

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Valvulopathies

Valvulopathies : quoi de neuf ?



→ **H. ELTCHANINOFF,
E. DURAND**
Service de Cardiologie,
Hôpital Charles Nicolle,
INSERM 1096,
ROUEN.

L'année 2012 a été l'occasion de fêter à Rouen, entourés de plus de 600 invités venant de 50 pays (**fig. 1**), le 10^e anniversaire de la première implantation de valve aortique percutanée réalisée le 16 avril 2002 au CHU de Rouen par Alain Cribier [1]. Cette innovation médicale majeure [2, 3] se voit consacrée en 2012 par la publication des Recommandations Européennes [4], l'accord de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour l'utilisation de la valve Edwards Sapien chez les patients non seulement inopérables mais également à haut risque chirurgical, et la publication des résultats français du registre FRANCE 2 dans la prestigieuse revue du *New England Journal of Medicine* [5].

L'extension des centres et du nombre d'implantations est extraordinaire en Europe et maintenant aux Etats-Unis



FIG. 1 : Célébration à Rouen le 13 mai 2012 des 10 ans de la première implantation au monde d'une valve aortique par voie percutanée.

avec près de 80 000 patients traités dans le monde avec l'une des deux valves commercialisées Edwards Sapien (Edwards Lifesciences) et

Corevalve (Medtronic) [6-25] (**fig. 2**). Onze ans après la première implantation valvulaire aortique chez l'Homme, cette innovation thérapeutique fait

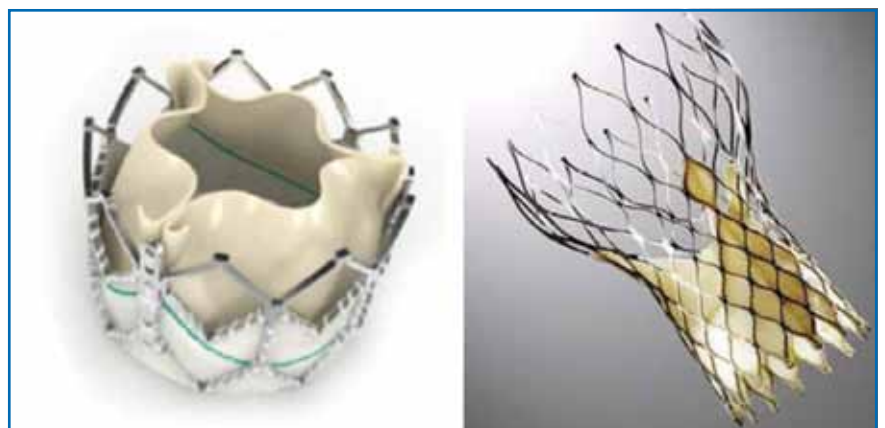


FIG. 2 : La valve SAPIEN XT (Edwards) à gauche et la valve Corevalve (Medtronic) à droite.



FIG. 3 : Mitraclip.

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 [27, 28] (fig. 3).

Le traitement percutané du rétrécissement aortique

Deux valves dominent toujours le marché : la valve Sapien XT (Edwards Lifesciences) et la Corevalve (Medtronic) 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 et, depuis 2012, 44 centres sont homologués par les autorités de santé permettant une expansion de cette technique dans le cadre d'un registre national encadré (Registre France-TAVI). Plusieurs valves ont obtenu récemment le marquage CE pour une implantation par voie transapicale (Symetis, Jena) ou transfémorale (valve Direct Flow, Santa Rosa, USA), avec une utilisation encore très limitée ; la valve Lotus (Boston,

USA) est en cours d'évaluation dans l'étude REPRISE II.

1. Les données scientifiques découlent des données de nombreux registres essentiellement européens et canadiens et de l'unique étude randomisée PARTNER

Les années 2010 à 2012 [6-9] 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 Edwards Sapien, et comportant une randomisation des patients porteurs d'un RA serré symptomatique contre la chirurgie traditionnelle (cohorte A) chez les patients à haut risque ou contre le traitement médical (cohorte B) si le patient était jugé inopérable. Cette étude, la seule randomisée et publiée à ce jour, a permis de confirmer que l'implantation d'une valve aortique percutanée est très supérieure au traitement médical seul en termes d'amélioration de la survie à un an et maintenant à 2 et 3 ans également (diminution de la mortalité absolue de 20 %) chez les patients inopérables, et constitue une réelle alternative à la chirurgie conventionnelle pour les patients à haut risque chirurgical avec une survie à 3 ans comparable à la chirurgie conventionnelle.

Les résultats les plus récents sont également tirés des registres post-commercialisation en Europe [11-16] et au Canada [10], le plus important à ce jour étant le registre français FRANCE 2 [5]. Toutes 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 périopératoires sont très acceptables malgré la gravité des situations cliniques.

Plusieurs méta-analyses [17-19, 21, 22] ont été publiées récemment. Dans celle de Khatri *et al.*, le taux d'AVC est de 2,9 % et le risque d'occlusion coronaire exceptionnel (< 1 %). L'incidence du bloc auriculo-ventriculaire complet appareillé à 1 mois est < 5 % pour le modèle Edwards et largement supérieur avec la Corevalve, atteignant 25 % dans cette même méta-analyse, confirmant les résultats des registres précédents. 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 10 % en raison de la taille des introducteurs. Donnée très importante : le taux de recours à une conversion chirurgicale est très bas, de 1,1 % dans la méta-analyse récente de Eggebrecht *et al.* [18]. Enfin, les saignements sont plus fréquents avec la voie transapicale [24].

L'insuffisance aortique (IA) paravalvulaire est source de débats et fait l'objet de nombreuses publications. En effet, l'étude PARTNER ainsi que plusieurs

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Valvulopathies

registres retrouvent une IA $\geq$ grade 2 dans plus de 20 % des cas après implantation, avec surtout une association de ces IA à un pronostic plus défavorable à moyen terme [23]. Ces IA sont d'origine multifactorielle et 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. De nouveaux modèles de valves sont en évaluation et pourraient également participer à la réduction de ces IA.

2. Résultats à long terme

La série actuelle la plus longue (5 ans de suivi) est celle de Webb *et al.* [25] au Canada, portant sur 88 patients. Le taux de survie de ces patients inopérables et/ou à haut risque est de 83 %, 74 %, 53 %, 42 % et 35 % à 1, 2, 3, 4 et 5 ans respectivement. Dans notre série, un patient a déjà atteint 7 ans de suivi avec, à l'échographie, une fonction valvulaire excellente et plusieurs patients atteignent maintenant les 6 ans de suivi avec persistance d'un excellent fonctionnement de la prothèse. Les cas de dégénérescence sont à ce jour anecdotiques.

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 [20]. La réduction de taille des introducteurs permet en effet l'utilisation de la voie fémorale dans plus de 85 % des cas, offrant l'avantage d'une technique purement percutanée.

Lorsque l'axe ilio-fémoral 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. 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 le risque de saignements de la pointe du cœur et les épanchements pleuraux. Des implantations par voie trans-carotidienne (Corevalve) et par voie sous-clavière (Edwards) ont également 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) sont en cours d'inclusion : PARTNER 2 aux Etats-Unis avec la valve Sapien XT chez des patients ayant un score STS > 4 % et SURTAVI en Europe avec la Corevalve. Les résultats sont très attendus.

5. Perspectives

Les perspectives et les évolutions dans le domaine des valves aortiques percutanées sont nombreuses. En ce qui concerne la valve Edwards, d'importantes avancées technologiques ont été récemment introduites au Canada et en Europe, et d'autres devraient être disponibles en France dans les mois qui viennent. Une 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 deux nouveaux modèles de valves Edwards, la valve Sapien 3 compatible avec un introducteur de 14 Fr et axée sur la prévention de l'insuffisance aortique paravalvulaire [26] et la valve Centera, valve auto-expansible également en 14 F, repositionnable. Leur évaluation en France est imminente et très attendue. Avec le modèle Corevalve, une modification récente du cathéter a été réalisée avec l'objectif d'améliorer la précision et la sécurité des implantations (Evolut).

Parallèlement et ce depuis plusieurs années, de nombreuses compagnies biomédicales développent d'autres modèles de valves aortiques implantables ayant 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 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 RA, les patients initialement 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 d'une part de l'annuloplastie consistant à implanter un dispositif soit dans le sinus coronaire (Monarc, Carillon, Viacor, St. Jude device, NIH-cerclage technology...), 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, soit directement au niveau de l'anneau mitral (Mitralign, Accurinch GDS, Millipede ring system, QuantumCor), ou encore en associant les deux approches (ReCor, Mitral solutions, MiCardia), et d'autre part 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 [27]. Dans cette étude, une réduction significative de la fuite mitrale

n'est observée que dans 60 % des cas chez les patients porteurs d'une insuffisance mitrale fonctionnelle sur cardiopathie dilatée. La technique "bord à bord" (Mitraclip) est une technique difficile, réalisée par voie trans-septale sous anesthésie générale avec contrôle radiologique et échographie transœsophagienne. La mise en place du Mitraclip a tout d'abord 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* [28]. Il s'agit d'une étude randomisée comparant la chirurgie conventionnelle au Mitraclip 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 d'un quart des patients (21 %) du groupe Mitraclip avaient une insuffisance mitrale grade 3 ou 4 à 1 an contre 17 % après chirurgie. Les résultats d'un grand registre européen, ACCESSEU, ont été présentés à l'ESC en 2012 et portent sur 566 patients. Contrairement à l'étude EVEREST, il s'agit d'une population plus âgée (74 ± 10 vs 67 ± 10 ans) et à haut risque chirurgical (EuroSCORE logistique 23 ± 18 %) dont 85 % des patients étaient au moins en classe III de la classification NYHA avec 53 % des patients ayant une FE < 40 %. L'IM était fonctionnelle dans 77 % des cas (42 % d'IM ischémiques) et dégénérative dans 23 % des cas. L'IM était $\geq$ à un grade III dans 98 % des cas. La procédure a échoué dans 2 cas. La majorité des patients ont été traités par un (60 %) ou deux (36,7 %) clips. La durée moyenne de la procédure est d'environ 2 heures avec une durée moyenne de séjour hospitalier de 8 jours dont 2,5 jours enUSIC après l'implantation. Les résultats à

30 jours sont encourageants avec 3,4 % de décès et un taux très faible de complications à type d'AVC ou d'infarctus du myocarde (< 1 %). La mortalité à 6 mois est de 21,2 % dans cette population à très haut risque. Les résultats du Mitraclip dans cette population sont encourageants puisque 80 % des patients avaient une IM $\leq$ à un grade II et que 71 % des patients étaient en classe NYHA I ou II à 6 mois. Il est également rapporté une amélioration significative de la qualité de vie et du test de marche de 6 minutes. Aux Etats-Unis, un registre équivalent appelé REALISM est également en cours. Les résultats de ce registre sont très attendus, notamment pour obtenir l'accord de la FDA pour ce dispositif.

Comme pour le traitement percutané du RA, le Mitraclip semble donc bien parti pour occuper une place croissante dans le traitement de l'IM chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. Les implantations de Mitraclip sont en constante augmentation, avec plus de 4500 procédures en Europe, mais il est à noter que la France a pris un retard important par rapport aux autres pays européens, notamment l'Allemagne où le Mitraclip est remboursé. En effet, on rapporte en Allemagne (comme en Italie et au Royaume-Uni) 20 implantations par mois et par million d'habitants contre un peu plus de 5 implantations par mois et par million d'habitants en France. Une étude randomisée comparant le Mitraclip à un traitement médical chez les patients ayant une IM sévère fonctionnelle va démarrer fin 2013 en France.

D'autres techniques sont en cours de développement avec notamment l'implantation de néocordages par voie transapicale ou trans-septale rétrograde (Neochord, Mitraflex) et le remodelage ventriculaire gauche (VG) par réduction des dimensions antéro-postérieures du ventricule gauche (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. Les résultats récents et très encourageants du registre européen concernant le Mitraclip chez les sujets ayant une IM symptomatique inopérables ou à haut risque chirurgical vont probablement entraîner prochainement une augmentation des implantations, mais ce dispositif reste pour l'instant non remboursé en France et le Mitraclip n'est implanté que dans un nombre limité de centres "au cas par cas".

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

L'ANNÉE CARDIOLOGIQUE

Valvulopathies

- 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. 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.
 5. GILARD M, ELTCHANINOFF H, IUNG B *et al.* Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1705-1715.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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*, 2012; 366: 1686-1695.
 9. MAKAR RR, FONTANA GP, JILAIHAWI H *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1696-1704.
 10. RODES-CABAU J, WEBB JG, CHEUNG A *et al.* Long-term outcomes after transcatheter Aortic Valve Implantation. Insights on prognosis factors and valve durability from the Canadian Multicenter Experience. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 1864-1875.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. MOAT NE, LUDMAN P, DE BOLDER 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.
 15. BOSMANS JM, KEFER J, DEBRUYNE 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.
 16. 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: 239-341.
 17. EGGBRECHT H, SCHMERMUND A, VOIGTLANDER T *et al.* Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*, 2012; 8: 129-138.
 18. EGGBRECHT H, SCHMERMUND A, KAHLERT P *et al.* Emergent cardiac surgery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a weighted meta-analysis of 99,251 patients from 46 studies. *EuroIntervention*, 2013; 8: 1072-1080.
 19. 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*, 2012; 23: 391-397.
 20. 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. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5: 461-467.
 21. GENEREUX P, HEAD SJ, VAN MIEGHEM NM *et al.* Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions. A weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 2317-26.
 22. KHATRI PJ, WEBB JG, RODES-CABAU J *et al.* Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation. A meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 35-46.
 23. GENEREUX P, HEAD SJ, HAHN R *et al.* Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement. The new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1125-1136.
 24. BORZ B, DURAND E, GODIN M *et al.* Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *Heart*, 2012 (sous presse).
 25. TOGGWEILER S, HUMPHRIES KH, LEE M *et al.* 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 413-419.
 26. BINDER RK, RODES-CABAU J, WOOD DA *et al.* Transcatheter aortic valve replacement with the Sapien 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013; 6: 293-300.
 27. 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.
 28. FELDMAN T, FOSTER E, GLOWER DD *et al.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1395-1406.

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