L'Année cardiologique

Valvulopathies : quoi de neuf ?

Nous avons assisté ces derniers mois à une véritable consécration des valves aortiques percutanées, avec en particulier les résultats très positifs de l'étude randomisée américaine PARTNER [1] comparant la valve Edwards-Sapien au traitement médical d'une part et au traitement chirurgical conventionnel d'autre part. Les valves aortiques percutanées constituent une alternative extrêmement prometteuse pour les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire avec près de 30 000 patients traités dans le monde, essentiellement en Europe. Neuf ans après la première implantation valvulaire aortique chez l'Homme, cette innovation thérapeutique fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique du rétrécissement aortique dont on connaît l'incidence croissante. Parallèlement, se poursuit l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale, en particulier du Mitraclip, avec une présentation récente des résultats à 2 ans de l'étude randomisée EVEREST 2 [2].

→ **H. ELTCHANINOFF, B. BORZ, A. CRIBIER**
Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle,
ROUEN.

Le traitement transcutané du rétrécissement aortique

Rappelons que la première implantation chez l'Homme d'une valve aortique par voie percutanée a été réalisée à Rouen en avril 2002 par Alain Cribier et son équipe [3]. En ce qui concerne la CoreValve (Medtronic, Irvine, CA, USA), la première implantation remonte à 2004 [4].

Les deux modèles sont commercialisés (marquage CE obtenu en septembre 2007) et ont reçu en France un niveau ASA 1 (amélioration du service attendu maximal et exceptionnel pour une innovation) par la Haute Autorité de Santé en décembre 2007. Le remboursement a été obtenu dans notre pays pour 33 centres homologués par les autorités (texte du Journal Officiel du décembre 2009) permettant une expansion de ces techniques dans le cadre d'un registre national encadré [5].

Aux Etats-Unis a été menée l'étude PARTNER [1], grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve d'Edwards, qui comporte une randomisation des patients contre la chirurgie traditionnelle (cohorte A) chez les patients à haut risque ou contre le traitement médical (cohorte B) si le patient est inopérable. L'étude a montré une large supériorité des valves percutanées Edwards par rapport au traitement médical chez les patients inopérables avec une mortalité globale réduite de 20 % en valeur absolue à un an. Face à la chirurgie conventionnelle, l'étude a également atteint son objectif principal, en démontrant la non infériorité des implantations valvulaires transcutanées sur le critère principal de la mortalité à un an.

1. Description des deux modèles de valve (*fig. 1 et 2*)

Les deux modèles de valve actuellement disponibles et commercialisés en Europe diffèrent dans leur concept sur plusieurs points touchant aux modes de déploiement, au matériel utilisé pour le stent et la bioprothèse, et aux procédés de fixation au sein de la valve aortique native.

La valve Edwards-Sapien XT, dernière génération de la valve d'Edwards, est en cobalt-chrome et nécessite pour son introduction par voie fémorale un

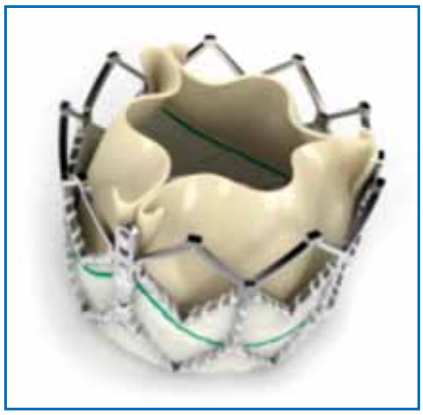

Fig. 1 : Valve Edwards-Sapien XT.

Fig. 2 : Valve CoreValve (Medtronic).

introducteur de calibre 18F pour la valve de 23 mm et 19F pour la valve de 26 mm. Un nouvel introducteur est depuis peu disponible (*e-sheath*) dont le calibre diminué à 16F pour la valve de 23 mm (et sous peu à 18F pour la valve de 26 mm) augmente encore la possibilité d'utilisation de cette voie d'abord. Le péricarde bovin qui constitue la valve elle-même comporte toutes les caractéristiques de la valve Perimount Magna de Carpentier-Edwards. Le stent est déployé au niveau de l'anneau aortique (sans couverture des ostia coronaires et sans débordement sur le septum interventriculaire et l'insertion de la valve mitrale) par expansion d'un ballonnet.

Le stent de la CoreValve est en nitinol, beaucoup plus long (53 mm), libéré par retrait d'une gaine. Il assure deux niveaux de fixation sur l'aorte ascendante, largement au-dessus des ostias coronaires et sur l'anneau aortique et la bioprothèse est en péricarde de porc.

Les valves Edwards sont actuellement disponibles en 3 diamètres (23, 26 et 29 mm), s'adaptant à un anneau aortique compris entre 18 et 27 mm de diamètre, alors que la CoreValve existe en diamètres 26 et 29 mm pour un anneau compris entre 20 et 27 mm de diamètre. Les deux types de valve peuvent être implantés par voie transartérielle fémorale ; la CoreValve peut être aussi implantée par voie sous-clavière [6] si son calibre est supérieur à 6 mm, et la valve Edwards offre la possibilité d'être implantée par voie transapicale (par introduction intra-ventriculaire gauche après ouverture limitée de la paroi thoracique) [7] ou plus récemment par voie transaortique. Ces voies d'abord alternatives permettent l'implantation chez de nombreux patients dont l'axe ilio-fémoral n'est pas de qualité suffisante. A cet égard, l'imagerie est essentielle pour sélectionner la voie d'abord, et le scanner joue ici un rôle primordial.

2. Implantation par voie artérielle fémorale

Les résultats les plus récents sont tirés des registres post-commercialisation en Europe [5, 8-11] et de l'étude randomisée PARTNER [1]. Les séries récentes ont largement confirmé la faisabilité de l'implantation par voie fémorale avec des taux de succès d'implantation dépassant maintenant 95 % avec les deux modèles. Les résultats hémodynamiques sont excellents avec une surface aortique finale dépassant 1,7 cm² et un gradient de l'ordre de 10 mmHg par échocardiographie [5] avec pour conséquence une amélioration spectaculaire des patients, plus de 85 % étant en classe 1 ou 2 à 6 mois. La mortalité à 1 mois est inférieure ou proche de 10 % chez des patients tous à très haut risque chirurgical ou ayant des contre-indications à la chirurgie de remplacement aortique traditionnelle.

Les complications périprocédurales ont été remarquablement limitées malgré la gravité des situations cliniques et peuvent être différentes selon la valve utilisée. Sur l'ensemble des études, le taux d'AVC est de l'ordre de 2-4 %, le taux d'infarctus < 2 %. Le risque d'occlusion coronaire est exceptionnel, en général inférieur à 1 %. Le taux de BAV complets appareillés à 1 mois est < 5 % pour le modèle Edwards et largement supérieur avec la CoreValve, atteignant 25-30 %. Les complications vasculaires graves, bien qu'en nette diminution avec la meilleure sélection des patients et la disponibilité de la voie transapicale et sous-clavière, restent de l'ordre de 8 % en raison de la taille des introducteurs.

3. Implantation par voie transapicale (valve Edwards uniquement)

Cette voie d'abord a été développée pour la valve d'Edwards dans le but d'offrir un accès alternatif aux patients dont l'axe ilio-fémoral ne pouvait pas être utilisé. L'expérience est aujourd'hui importante tant en Europe [12, 13] qu'en Amérique du Nord (étude randomisée PARTNER-US) [1]. Le geste est réalisé sous anesthésie générale par ponction de la pointe du cœur après mini-thoracotomie puis insertion de la bioprothèse suivant une technique similaire à celle utilisée par voie transfémorale. Sur les résultats du Registre SOURCE (575 Pts implantés par voie transapicale) [9], le taux de succès est élevé (92,7 %) et la mortalité à un mois est de 10,3 %. Le taux d'AVC dans la série canadienne [14] est comparable entre les voies transfémorale et la voie transapicale. Cette technique est bien entendu plus lourde que la voie fémorale, associant thoracotomie et anesthésie générale chez des patients ayant davantage de comorbidités, en particulier de maladie artérielle périphérique, ce qui est reconnu comme

accentuant le risque de la chirurgie cardiaque. Un nouveau modèle de cathéter pour la délivrance de la valve (système Ascendra 2) rend aujourd'hui le geste plus rapide et plus sûr et a permis une réduction significative du calibre de l'introducteur (de 33F à 26F)

4. Résultats à long terme

Le respect des structures anatomiques et la qualité du modèle (bioprothèse et stent) nous semblent cruciaux pour garantir les résultats immédiats et à long terme de ces techniques. Ce point a été souligné par Piazza *et al.* [15] dans un article analysant la valve aortique et ses rapports anatomiques avec les structures adjacentes telles que l'insertion de la valve mitrale, le septum interventriculaire et les artères coronaires. La géométrie circonférentielle du support métallique de ces valves (quel que soit le degré de calcification des valves natives) est également un élément crucial pour la qualité des résultats à long terme. Le taux de survie à un an est de 72 % sans aucune dysfonction prothétique, et même de 80 % dans le registre SOURCE [9]. Le plus long suivi publié émane de la l'équipe de Webb [16] avec un taux de survie de 61 % à 3 ans. Dans notre série, une patiente a atteint 6,5 ans de suivi avec le modèle initial de valve d'Edwards (péricarde équin) avec à l'échographie la persistance d'une fonction valvulaire excellente.

5. Perspectives

En ce qui concerne la valve d'Edwards, d'importantes avancées technologiques ont été récemment introduites en Europe et d'autres devraient être disponibles dans les mois qui viennent. Une taille de valve supplémentaire (20 mm) va permettre de faire face au traitement des bioprothèses dégénérées (valve de 20 mm). Une valve de 25 mm est disponible par la voie TA et prochainement par la voie TF pour l'implantation dans les grands anneaux aortiques. Avec le modèle CoreValve, l'évolution va également vers une modification du cathéter, améliorant la précision et la sécurité des implantations.

Une étude randomisée vient de démarrer aux Etats-Unis avec la CoreValve, sur un schéma proche de l'étude PARTNER menée avec la valve Edwards et présentée récemment [1]. Une seconde étude randomisée va démarrer avec la valve Edwards-Sapien XT.

Parallèlement, de nombreuses compagnies biomédicales développent actuellement d'autres modèles de valves aortiques implantables, les plus avancées étant la Direct Flow (Santa Rosa, USA), la valve Lotus (Sadra Medical, USA) et l'AorTx (Palo Alto, USA), qui auraient l'avantage d'être récupérables et repositionnables. L'expérience est encore très limitée avec les tous premiers cas d'implantation humaine, le plus souvent transitoires en peropératoire avant remplacement valvulaire aortique, mais également une étude européenne avec la Direct Flow.

Le traitement percutané de l'insuffisance mitrale

En ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM), les avancées sont moins rapides et beaucoup moins spectaculaires que pour le rétrécissement aortique. Les techniques proposées sont diverses et les indications prospectives encore mal définies tant en ce qui concerne l'IM dégénérative que fonctionnelle. En opposition au RAC, les patients concernés ne sont pas particulièrement à haut risque chirurgical et les techniques se présentent davantage comme une véritable alternative à la chirurgie cardiaque. Il s'agit de l'annuloplastie consistant à implanter un dispositif dans le sinus coronaire susceptible de rapprocher le feuillet postérieur de la valve mitrale de son feuillet antérieur en profitant de la proximité anatomique de l'anneau mitral et du sinus coronaire, et la technique "bord à bord" consistant à rapprocher les deux feuillets mitraux et à les fixer en leur milieu par un clip (reproduisant la technique chirurgicale d'Alfieri).

Plusieurs dispositifs d'annuloplastie sont en cours d'évaluation [17]. Ces dispositifs sont introduits dans le sinus coronaire par voie veineuse jugulaire interne. L'efficacité de ces dispositifs est en réalité assez modeste pour la réduction de la fuite valvulaire, cela tenant notamment aux variations de proximité de l'anneau mitral et du sinus coronaire chez l'Homme et au caractère partiel de l'annuloplastie. Une réduction significative de la fuite mitrale n'est observée que dans environ 60 % des cas. En l'état actuel des choses, et malgré l'essor d'autres techniques alternatives originales, il ne semble pas que l'on puisse s'attendre à une diffusion rapide de ces techniques en pratique.

La technique "bord à bord" est plus encourageante. Elle consiste à réunir l'extrémité libre des deux feuillets de la valve mitrale par un clip (E-Valve). Il s'agit d'une technique complexe, réalisée par voie trans-septale sous anesthésie générale avec contrôle radiologique et échographie trans-œsophagienne. La mise en place du clip a été évaluée dans l'étude multicentrique EVEREST II dont le suivi à 2 ans vient d'être publié dans le *New England Journal of Medicine* [2]. Il s'agit d'une étude randomisée comparant la chirurgie conventionnelle au clip endovasculaire (Mitraclip) chez 279 patients bons candidats chirurgicaux porteurs d'une insuffisance mitrale sévère organique dans deux tiers des cas, fonctionnelle dans le tiers restant. L'objectif principal de l'étude randomisée était un critère combiné "en intention de traiter" de survie à un an, sans intervention chirurgicale et sans fuite résiduelle grade 3 ou 4. A noter que malgré l'attribution du traitement après randomisation, 3 % des patients n'ont pas reçu

de Mitraclip et 17 % n'ont finalement pas été opérés. A un an, le critère principal était atteint chez 55 % des patients du groupe Mitraclip contre 73 % chez les patients opérés (p = 0,007) : 23 % des patients traités par Mitraclip gardaient une IM grade 3 ou 4 à la sortie, nécessitant donc une cure chirurgicale alors qu'aucune IM ≥ 2 n'était observée dans le groupe chirurgie. Un projet d'étude randomisée (Mitraclip *versus* traitement médical) chez les patients porteurs d'une insuffisance mitrale sévère fonctionnelle a été déposé en France dans le cadre d'une évaluation médico-économique (STIC) avec une dizaine de centres participants.

Conclusion

Les progrès de ces dernières années ont été considérables dans le domaine des valvulopathies et en particulier dans celui du rétrécissement aortique calcifié de l'adulte avec actuellement plus de 30 000 patients traités par implantation d'une valve aortique par cathétérisme ou par chirurgie mini-invasive transapicale. Cette technique correspond en effet à un réel besoin médical, venant offrir une alternative thérapeutique à des milliers de patients non-opérables ou à haut risque chirurgical. L'évaluation dans le domaine de l'insuffisance mitrale se poursuit également parallèlement, mais les indications restent encore délicates à cerner.

Bibliographie

1. 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 : 1 597-1 607.
2. FELDMAN T, FOSTER E, GLOWER DG *et al.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 1 395-1 406.
3. 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 : 3 006-3 008.
4. GRUBE E, LABORDE JC, ZICKMANN B *et al.* First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005 ; 66 : 465-469.
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. FRACCARO C, NAPODANO M, TARANTINI G *et al.* Expanding the eligibility for transcatheter aortic valve implantation the transsubclavian retrograde approach using : the III generation CoreValve revalving system. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009 ; 2 : 828-833.
7. WALTHER T, DEWEY T, BORGER MA *et al.* Transapical aortic valve implantation : step by step. *Ann Thorac Surg*, 2009 ; 87 : 276-283.
8. LEFEVRE T, KAPPETEIN AP, WOLNER E *et al.* One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 148-157.
9. 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.
10. PIAZZA N, GRUBE E, GERCKENS U *et al.* Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system : results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention*, 2008 ; 4 : 242-249.
11. TCHETCHE D, DUMONTEIL N, SAUGUET A *et al.* Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population. *Euro Intervention,* 2010 ; 5 : 659-665.
12. 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.
13. WENDLER O, WALTHER T, NATAF P *et al.* Trans-apical aortic valve implantation : univariate and multivariate analyses of the early results from the SOURCE registry. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010 ; 38 : 119-127.
14. RODES-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al.* Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk : acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 55 : 1 080-1 090.
15. PIAZZA N, DE JAEGERE P, SCHULTZ C *et al.* Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*, 2008 ; 1 : 74-81.
16. GURVITCH R, WOOD DA, TAY EL *et al.* Transcatheter aortic valve implantation : durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation*, 2010 ; 122 : 1 319-1 327.
17. PIAZZA N, BONAN R. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation : coronary sinus approach. *J Interv Cardiol*, 2007 ; 20 : 495-508.

L'auteur a déclaré avoir un contrat de recherche avec Proctor Edwards Lifesciences.