

I Revues générales

Le TAVI : seulement pour les patients à haut risque ?

RÉSUMÉ : Le TAVI est devenu aujourd'hui le traitement de choix pour les patients porteurs d'un rétrécissement aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical. La question pour l'élargissement des indications du TAVI aux patients à risque opératoire intermédiaire est ouverte et l'étude PARTNER II a montré la non-infériorité de la procédure TAVI par rapport à la chirurgie conventionnelle.

En revanche, si nous disposons d'études randomisées solides sur des patients hautement sélectionnés, il n'est pas acquis que les résultats soient les mêmes dans la vraie vie. De plus, la longévité des TAVI n'a donné qu'un suivi à 5 ans sur une série très limitée et donc non crédible.

Toutefois, le devenir à moyen terme reste totalement inconnu alors que le concept même de ces nouvelles bioprothèses évoque un risque de dégénérescence accélérée. Ce risque est à mettre en balance avec les résultats dûment éprouvés à très long terme de la chirurgie traditionnelle lorsqu'une équipe pluridisciplinaire analyse le dossier d'un patient à risque intermédiaire.



**T. GENERALI, M. POZZI, M. FLAGIELLO,
K. ADAMOU, J.-F. OBADIA**

Service de Chirurgie cardiaque et transplantation de l'adulte, hôpital cardiologique Louis Pradel, BRON.

Résultats clairs chez les patients inopérables

Depuis son introduction en 2002 par Cribier [1], le remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) est de plus en plus consolidé par ses résultats dans la pratique clinique [2-4].

>>> La première étude randomisée sur le TAVI – l'étude PARTNER publiée en 2010 – a analysé les résultats chez les malades inopérables en raison de leurs comorbidités, fragilités ou contre-indications anatomiques. Sur 358 patients randomisés (TAVI vs traitement médical optimal), les résultats à 1 an montrent que la mortalité (30,7 % vs 50,7 % ; $p < 0,001$), le taux d'hospitalisation (42,5 % vs 71,6 % ; $p < 0,001$) et la classe NYHA III/IV (25,2 % vs 58,0 % ; $p < 0,001$) étaient supérieurs chez les malades traités par TAVI au prix d'un plus grand nombre d'accidents vasculaires cérébraux majeurs (AVC) (5,0 %

vs 1,1 % ; $p = 0,06$) et de complications vasculaires majeures à 30 jours (16,2 % vs 1,1 % ; $p < 0,001$) [5].

>>> Le deuxième bras de l'étude, publié en 2011, comparait le TAVI au remplacement valvulaire aortique chirurgical chez les malades à haut risque opératoire (Euroscore I > 20 % ou Euroscore II ou STS score > 10 %) pour valider la non-infériorité de la procédure percutanée. Sur 699 patients, la mortalité était équivalente à 1 an (24,2 vs 26,8 ; $p = 0,44$). Les patients traités par TAVI faisaient plus d'accidents vasculaires majeurs, incluant l'AVC (11,0 % vs 3,2 % ; $p = 0,001$), alors que le groupe traité par voie chirurgicale présentait davantage de saignements et de fibrillations auriculaires [6].

En conclusion, le traitement médical était supérieur chez les patients inopérables et équivalent à la chirurgie chez les patients à haut risque [5-6].

Les résultats du suivi à 5 ans des 2 bras de l'étude PARTNER ont été publiés en 2015 [7-8]. Au total, chez les patients inopérables, le bénéfice du TAVI, comparé au traitement standard, était durable pendant tout le *follow-up*. La mortalité toutes causes (38,9 % vs 66,7 % ; $p = 0,028$), la mortalité cardiovasculaire (57,5 % vs 85,9 % ; $p < 0,0001$) et le taux de réhospitalisation (47,6 vs 87,3 ; $p < 0,0001$) étaient inférieurs dans le groupe TAVI. En outre, le risque d'AVC majeur, qui était significativement augmenté pendant les 30 premiers jours, diminuait au fil des 5 années. Le bénéfice en termes de surface et de gradient semblait préservé pendant cette courte période mais le taux de décès était très important et l'évaluation à 5 ans ne concernait qu'une toute petite cohorte de patients ne permettant pas d'évaluer réellement le taux de dégénérescence. En revanche, les fuites paraprothétiques résiduelles de grade modéré à sévère présentaient une mortalité cardiovasculaire significative [7].

Tous ces résultats ont été pris en compte dans les dernières recommandations 2017 de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) qui posent une indication de classe Ib au TAVI chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical [9].

Pour les patients à haut risque, le TAVI transfémoral est préféré à la chirurgie chez les patients plus fragiles et âgés ou ayant des facteurs de risque morphologique particuliers [9]. L'étude PARTNER a démontré qu'il n'y avait aucune différence en termes de mortalité générale, mortalité cardiovasculaire, taux d'AVC et taux de réhospitalisation entre les patients traités par TAVI ou par chirurgie pendant les 5 années du suivi. Aucune dégénération valvulaire précoce n'était rapportée. Par ailleurs, le taux de fuite paraprothétique de grade modéré à sévère était statistiquement plus élevé dans le groupe TAVI, par conséquent la mortalité était significativement plus

élevée (14 % vs 1 % [$p < 0,0001$] ; 72,4 % vs 56,4 % [$p = 0,003$]) [8]. La mortalité à 5 ans était plus élevée même chez les patients ayant une fuite paraprothétique minime à modérée.

Peut-on étendre les indications ?

Ces études ont changé la façon de penser notre pratique clinique quotidienne et posent la question de l'extension des indications au-delà des risques chirurgicaux élevés.

Concernant l'insuffisance aortique (IA) résiduelle, l'étude PARTNER publiée par Kodali *et al.* [10] notait un taux d'IA résiduelle modérée à 30 jours de 9 %. La mortalité globale (15,9 vs 22,2 vs 35,1 % ; $p < 0,0001$), la mortalité par cause cardiaque (6,1 vs 7,4 % vs 16,3 % ; $p < 0,0001$) et le taux de réhospitalisation (14,4 vs 23,0 vs 31,3 % ; $p < 0,0001$) augmentaient avec la sévérité de l'IA. L'analyse multivariée démontrait que la présence d'IA modérée et sévère (HR : 2,18 ; IC 95 % : 1,57-3,02 ; $p < 0,0001$) ou même d'IA légère (HR : 1,37 ; IC 95 % : 1,14-1,90 ; $p = 0,012$) était associée à un taux de mortalité plus élevé. L'étude PARTNER évaluait cependant une prothèse de première génération Edwards Sapien. Le taux d'IA résiduelle se situait autour de 12 % avec la prothèse Edwards Sapien [7-8] et de 3,7 % avec la prothèse Sapien XT de l'étude PARTNER II [11]. Il était de 3,4 % et 3,1 % avec la prothèse Sapien 3 dans les études PARTNER S3 [12] et SOURCE 3 [13].

Au total, les prothèses de nouvelle génération ainsi qu'une meilleure sélection des patients jouent un rôle crucial dans l'amélioration des résultats. Le problème de l'IA résiduelle est aujourd'hui devenu secondaire. En revanche, le taux d'implantation de *pacemaker* (PM) à 30 jours après TAVI a augmenté dans le même temps. Avec la prothèse Edwards Sapien, le taux de PM initialement situé autour de 3,6 % [7-8], donc comparable à

la chirurgie (3,6 %), s'élève à 8,5 % avec la prothèse Sapien XT [11] et autour de 11,5 % avec la prothèse Sapien 3 [12-13].

De plus, les patients implantés d'un PM avaient une hospitalisation plus longue ($7,3 \pm 2,7$ jours vs $6,2 \pm 2,8$ jours ; $p = 0,001$), un taux de réhospitalisation et une mortalité à 1 an significativement plus élevés (23,9 % vs 18,2 % ; $p = 0,05$ et 42,0 % vs 32,6 % ; $p = 0,007$) [14]. La prothèse CoreValve a connu une évolution similaire : le taux d'IA résiduelle de grade modéré à sévère a baissé de 9 à 3,4 % avec le modèle Evolut R et le taux d'implantation de PM est resté autour de 11 % [15].

La réduction de la taille des désilets et du matériel de déploiement de la valve a permis de diminuer significativement le taux de complications vasculaires. Celui-ci se situait autour de 15 % dans l'étude PARTNER [16] – avec plus de transfusions et de dialyses à 30 jours – et présentait une mortalité supérieure à 1 an (39,4 % vs 22,8 % ; $p = 0,001$). Il a significativement baissé à 8 % dans l'étude PARTNER II [11] et à 6 % et 4 % respectivement dans les études PARTNER S3 [12] et SOURCE 3 [13]. La taille des désilets a diminué de 24-22 Fr pour la prothèse Edwards Sapien à 14-16 Fr pour la Sapien 3. Les voies axillaires, carotidiennes et aortiques directes sont des alternatives très efficaces en cas d'abord fémoral à risque. L'introducteur de la prothèse CoreValve a également diminué de 22 Fr à 18 Fr.

Concernant les complications neurologiques, l'étude PARTNER avait montré que le TAVI entraînait un taux d'AVC supérieur à la chirurgie dans les 30 premiers jours et cette différence demeurait significative à 1 an (5,5 % vs 2,4 % ; $p = 0,04$ et 8,3 % vs 4,3 % ; $p = 0,04$). Le taux d'AVC a diminué d'environ 6 % pour la prothèse Edwards Sapien [17-18] à 5,5 % pour la prothèse Sapien XT [11] et enfin à 2,2 et 1,4 % pour la prothèse Sapien 3 [12-13]. Il faut néanmoins souligner qu'en dépit d'une population de

I Revues générales

plus en plus âgée, la chirurgie traditionnelle a également montré une réduction significative du taux d'AVC postopératoire au fil du temps (1,4 %) [18].

Au terme de ces progrès majeurs réalisés par les procédures TAVI, les indications ont été étendues aux patients à risque opératoire intermédiaire (Euroscore I ≥ 10 % ou Euroscore II ou STS score ≥ 4 %) [9]. L'étude PARTNER II avait pour objectif d'évaluer les résultats dans cette population de patients [11]. Au bout de 2 ans de suivi, le TAVI restait non inférieur à la chirurgie traditionnelle du point de vue de la mortalité générale et des AVC. Par ailleurs, les gradients résiduels avec la prothèse Sapien XT étaient meilleurs que ceux des prothèses chirurgicales même si le taux de fuite paraprothétique de grade modéré à sévère restait supérieur (3,7 %). Ces fuites résiduelles, bien que moins sévères, étaient associées à un taux de mortalité à 2 ans significativement supérieur à celui des patients sans fuite ou avec une fuite légère (HR: 2,85; IC 95 % : 1,57-5,21; $p < 0,001$). En revanche, le TAVI donnait moins de saignements (10 % vs 43 %; $p < 0,001$), d'insuffisance rénale (1,3 % vs 3,1 %; $p = 0,006$) et de fibrillation atriale paroxystique (9,1 % vs 26 %; $p < 0,001$) avec un séjour en réanimation et une hospitalisation plus courts. Au total, l'étude PARTNER II confirme la non-infériorité de la procédure TAVI par rapport à la chirurgie traditionnelle, mais cette fois chez les patients à risque intermédiaire.

Enfin, plusieurs méta-analyses montrent que le TAVI chez les patients à risque intermédiaire présente des résultats comparables à la chirurgie. Une série menée sur 8 234 malades [19] n'a montré aucune différence concernant la mortalité à 30 jours (3,2 % vs 3,1 %; risque relatif pondéré: 1,02; IC 95 % : 0,80-1,30; P 1/4 0,89; I2 1/4 0 %) et à 1,5 ans de suivi médian (rapport de taux d'incidence: 1,01; IC 95 % : 0,90-1,15; P 1/4 0,83; I2 1/4 0 %). En revanche, un risque plus élevé d'implantation de PM

et d'insuffisance aortique paraprothétique résiduelle était retrouvé chez les patients traités par TAVI tandis que le risque précoce d'AVC, de fibrillation auriculaire, d'insuffisance rénale aiguë, de choc cardiogénique et d'hémorragie grave était plus élevé chez les patients traités par chirurgie traditionnelle.

La question de l'élargissement des indications du TAVI reste donc ouverte.

Deux facteurs doivent être considérés :

>>> La longévité des bioprothèses : nous ne disposons que de résultats à 5 ans avec 80 % de décès chez des patients âgés au terme de l'étude de 87 ans en moyenne, autant dire que nous n'avons aucune information crédible sur le devenir des prothèses TAVI. De plus, la façon dont sont dessinées ces bioprothèses est très différente des bioprothèses chirurgi-

POINTS FORTS

- Le TAVI représente une révolution dans la prise en charge interventionnelle des valvulopathies à haut risque chirurgical au point qu'il devient aujourd'hui tentant d'en étendre les indications aux patients moins sévères.
- Il faut néanmoins être très prudent avant d'étendre les indications aux populations pour lesquelles il n'a pas été évalué, et ce pour 3 raisons :
 - la durabilité de ces nouvelles bioprothèses est absolument inconnue alors que le principe même de la technique induit un surrisque théorique de dégénérescence précoce;
 - les études randomisées s'adressant à des patients rigoureusement sélectionnés, il n'est pas acquis que les résultats soient comparables dans la vraie vie ou pour des patients à moindre risque;
 - la morbi-mortalité associée au TAVI et à la chirurgie classique est équivalente dans toutes les études, il n'y a donc pas de bénéfice à changer l'attitude de référence qui doit rester la chirurgie en l'absence de recul suffisant.
- Dans tous les cas, une *Heart Team* analyse le dossier et le patient doit être informé du rapport bénéfice/risque incluant l'information sur les perspectives au-delà du court-terme.

cales. Le stent rigide des TAVI augmente les contraintes sur le péricarde. Leur compression dans le cathéter d'introduction percutanée induit des traumatismes qui ont été parfaitement identifiés en histologie.

In fine, non seulement nous ne disposons d'aucun suivi clinique fiable, mais nous avons en outre toutes les raisons de craindre un processus de dégradation accéléré de ces bioprothèses. L'expérience de la chirurgie nous a appris que de nouvelles bioprothèses introduites sur le marché telles que la Mitroflow pouvaient donner des résultats extrêmement décevants, conduisant à des réinterventions à haut risque. Le problème est qu'il faut de nombreuses années pour se rendre compte de l'éventuelle médiocre qualité d'une nouvelle bioprothèse et il est clair qu'aujourd'hui nous n'avons absolument pas le recul suffisant pour juger du devenir des bioprothèses TAVI.

>>> Par ailleurs, si nous disposons de solides études randomisées sur des patients rigoureusement sélectionnés, il n'est pas acquis que les résultats soient identiques dans la vraie vie. Une étude publiée en 2014 par Muneretto *et al.* [20] sur une série de 163 patients traités soit par TAVI, soit par chirurgie démontrait déjà un taux plus élevé d'implantations de PM ($G1 = 1,8\%$ vs $G2 = 2\%$ vs $G3 = 25,5\%$; $p < 0,001$) et de complications vasculaires périphériques postopératoires ($G1 = 0\%$ vs $G2 = 0\%$ vs $G3 = 14,5\%$; $p < 0,001$) chez les malades traités par TAVI. Après un suivi de 24 mois, la survie totale, l'absence d'AVC et d'accidents cardiaques et le taux de fuite paraprothétique étaient meilleurs chez les malades traités par chirurgie ($G1 = 95,2 \pm 3,3\%$ vs $G2 = 91,6 \pm 3,8\%$ vs $G3 = 70,5 \pm 7,6\%$; $p = 0,015$).

Conclusion

Les procédures TAVI représentent incontestablement une révolution dans la prise en charge thérapeutique du rétrécissement aortique qui a été évaluée de façon solide comme peu d'autres nouvelles innovations dans le passé, avec plus de 5 000 patients inclus dans des études prospectives randomisées. Toutefois, le devenir à moyen terme reste totalement inconnu alors que le concept même de ces nouvelles bioprothèses évoque un risque de dégénérescence accélérée. Ce risque est à mettre en balance avec les résultats dûment éprouvés à très long terme de la chirurgie traditionnelle lorsqu'une équipe pluridisciplinaire analyse le dossier d'un patient à risque intermédiaire. Dans tous les cas, l'acceptation d'un patient informé des enjeux doit être notée dans le dossier dans une perspective médico-légale.

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. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: midterm follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*, 2006;47:1214-1223.
3. GRUBE E, LABORDE JC, GERCKENS U *et al.* Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease. *Circulation*, 2006;114:1616-1624.
4. HIMBERT D, DESCOUTURES F, AL-ATTAR N *et al.* Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54:303-311.
5. LEON MB, SMITH CR, MACK M *et al.* PARTNER Trial Investigators. Transcatheter 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 MJ *et al.* PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011;364:2187-2198.
7. KAPADIA SR, LEON MB, MAKAR RR *et al.* PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;385:2485-2491.
8. MACK MJ, LEON MB, SMITH CR *et al.* PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;385:2477-2484.
9. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
10. KODALI S, PIBAROT P, DOUGLAS PS *et al.* Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*, 2015;36:449-456.
11. LEON MB, SMITH CR, MACK MJ *et al.* PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2016;374:1609-1620.
12. KODALI S, THOURANI VH, WHITE J *et al.* Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*, 2016;37:2252-2262.
13. WENDLER O, SCHYMK G, TREDE H *et al.* SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *Circulation*, 2017;135:1123-1132.
14. NAZIF TM, DIZON JM, HAHN RT *et al.* PARTNER Publications Office. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015;8:60-69.
15. MANOHARAN G, WALTON AS, BRECKER SJ *et al.* Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis With a Novel Resheathable Supra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015;8:1359-1367.
16. GÉNÉREUX P, WEBB JG, SVENSSON LG *et al.* PARTNER Trial Investigators. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1043-1052.
17. MILLER DC, BLACKSTONE EH, MACK MJ *et al.* PARTNER Trial Investigators and Patients; PARTNER Stroke Substudy Writing Group and Executive Committee. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012;143:832-843.e13.
18. BROWN JM, O'BRIEN SM, WU C *et al.* Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009;137:82-90.
19. TAM DY, VO TX, WIJEYSUNDERA HC *et al.* Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Low-Intermediate Risk Patients: A Meta-analysis. *Can J Cardiol*, 2017;33:1171-1179.
20. MUNERETTO C, BISLERI G, MOGGI A *et al.* Treating the patients in the 'grey-zone' with aortic valve disease: a comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015;20:90-95.

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