



H. ELTCHANINOFF¹, C. TRON¹, F. BAUER¹, P.Y. LITZLER²,
J.P. BESSOU¹, F. TAMION³, A. CRIBIER¹

Valvulopathies: quoi de neuf?

L'année 2006 a été riche en événements dans le domaine du traitement non chirurgical des valvulopathies, en particulier le rétrécissement aortique et l'insuffisance mitrale. Il s'agit de nouvelles modalités thérapeutiques très prometteuses et en pleine expansion dont l'impact potentiel est énorme lorsque l'on sait qu'environ un tiers des patients ayant une valvulopathie sévère au stade chirurgical ne sont pas opérés [1]. L'implantation non chirurgicale de bioprothèses aortiques est un domaine particulièrement porteur en raison du grand nombre de patients concernés et du vieillissement de la population.

A cet égard, la première implantation aortique en 2002 a ouvert une ère nouvelle permettant d'espérer l'avènement d'une solution thérapeutique idéale pour toute une population à risque chirurgical élevé, au prix d'une technique moins invasive et plus facilement acceptée. La technique a largement fait ses preuves depuis lors, et les deux dernières années ont marqué un tournant décisif avec le développement de technologies nouvelles et l'élargissement des indications. Parallèlement, les investigations cliniques se poursuivent en ce qui concerne le traitement percutané de l'insuffisance mitrale.

RETRECISSEMENT AORTIQUE (fig. 1 et 2)

Le but recherché avec l'implantation de valves par voie non chirurgicale était de surmonter la principale limitation des dilatations aortiques percutanées, la resténose à court ou moyen terme. Ce sujet a fait l'objet d'une recherche intensive par notre équipe depuis les années 90. Après plusieurs années de validation en laboratoire et sur l'animal, c'est en avril 2002 que la première valve a pu être implantée chez l'Homme au CHU de Rouen, dans un contexte compassionnel chez un sujet de 57 ans [2].

¹Service de Cardiologie, ²de Chirurgie Cardiothoracique et de
³Réanimation Médicale, CHU Charles Nicolle, ROUEN.



Fig. 1 : Bioprothèse aortique en position fermée (A) sortie sur le cathéter à ballonnet aortique avant implantation (B).

Deux études de faisabilité [3, 4] successives ont été ensuite menées par notre équipe avant que la technique ne s'étende à d'autres centres en Europe, au Canada et aux Etats-Unis, tandis que de nombreuses améliorations technologiques étaient développées, simplifiant la procédure, améliorant les résultats et permettant un élargissant les indications. A ce jour, plus de 300 patients ont été implantés dans le monde avec la bioprothèses d'Edwards dans le cadre de protocoles de recherche multicentriques. Plus récemment, s'est développée une autre bioprothèse implantable par voie non chirurgicale, la Core-Valve, implantée essentiellement en Allemagne et au Canada avec une expérience dépassant actuellement 100 patients [5].

1. – Bioprothèse Cribier-Edwards

Cette bioprothèse (Edwards Lifescience, Irvine, USA) est une valve biologique tricuspide faite de trois feuillets en péricarde initialement équin, maintenant bovin, suturés au sein d'un stent en acier inoxydable, expansible par gonflage d'un bal-

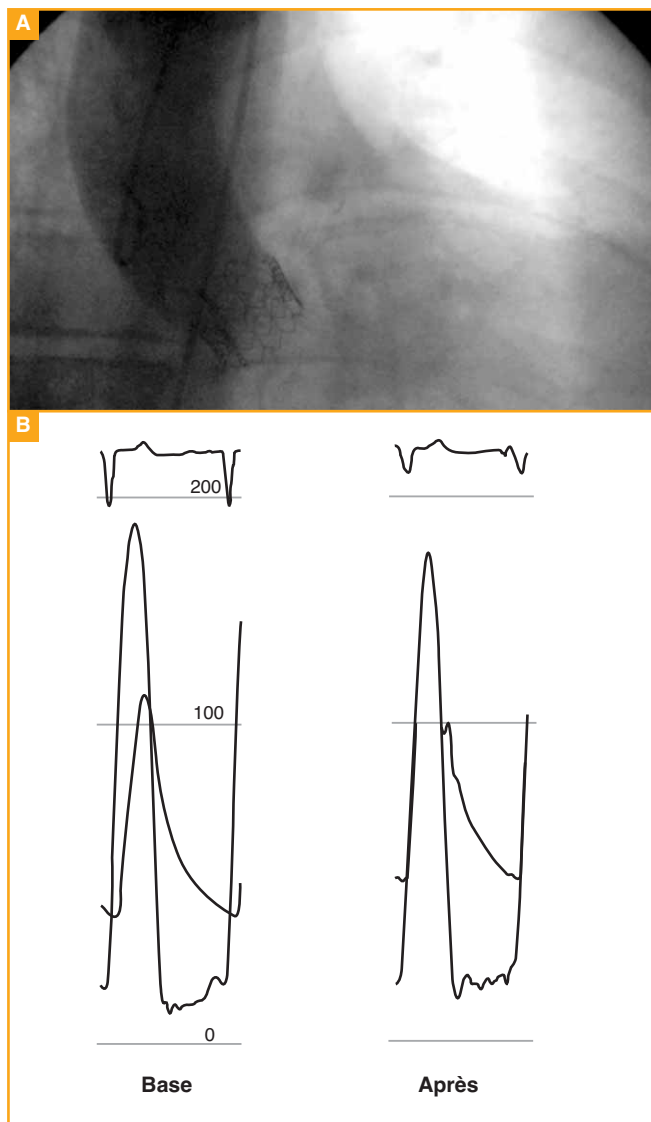


Fig. 2 : Valve aortique en place après implantation (A). Gradient trans-valvulaire aortique avant et après implantation (B).

lonnet. Le stent est d'une longueur de 14 mm, et son diamètre maximal extérieur est de 23 – ou 26 – mm. Après pré-dilatation de la valve native, la bioprothèse sertie mécaniquement sur un cathéter à ballonnet est introduite par voie transcutanée artérielle à travers un introducteur de 22 ou 24 F et la valve est implantée au sein de la valve aortique native sous stimulation ventriculaire rapide. La surface d'ouverture de la bioprothèse (1,7 cm² et 1,9 cm² suivant la taille de la bioprothèse) est largement supérieure à celle obtenue après dilatation aortique, et supérieure à celle des bioprothèses chirurgicales. Cela explique l'amélioration fonctionnelle spectaculaire des patients ainsi que l'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche après levée de l'obstacle [6].

Nos premiers résultats dans les études de faisabilité I-REVIVE et RECAST [3, 4] où la voie trans-septale était utilisée et où nous ne disposions que d'une seule taille de valve (23 mm) ont montré que cette technique était faisable et cela sans occlure les ostia coronaires et sans compromettre le fonctionnement de la valve mitrale. Nos résultats et la lourde mortalité des premiers mois reflètent notre travail de pionniers dans un contexte purement compassionnel, avec la courbe d'apprentissage inhérente à toute nouvelle technique et en particulier ici à un nouveau concept thérapeutique.

L'année 2006 a constitué un véritable virage, marqué par d'importantes améliorations technologiques telles que le nouveau cathéter de délivrance de la valve (le cathéter RétroFlex à extrémité orientable) favorisant l'implantation par voie artérielle fémorale, voie familière pour les cardiologues interventionnels, et la disponibilité d'une bioprothèse de 26 mm de diamètre mieux adaptée aux anneaux aortiques larges et réduisant à 2 % le risque de fuite paravalvulaire sévère.

En France, ces améliorations ont été intégrées à une nouvelle étude (étude REVIVE) menée sur 3 sites (le CHU de Rouen, l'Hôpital Bichat à Paris et l'Institut Jacques Cartier à Massy) avec 36 patients inclus à ce jour et des résultats très favorables. En raison du long processus de régulation, nous n'avons pu évaluer qu'avec retard ces améliorations technologiques en France alors que l'évaluation avait pu commencer au Canada et aux Etats-Unis un an plus tôt. Dans la seule étude publiée à ce jour [7], le taux de succès d'implantation était de 78 % sur les 18 premiers patients, mais l'expérience canadienne porte à ce jour sur plus de 50 patients (résultats présentés au Congrès EuroPCR 2006) et confirme l'amélioration progressive des résultats et la diminution drastique des complications. De même, dans la série américaine tricentrique REVIVAL II portant sur 51 patients, le pourcentage de succès d'implantation était de 88 % avec un taux de mortalité à 30 jours de 6 % seulement alors que la mortalité opératoire prédictive (EuroScore logistique) était évaluée à 31 % (résultats présentés au 18th Annual Scientific Symposium of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics – TCT- 2006).

Grâce à nos études antérieures de faisabilité, nous avons pu montrer le maintien d'un fonctionnement optimal de la valve chez les survivants avec une surface aortique inchangée dans le temps, proche de 1,7 cm². Deux patients ont déjà dépassé 3 ans et demi de suivi avec un excellent fonctionnement de la valve et un retour à une vie normale. Un patient coronarien a

pu bénéficier d'une angioplastie coronaire programmée (implantation de deux endoprothèses actives sur le réseau gauche) 13 mois après l'implantation de la valve.

Parallèlement, et en utilisant le même modèle de valve, se développe la voie chirurgicale mini-invasive trans-apicale avec à ce jour plus de 80 patients implantés en Allemagne, en Autriche et au Canada [8]. De multiples communications scientifiques, il apparaît que le taux de succès est élevé et les résultats très encourageants. Cette nouvelle voie d'abord sera appliquée très prochainement en France dans le cadre d'une nouvelle étude (étude PARTNER).

La stratégie future d'implantation pourrait se résumer sous forme d'un algorithme décisionnel :

- voie artérielle en cas d'anatomie de l'axe ilio-fémoral satisfaisante,
- voie chirurgicale trans-apicale lorsque aucun axe vasculaire n'est satisfaisant,
- voie veineuse trans-septale lorsque la voie artérielle est impossible, l'anesthésie générale contre-indiquée et uniquement entre les mains d'opérateurs rompus à la technique du cathétérisme trans-septal.

2. – CoreValve

Parmi les autres modèles de valve, certains projets sont très avancés. C'est le cas de la CoreValve, une bioprothèse en péricarde porcine montée dans un stent auto-expansible, déjà plusieurs fois modifiée pour en améliorer l'utilisation, et qui a été implantée chez plus de 100 patients avec des résultats satisfaisants. Le principe est différent puisque le stent est déployé par retrait d'une gaine et non par gonflage par ballonnet. En outre, le stent est en nitinol et débord largement dans l'aorte thoracique ascendante en recouvrant les ostia des coronaires tout en les laissant à distance. Son déploiement nécessitait initialement une assistance fémoro-fémorale. Les progrès récents ont consisté en une réduction par étapes de la taille de l'introducteur de 24 F à 18 F, permettant une insertion percutanée, et en l'élimination du recours obligatoire à l'assistance cardiopulmonaire en cours d'implantation. Dans la série publiée par Grube *et al.* [5], le taux de succès d'implantation était de 88 %.

L'implantation transcutanée des valves aortiques est un domaine en pleine expansion et plus d'une dizaine de sociétés travaillent à travers le monde sur de nouveaux modèles dont la plupart n'ont toutefois pas dépassé le stade de l'expérimentation en laboratoire et sur l'animal.

POINTS FORTS

- Plus de 400 patients atteints d'un rétrécissement aortique et à haut risque chirurgical ont été traités à ce jour par implantation transcutanée d'une bioprothèse dans le monde.
- Les résultats sont en amélioration constante avec l'expérience et les progrès technologiques.
- Ces techniques correspondent à un grand besoin médical, notamment en raison du vieillissement de la population.
- En ce qui concerne l'insuffisance mitrale, plusieurs techniques percutanées de réparation valvulaire sont en évaluation et l'impact thérapeutique dépendra d'une comparaison avec la plastie mitrale chirurgicale par le biais d'études randomisées en cours.

INSUFFISANCE MITRALE

L'insuffisance mitrale est une valvulopathie fréquente, seconde cause de chirurgie valvulaire en Europe. Une approche percutanée pourrait offrir une solution thérapeutique aux patients à risque chirurgical élevé. Deux techniques percutanées sont en cours d'évaluation clinique depuis quelques années : la technique de réparation bord à bord et la mise en place d'un anneau mitral par le sinus coronaire.

1. – Technique “bord à bord”, ou technique d'Alfieri

Cette technique est la variante percutanée de la technique de plastie mitrale chirurgicale décrite par Alfieri. L'intervention consiste à restaurer la coaptation des feuillets mitraux en plaçant un clip ou une suture au niveau des deux bords des segments prolabant, créant ainsi un double orifice.

Le geste est techniquement difficile et nécessite une coopération étroite entre le cardiologue interventionnel et l'échographe qui réalise l'échographie trans-œsophagienne et guide les différentes étapes. Deux dispositifs permettent d'aboutir à un tel résultat : la mise en place d'un clip (Compagnie Evalve) et la réalisation d'une suture (compagnie Edwards Lifesciences).

Le principe est proche, nécessitant l'introduction d'un cathéter dans l'oreillette gauche par cathétérisme trans-septal, puis son positionnement au centre de la valve mitrale. La coaptation se fait sous guidage échographique. L'étude EVEREST I [9] est la première étude de faisabilité chez l'Homme. L'implantation d'un clip a pu être réalisée chez 24 patients sans complication en phase aiguë. À 1 mois, la fuite mitrale était $\leq 2/4$ chez près de 70 % des patients, et à 1 an, 59 % avaient une IM $\leq 2/4$. L'étude EVEREST II comparant la technique

percutanée à la chirurgie conventionnelle est actuellement en cours. La suture est également évaluée chez l'Homme dans l'étude MILANO II dont les résultats sont en attente.

2. – Annuloplastie mitrale

Cette technique, plus simple, est réalisée en cas d'insuffisance mitrale par dilatation de l'anneau et a pour but de réduire la taille de l'anneau mitral en améliorant ainsi la coaptation valvulaire. Le principe consiste en la mise en place d'un dispositif dans le sinus coronaire venant rapprocher le feuillet postérieur du feuillet antérieur de la valve mitrale. Différents dispositifs sont en évaluation. Une seule étude a été publiée chez l'Homme [10]. Sur les 5 patients, la fuite mitrale a régressé d'un grade $3,0 \pm 0,7$ à $1,6 \pm 1,1$ mais une fracture de prothèse a été observée dans 3 cas, responsable d'une réaggravation de la fuite mitrale. L'étude EVOLUTION est en cours et l'étude EVOLUTION II comparant l'annuloplastie au traitement médical est en préparation.

Les études permettront de répondre à certaines questions pouvant en théorie limiter l'utilisation de cette technique : proximité de l'artère circonflexe et risque inhérent de compression coronaire par la prothèse insérée dans le sinus coronaire, rapports variables entre le sinus coronaire et l'anneau mitral pouvant expliquer des résultats inégaux selon les patients.

De nombreuses autres techniques sont en phase d'évaluation. Les données cliniques sont encore très limitées, mais les investigations en cours permettront d'évaluer la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de ces techniques, en particulier le degré de réduction de l'insuffisance mitrale, le maintien du résultat dans le temps et la possibilité de réintervention ultérieure, en particulier par plastie.

CONCLUSION

Ces dernières années nous ont montré l'extraordinaire développement de la cardiologie interventionnelle avec notamment son extension dans le domaine des valvulopathies. En ce qui concerne le rétrécissement aortique, les résultats initiaux

et les études en cours permettent de lever les doutes quant à l'avenir d'une technique initialement contestée, mais maintenant largement acceptée dans son principe tant par les cardiologues que par les chirurgiens cardiaques. L'implantation d'une valve aortique par cathétérisme ou par chirurgie mini-invasive trans-apicale correspond en effet à un réel besoin médical tant il est vrai qu'elle apporterait une solution irremplaçable pour des milliers de patients non opérés, en nombre croissant avec le vieillissement de la population. En ce qui concerne l'insuffisance mitrale, les indications potentielles sont moins bien cernées, mais les études randomisées en cours devraient permettre de positionner cette alternative thérapeutique face à la chirurgie conventionnelle. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. IUNG B, BARON G, BUTCHAERT E *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the EuroHeart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1 231-43.
2. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation*, 2002; 106: 3006-8.
3. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 698-703.
4. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve. Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the french experience. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1 214-23.
5. 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. The Sieburg first in man study. *Circulation*, 2006; 114: 1 616-24.
6. BAUER F, ELTCHANINOFF H, TRON C *et al.* Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation*, 2004; 110: 1 473-6.
7. WEBB GJ, CHANDAVIMOL M, THOMPSON CR *et al.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, 2006; 113: 842-50.
8. LICHTENSTEIN SV, CHEUNG A, YE J *et al.* Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans. Initial clinical experience. *Circulation*, 2006; 114: 591-6.
9. FELDMAN T, WASSERMAN HS, HERRMANN HC *et al.* Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique. Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 2 134-40.
10. WEBB JG, HARNEK J, MUNT BI *et al.* Percutaneous transvenous mitral annuloplasty. Initial human experience with device implantation in the coronary sinus. *Circulation*, 2006; 113: 851-5.