

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Valvulopathies : quoi de neuf ?



→ **H. ELTCHANINOFF,
C. HAUVILLE**

Service de Cardiologie, Hôpital
Charles Nicolle, Université de Rouen
(INSERM 1096), ROUEN.

L'année 2012 est l'occasion de fêter le 10^e anniversaire de la première implantation de valve aortique percutanée réalisée le 16 avril 2002 au CHU de Rouen par Alain Cribier et son équipe [1]. Cette innovation majeure française [2, 3] se voit consacrée par la publication dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* du Registre français des valves aortiques percutanées, le Registre FRANCE 2 [4]. Les années 2010-2011 ont été marquées par la publication de l'étude randomisée américaine PARTNER [5-7] et l'accord de la *Food and Drug Administration* pour l'implantation des valves aortiques percutanées (Edwards Lifesciences) chez les patients inopérables.

L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire en

Europe, et maintenant aux Etats-Unis depuis quelques mois, avec près de 50 000 patients traités dans le monde [8-16]. Dix ans après la première implantation valvulaire aortique chez l'Homme, cette innovation thérapeutique fait dorénavant partie de l'arsenal thérapeutique de cette affection valvulaire extrêmement répandue et d'incidence croissante qu'est le rétrécissement aortique. Parallèlement, se poursuit lentement l'évaluation du traitement percutané de l'insuffisance mitrale, en particulier du Mitraclip [17, 18].

Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Dix ans après la première mondiale, deux valves dominent toujours le marché : la valve SAPIEN XT (Edwards Lifesciences) (**fig. 1**) et la Corevalve (Medtronic) (**fig. 2**) avec un marquage CE obtenu en 2007 et un niveau ASA 1 (amélioration du service attendu maximal et exceptionnel pour une innovation) délivré par la Haute Autorité de Santé en 2007. Le remboursement a été obtenu dans notre pays fin 2009 pour 33 centres homologués par les autorités (texte du *Journal Officiel* de décembre 2009), permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré (Registre FRANCE). Ce remboursement va être renouvelé au-delà du 30 juin 2012.

Deux autres valves ont obtenu récemment le marquage CE pour une implantation par voie transapicale : Symetis, Jena, mais leur utilisation est encore à ce jour très limitée.

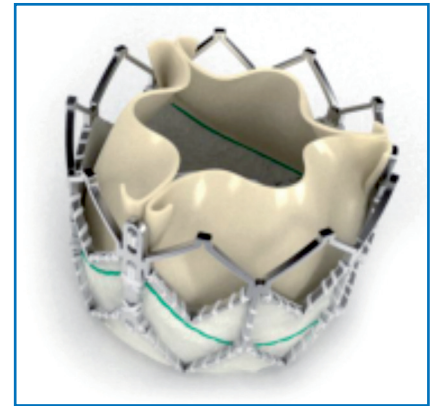


FIG. 1 : Valve SAPIEN XT (Edwards).



FIG. 2 : Valve Corevalve (Medtronic).

1. Les grandes avancées scientifiques découlant de l'étude randomisée PARTNER et des registres

Les années 2010 [5], 2011 [6] et 2012 [7] ont été marquées par la publication dans le *New England Journal of Medicine* de l'étude PARTNER, grande étude pivot de la FDA réalisée avec la valve d'Edwards, et comportant une randomisation des patients porteurs d'un RA serré symptomatique contre la chirurgie tradi-

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

tionnelle) chez les patients à haut risque (cohorte A) ou contre le traitement médical (cohorte B) si le patient était jugé inopérable par l'équipe médico-chirurgicale. Cette étude, la seule randomisée à ce jour, a permis de confirmer que les valves aortiques percutanées sont très significativement supérieures au traitement médical seul, en termes de survie à un an (diminution de la mortalité de 20 %) chez les patients **inopérables**, et constituent une réelle alternative à la chirurgie conventionnelle pour les patients à **haut risque** chirurgical avec une survie à 2 ans comparable à la chirurgie conventionnelle et sans risque accru d'accidents vasculaires cérébraux à 2 ans.

Les résultats les plus récents sont également tirés des registres post-commercialisation en Europe [10-14] et au Canada [9], le plus important étant à ce jour le registre français FRANCE 2 [4]. Les séries récentes ont largement confirmé la faisabilité du TAVI, avec des taux de succès d'implantation dépassant maintenant 95 % avec les deux modèles de valve. Les résultats hémodynamiques sont excellents avec une surface aortique finale dépassant 1,7 cm², ayant pour conséquence immédiate et durable une amélioration spectaculaire des patients, plus de 85 % des patients étant a- ou paucisymptomatiques à 1 an. La mortalité à un mois est de 5 à 10 % selon les registres, chez des patients tous à très haut risque chirurgical ou contre-indiqués pour un remplacement aortique traditionnel. Les complications périprocédurales sont très acceptables malgré la gravité des situations cliniques. Sur l'ensemble des études et grâce à une méta-analyse récente [19], le taux d'AVC est de l'ordre de 3 % et le risque d'occlusion coronaire exceptionnel (< 1%). L'incidence du bloc auriculoventriculaire complet appareillé à 1 mois est < 5 % pour le modèle Edwards et largement supérieur avec la Corevalve, atteignant 25-30 % [20]. 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. La nécessité de conversion chirurgicale est exceptionnelle (0,4 % dans le registre français) et les saignements sont plus fréquents avec la voie transapicale.

Les insuffisances aortiques (IA) paravalvulaires sont source de plusieurs publications récentes. Dans le Registre FRANCE 2, une IA > grade 2 est retrouvée dans 18,3 %, avec un taux comparable à celui retrouvé dans l'étude PARTNER [7] et est associée à un pronostic plus défavorable à moyen terme. Le choix de la meilleure méthode de mesure de l'anneau aortique, l'identification de facteurs prédictifs d'IA, les méthodes de quantification du degré de régurgitation par angiographie comme par échographie restent autant de questions à résoudre.

2. Résultats à long terme

A un an, le taux de survie de la population étudiée de patients inopérables et/ou à haut risque opératoire est de 72-80 %. La survie à 1, 2 et 3 ans est de 81 %, 74 % et 61 % respectivement dans la série canadienne de Webb *et al.* [21]. 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 une fonction valvulaire excellente, et plusieurs patients atteignent maintenant les 5 ans de suivi avec persistance d'un excellent fonctionnement de la prothèse.

3. Les voies d'abord

Il est maintenant parfaitement admis que la voie transfémorale est la voie de prédilection pour cette technique par son caractère moins invasif, non chirurgical, et réalisable sous anesthésie locale. La réduction de taille des introducteurs permet en effet l'utilisation de la voie fémorale dans plus de 85 % des cas [22],

offrant l'avantage d'une technique purement percutanée [23].

Lorsque l'axe iliofémoral est insuffisant (diamètre minimal < 6 mm, tortuosités et/ou calcifications excessives), il existe plusieurs voies alternatives parfaitement évaluées : la voie transapicale pour la valve Edwards et la voie sous-clavière pour la Corevalve [16]. Se développe depuis peu la voie transaortique plus favorable à la valve Sapien XT (Edwards) et offrant l'avantage par rapport à la voie transapicale d'écarter les risques de saignements de la pointe du cœur et les épanchement pleuraux. Des implantations par voie transcarotidienne (Corevalve) et par voie sous-clavière (Edwards) ont été rapportées.

4. Vers une extension des indications ?

Chacun se pose la question d'une éventuelle extension des indications à des patients à risque chirurgical plus faible. Deux larges études randomisées (valve percutanée versus chirurgie conventionnelle) se mettent en place : PARTNER 2 aux Etats-Unis (valve Sapien XT ; STS > 4 %) et SURTAVI en Europe (Corevalve) avec pour objectif principal le critère combiné décès et AVC à 2 ans. Les résultats seront très attendus.

5. Perspectives

En ce qui concerne la valve Edwards, d'importantes avancées technologiques ont été récemment introduites en Europe et d'autres devraient être disponibles en France dans les mois qui viennent. Trois tailles de valve sont disponibles aujourd'hui : 23, 26 et 29 mm. La valve de 29 mm est dorénavant disponible pour la voie transfémorale. Une taille de valve plus petite (20 mm) va permettre de faire face à l'ensemble des indications, notamment celle des bioprothèses dégénérées de petit calibre. Sont en cours d'évaluation au Canada deux nouveaux modèles de valves Edwards : la valve

Sapien 3 compatible avec un désilet de 14 Fr (!) et axée sur la prévention de l'insuffisance aortique paravalvulaire, et la valve Centera, autoexpansible également en 14 Fr, repositionnable. Avec le modèle Corevalve, il y a eu une modification du cathéter visant à améliorer la précision et la sécurité des implantations (Accutrak) et le lancement d'une valve de petit calibre.

Parallèlement et ce depuis plusieurs années, de nombreuses compagnies biomédicales développent d'autres modèles de valves aortiques implantables, les plus avancées étant la Direct Flow (Santa Rosa, Etats-Unis), la valve Lotus (Sadra Medical, Etats-Unis) et l'AorTx (Palo Alto, Etats-Unis), qui auraient l'avantage théorique d'être récupérables et repositionnables. L'expérience est encore très limitée et seuls les résultats des études permettront de définir leur place dans le futur.

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 difficiles à cerner, 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).

Parmi les dispositifs d'annuloplastie, le seul évalué par une étude de faisabilité est le système Carillon avec l'étude AMADEUS [17]. Dans cette étude, une réduction significative de la fuite mitrale n'est observée que chez 60 % des patients présentant une insuffisance mitrale fonctionnelle sur cardiopathie dilatée. La technique "bord à bord" (Mitraclip) est une technique difficile, réalisée par voie transseptale, sous anesthésie générale, avec contrôle radiologique et échographie transœsophagienne. La mise en place du clip a été évaluée dans l'étude multicentrique EVEREST II dont le suivi à 2 ans a été publié en 2011 dans le *New England Journal of Medicine* [18]. Il s'agit d'une étude randomisée comparant la chirurgie conventionnelle au clip endovasculaire chez 279 patients bons candidats chirurgicaux, porteurs d'une insuffisance mitrale sévère organique dans 2/3 des cas, fonctionnelle dans le tiers restant. L'objectif principal de l'étude était un critère combiné de survie à un an, sans intervention chirurgicale et sans fuite résiduelle grade 3 ou 4. A un an, le critère principal était atteint chez 55 % des patients du groupe Mitraclip (20 % des patients ayant nécessité une intervention chirurgicale) contre 73 % chez les patients opérés ($p = 0,007$). Près de la moitié des patients (46 %) du groupe Mitraclip avaient une insuffisance mitrale grade 3 ou 4 à 1 an contre 17 % après chirurgie. La France souhaite mener une étude multicentrique randomisée évaluant le Mitraclip chez les patients porteurs d'une insuffisance mitrale sévère fonctionnelle.

D'autres techniques sont en cours de développement, avec notamment l'implantation de néocordages par voie transapicale ou transseptale rétrograde (Neochord, Mitraflex) et le remodelage ventriculaire gauche (VG) par réduction des dimensions antéropostérieures du VG (Babic, Mardil-BACE, iCoapsys). Ces techniques ne sont encore qu'au stade de développement.

Plusieurs projets de remplacement valvulaire mitral par cathétérisme cardiaque sont en développement. Parmi ceux-ci, le système CardiaQ (CardiaQ Valve Technologies). Ces techniques n'en sont cependant qu'au stade d'études animales, mais les premières applications à l'Homme sont attendues prochainement.

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 une explosion du TAVI dans le monde. Le remplacement valvulaire aortique percutané 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 et plusieurs projets ambitieux sont en cours d'évaluation chez l'animal.

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. 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.
3. 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: 1214-1223.
4. 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 (sous presse).
5. LEON M, SMITH CR, MACK M *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1597-1607.

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

6. 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.
7. KHODALI SK, WILLIAMS MR, SMITH CR *et al.* the PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, march 2012.
8. 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: 1616-1624.
9. 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: 1080-1090.
10. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* Third 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.
11. THOMAS M, SCHYMIK G, WALTHER T *et al.* One-year outcome of cohort 1 in the Edwards SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*, 2011; 124: 425-433.
12. ZAHN R, GERCKENS U, GRUBE E *et al.* German transcatheter aortic valve interventions-registry investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*, 2011; 32: 198-204.
13. MOAT NE, LUDMAN P, DE BELDER MA *et al.* Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 2130-2138.
14. BOSMANS JM, KEFER J, DE BRUYNE B *et al.* Belgian TAVI Registry participants. Procedural, 30-day and one year outcome following Corevalve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011; 12: 762-767.
15. TAMBURINO C, CAPODANNO D, RAMONDO *et al.* Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*, 2011; 123: 239-241.
16. FRACCARO C, NAPONANO M, TARANTINI G *et al.* Expanding the eligibility for transcatheter aortic valve implantation: the trans-subclavian retrograde approach using the III generation CoreValve revalving system. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2009; 2: 828-833.
17. SCHOFER J, SIMINIAK T, HAUDE M *et al.* Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation*, 2009; 120: 326-333.
18. FELDMAN T, FOSTER E, GLOWER DD *et al.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1395-1406.
19. EGGBRECHT H, SCHMERMUND A, VOIGTLANDER T *et al.* Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10037 published patients. *EuroInterv March*, 2012.
20. ERKAPIC D, DE ROSA S, KELAVA A *et al.* Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 1-7.
21. GURVICH R, WOOD DA, TAY EL *et al.* Transcatheter aortic valve implantation. Durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large cohort. *Circulation*, 2010; 122: 1319-1327.
22. ELTCHANINOFF H, DURAND E, BORZ B *et al.* Prospective analysis of 30-day safety and performance of transfemoral transcatheter aortic valve implantation with Edwards Sapien XT versus Sapien prostheses. *Arc Cardiovasc Diseases*, 2012; 105: 132-140.
23. DURAND E, BORZ B, GODIN M *et al.* Transfemoral aortic valve replacement with the Edwards Sapien and Edwards Sapien XT prosthesis using exclusively local anesthesia and fluoroscopic guidance. *J Am Coll Cardiol*, 2012 (sous presse).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

www.realites-cardiologiques.com



+ riche

+ interactif

+ proche de vous