, l'origine et les caractéristiques des fuites valvulaires. La présence et la localisation de thrombus, de pannus, la diminution de mobilité des feuillets peuvent être évaluées par échocardiographie 3D.

Le score calcique de la bioprothèse par scanner semble être à présent un élément consistant dans la démarche diagnostique. Bien qu'aucun seuil n'ait été publié et que celui-ci varie probablement en fonction du type et de la taille

de la prothèse, du type de dysfonction, la mise en évidence de calcifications diffuses importantes est un argument fort pour une dysfonction structurale. À l'inverse, l'absence de calcification doit orienter vers une autre étiologie de dysfonction. Le scanner injecté avec images dynamiques permet de plus une analyse de la mobilité des cusps et la détection de thrombose localisée qui pourrait régresser sous traitement anticoagulant.

Enfin, l'IRM cardiaque peut également apprécier la morphologie et la fonction des prothèses biologiques.

Conséquences thérapeutiques et pronostiques

Les prothèses biologiques, en dehors d'indications particulières, devraient normalement être implantées pour avoir une durabilité supérieure à l'espérance de vie des patients [12]. Selon les recommandations internationales, l'âge d'implantation pour une prothèse biologique en position mitrale ou aortique reste fixé à plus de 65 ans [17, 18]. L'espérance de vie, en particulier dans les pays occidentaux, est cependant en constante augmentation. En 2016, l'espérance de vie moyenne en France à 60 et à 65 ans est de 27,4 et 22,9 ans pour les femmes, et de 22,5 et

18,6 ans pour les hommes [20], ce qui dépasse la durabilité présumée des prothèses biologiques. La règle d'une durabilité supérieure à l'espérance de vie est donc difficile à respecter, à moins de n'implanter des prothèses biologiques qu'au-delà de 70 voire 75 ans. L'augmentation du nombre de dégénérescences à traiter paraît donc inéluctable, à moins que de nouveaux procédés de fabrication des prothèses biologiques ne viennent allonger de façon significative leur durabilité.

Le principal risque secondaire à la dégénérescence des prothèses biologiques est la mise en jeu de la vie du patient. Malgré un taux de réopération plus élevé du fait de la dégénérescence structurale, l'espérance de vie des patients de 50 à 69 ans porteurs d'une prothèse biologique en position aortique est cependant comparable à celle des porteurs d'une valve mécanique [21]. Chez les patients plus âgés, le pronostic vital est néanmoins clairement engagé en cas de dégénérescence, du fait parfois d'un défaut de diagnostic surtout si la dégénérescence est précoce (< 5 ans après implantation), de la réticence des patients ou de leur médecin de recourir à une nouvelle procédure de remplacement valvulaire, et des comorbidités qui se sont développées depuis la première chirurgie. Ainsi, seuls 10-20 % des patients présentant une dégénérescence valvulaire vont bénéficier d'un nouveau remplacement valvulaire, avec un risque chirurgical majoré [4].

Le développement de nouvelles techniques de remplacement valvulaire, par voie percutanée (*valve-in-valve*), vient contrebalancer cette situation et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques chez les sujets âgés porteurs de lourdes comorbidités. Cette technique est une bonne alternative chez les patients à haut risque chirurgical mais les résultats sont moins bons en cas de petite taille de prothèse chirurgicale (≤ 21 mm) et en cas de dégénérescence sur le mode sténosant [22].

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Surveillance des dispositifs médicaux implantables - Surveillance des valves cardiaques, 2016. [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-valves-cardiaques/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-valves-cardiaques/(offset)/4)
2. PIBAROT P, DUMESNIL JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*, 2009;119:1034-1048.
3. LE TOURNEAU T, SAVOYE C, McFADDEN EP *et al*. Mid-term comparative follow-up after aortic valve replacement with Carpentier-Edwards and Pericarbon pericardial prostheses. *Circulation*, 1999; 100:II11-16.
4. SENAGE T, LE TOURNEAU T, FOUCHER Y *et al*. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation*, 2014;130:2012-2020.
5. REUVEN EM, LEVIATAN BEN-ARYE S, MARSHANSKI T *et al*. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. *Xenotransplantation*, 2016; 23:381-392
6. EGBE AC, PISLARU SV, PELLIKKA PA *et al*. Bioprosthetic Valve Thrombosis Versus Structural Failure: Clinical and Echocardiographic Predictors. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2285-2294.
7. MAKAR RR, FONTANA G, JILAHAWI H *et al*. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*, 2015;373:2015-2024.
8. BUTANY J, COLLINS MJ, NAIR V *et al*. Morphological findings in explanted Toronto stentless porcine valves. *Cardiovasc Pathol*, 2006;15:41-48.
9. NAJI P, GRIFFIN BP, SABIK JF *et al*. Characteristics and Outcomes of Patients With Severe Bioprosthetic Aortic Valve Stenosis Undergoing Redo Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation*, 2015;132:1953-1960.
10. RAHIMTOOLA SH. The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:1948-1958.
11. SVENSSON LG, ADAMS DH, BONOW RO *et al*. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures: executive summary. *Ann Thorac Surg*, 2013;95:1491-1505.
12. RAHIMTOOLA SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:2413-2426.
13. LORUSSO R, GELSOMINO S, LUCA F *et al*. Type 2 diabetes mellitus is associated with faster degeneration of bioprosthetic valve: results from a propensity score-matched Italian multicenter study. *Circulation*, 2012;125:604-614.
14. BRIAND M, PIBAROT P, DESPRÉS JP *et al*. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation*, 2006;114:512-517.
15. MAHJOUR H, MATHIEU P, LAROSE E *et al*. Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multi-detector CT. *Heart*, 2015;101:472-477.
16. ZOGHBI WA, CHAMBERS JB, DUMESNIL JG *et al*. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009;22:975-1014; quiz 1082-1084.
17. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al*. 2014 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:e57-185.
18. 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.
19. LANCELLOTTI P, PIBAROT P, CHAMBERS J *et al*. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016;17:589-590.
20. INSEE. Espérance de vie à la naissance, à 60 ans et à 65 ans par sexe, selon les trois hypothèses d'espérance de vie. 2016.
21. CHIANG YP, CHIKWE J, MOSKOWITZ AJ *et al*. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA*, 2014; 312:1323-1329.
22. DVIR D, WEBB JG, BLEIZIFFER S *et al*. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*, 2014;312:162-170.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.