



HAL
open science

Évaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transfémorale : à propos des 25 premiers cas au CHU de Grenoble

Julien Caron

► **To cite this version:**

Julien Caron. Évaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transfémorale : à propos des 25 premiers cas au CHU de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00626144

HAL Id: dumas-00626144

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00626144>

Submitted on 3 Jan 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Année 2011

**Evaluation des bioprothèses valvulaires aortiques
implantées par voie artérielle transfémorale :
*A propos des 25 premiers cas au CHU de Grenoble***

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

CARON Julien

Né le 06 mai 1982 à Saint Martin Boulogne (62)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble
Le 20 septembre 2011

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Jacques MACHECOURT : Président du jury
Monsieur le Professeur Gérald VANZETTO : Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Olivier CHAVANON
Monsieur le Docteur Bernard BERTRAND
Monsieur le Docteur Mohamed ABDELLAOUI

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Jacques Machecourt,

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury
Votre enseignement fut pour moi des plus enrichissants
Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect*

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Gérald Vanzetto

*Merci de votre disponibilité pour l'élaboration de ce travail
Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer le témoignage
de ma reconnaissance et de mon grand respect*

Monsieur le Professeur Olivier Chavanon

*Vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse
Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements*

Monsieur le Docteur Bernard Bertrand

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail
Merci de m'avoir invité à m'exprimer à plusieurs reprises sur ce sujet passionnant
Trouvez ici l'expression de mes remerciements les plus sincères*

Monsieur le Docteur Mohamed Abdellaoui

*Merci d'avoir accepté de juger cette thèse
En travaillant à vos côtés, j'ai pu apprécier la passion qui vous anime
Voyez dans ce travail l'expression de ma plus vive reconnaissance*

A ma famille,

Mes amis et proches,

A toutes les personnes que j'ai côtoyées durant mes semestres d'internat,

Je leur dédie cette thèse.

Table des matières

Liste des abréviations

| | |
|--|----|
| 1. Introduction | 14 |
| 2. Matériel et Méthodes | 15 |
| 2.1. Population étudiée | 15 |
| 2.2. Recueil de données | 16 |
| 2.3. Procédure | 16 |
| 2.4. Bioprothèse | 17 |
| 2.5. Complications | 17 |
| 2.6. Analyse statistique | 17 |
| 3. Résultats | 18 |
| 3.1. Démographie et caractéristique de base | 18 |
| 3.1.1. Démographie comparée des 25 patients TAVI | 18 |
| 3.1.2. Stratégie d'implantation | 20 |
| 3.2. Données procédurales | 21 |
| 3.2.1. Caractéristiques des implantations | 21 |
| 3.2.2. Complications per-procédures | 22 |
| 3.3. Evolution hospitalière | 23 |
| 3.4. Suivi | 25 |
| 3.4.1. Morbi – mortalité | 25 |
| 3.4.2. Classe fonctionnelle | 29 |
| 3.4.3. Hémodynamique | 29 |
| 4. Discussion | 32 |
| 4.1. Les principales études comparées | 32 |
| 4.2. Données démographiques | 32 |
| 4.3. Données procédurales | 33 |
| 4.4. Complications | 35 |
| 4.4.1. Sécurité | 35 |
| 4.4.2. Efficacité | 38 |
| 4.5. Les limites | 39 |
| 5. Conclusion | 40 |
| 6. Annexe | 43 |
| 7. Bibliographie | 46 |

Liste des abréviations

AC/FA: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
AIT: Accident ischémique transitoire
AVC: Accident vasculaire cérébral
BAV: Ballon Aortic Valvuloplasty
Euroscore: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
F: French
FEVG: Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FRANCE: French Aortic National Corevalve and Edwards
Hb: Hémoglobine
IAo: Insuffisance aortique
IVG: Insuffisance ventriculaire gauche
MACCE: Major adverse cardiac and cerebrovascular events
MDRD: Modification of the Diet in Renal Disease
NR: Non renseigné
NS: Non significatif
NYHA: New York Heart Association
OAD: Oblique antérieur droite
OAG: Oblique antérieur gauche
OA: Œdème aiguë pulmonaire
PAPs: Pression artérielle pulmonaire systolique
RAo: Rétrécissement aortique
RVAo: Remplacement valvulaire aortique
SCA: Syndrome coronaire aigu
STS PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score
TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation
VARC: Valve Academic Research Consortium

1. Introduction

Le rétrécissement aortique calcifié est devenu la plus fréquente des valvulopathies de l'adulte et son incidence devrait continuer d'augmenter du fait de l'allongement de l'espérance de vie. En effet sa prévalence augmente avec l'âge passant de 1,5 % pour la classe d'âge de 64 – 74 ans à 4,8 % pour la classe d'âge supérieur à 75 ans (1). On estime à 3 % la prévalence du rétrécissement aortique serré chez les plus de 75 ans, dont la moitié est asymptomatique (2).

Le diagnostic est habituellement porté vers la sixième décennie (2) grâce à l'écho cardiographie, réalisée en raison de symptômes, de découverte ou de l'aggravation d'un souffle. Une surface aortique inférieure à 1 cm² ou à 0,6 cm² par m² de surface corporelle et une vitesse maximale transvalvulaire supérieure à 4 cm/s signent un rétrécissement aortique serré (3). L'histoire naturelle est marquée par une longue période de latence, puis une cassure brutale de la courbe de survie dès l'apparition des symptômes (4). Ainsi la médiane de survie en cas de Rao serré est de 5 ans en présence d'angor, de 3 ans en cas de syncope et de 2 ans en cas d'insuffisance cardiaque (4,5).

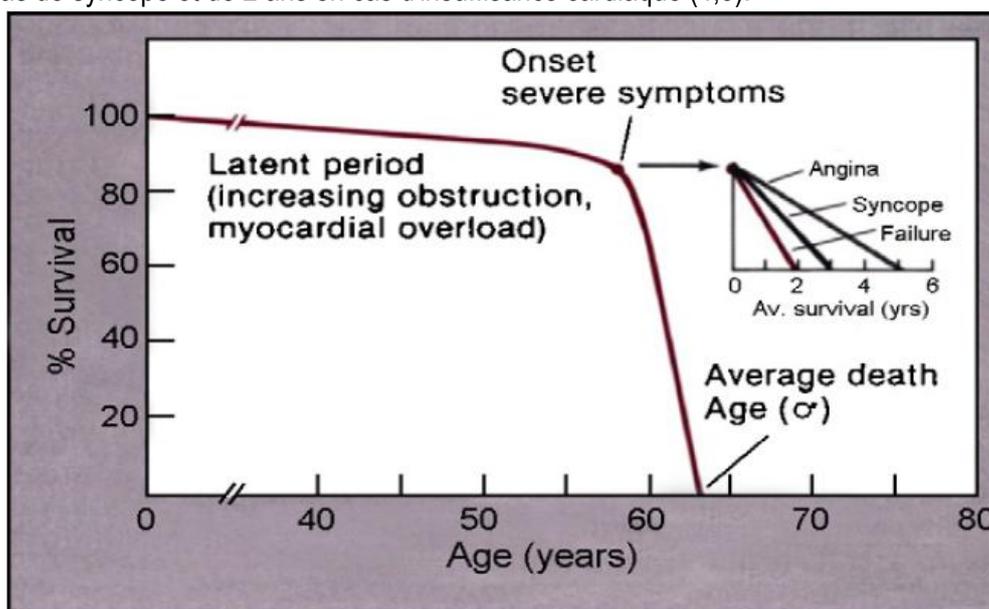


Figure 01: Histoire naturelle du rétrécissement aortique serré

Le traitement de référence du Rao serré symptomatique est le remplacement valvulaire chirurgical avec une mortalité opératoire entre 2,5 et 4%. Ce risque est augmenté chez l'octo et le nonagénaire, et peut atteindre jusqu'à 25% en cas de comorbidités associées. Ainsi certains registres font état de 33% de patients atteints de Rao serré symptomatique récusé à une chirurgie du fait d'un risque opératoire jugé rédhibitoire.

Une première technique alternative à la chirurgie a été la valvuloplastie au ballon seul, décrite par Cribier dans les années 1980 (6), mais cette méthode ne semble pas modifier l'histoire naturelle du Rao serré du fait principalement d'une resténose précoce importante dans les 6 premiers mois, et d'une morbi-mortalité importante imputable à la procédure (7).

Le premier remplacement valvulaire mitral a été réalisé par Albert Starr le 21 septembre 1960 et la première bioprothèse par le Pr Carpentier en 1968. Depuis les premiers travaux d'Andersen en 1992 chez l'animal (8) s'est développée l'approche percutanée avec la première implantation de valve pulmonaire chez l'homme en 2000 par Bonhoeffer (9). Depuis 2002 (10), date du premier TAVI implanté chez l'Homme par Cribier par voie transfémorale antérograde, la technique s'est améliorée et simplifiée, surtout grâce à l'approche artérielle fémorale rétrograde, décrite par Webb en 2006 (11).

Depuis cette technique est en plein essor, avec plus de 30000 implantations dans le monde dans plus de 600 centres, dont environ 3000 en France, avec deux modèles de valves disponibles. Il existe trois voies d'abord couramment utilisées : transfémorale, transapicale et sous-clavière.

Ainsi l'introduction du TAVI semble diminuer le nombre de patients non opérés de rétrécissement aortique (12).

Les indications actuelles de cette technique en cours d'évaluation sont les patients (13, 14) :

1. présentant un rétrécissement aortique calcifié serré symptomatique, et
2. contre indiqué à la chirurgie conventionnelle
3. ou présentant un risque élevé de mortalité péri-opératoire évalué par l'Euroscore Logistique (>20%) ou le STS PROM score (>10%).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la faisabilité, les complications et les résultats à court et long termes des 25 premières implantations de bioprothèse aortique par voie artérielle transfémorale au CHU de Grenoble.

2. Matériels et Méthode

2.1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude mono-centrique observationnelle réalisée au CHU de Grenoble à partir de la base de données informatisée (Gulper®) du laboratoire d'Hémodynamique et Cardiologie interventionnelle.

Nous avons identifié entre octobre 2006 et avril 2011, 97 procédures de valvuloplastie percutanée réalisées chez 84 patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré symptomatique calcifié sur valve tricuspide (figure 02). Ont été exclus de l'analyse :

- 3 patients ayant bénéficié d'une valvuloplastie aortique au ballon en urgence en pont vers la chirurgie conventionnelle dans un contexte de Rao en bas débit et insuffisance cardiaque (avec succès dans les trois cas).
- 18 patients (22%) ayant bénéficié uniquement d'une valvuloplastie au ballon simple avant le début de l'expérience locale de TAVI.
- 3 patients dilatés après le début de l'expérience TAVI mais chez qui l'indication d'implantation n'a pas été confirmée du fait de l'absence de resténose et d'un état clinique stable.
- 10 patients (12%) décédés après la valvuloplastie aortique au ballon (mortalité imputable soit au geste, soit à l'histoire naturelle du Rao).

Ainsi 50 patients étaient candidats à un TAVI (61%). Après réalisation du bilan pré-implantation, 16 patients ont été contre indiqués :

- 6 cas avec un abord ilio-fémoral incompatible avec une approche trans-fémorale.
- 3 patients porteurs d'une prothèse mitrale mécanique.
- 2 cas d'anatomie valvulaire défavorable du fait d'un anneau aortique inférieur à 18 mm ou supérieur à 25 mm.
- 4 patients avec une espérance de vie inférieure à 1 an, principalement en rapport avec un pronostic carcinologique défavorable ou la découverte d'une néoplasie.
- 1 patient présentant un foyer infectieux chronique évolutif.

Au final, 34 patients (42%) étaient éligibles à une implantation percutanée de bioprothèse, dont 25 patients ont bénéficié d'un TAVI (73%) et font l'objet de notre étude (1 patient a été implanté après la fin de notre période d'inclusion et 8 patients (23%) ont refusé la technique).

Les 56 autres patients ont eu une dilatation valvulaire aortique au ballon sans intervention valvulaire définitive. Parmi ces patients, 4 nouvelles dilatations ont été nécessaires à visée palliative devant une resténose symptomatique (soit 7,1%).

Le TAVI peut ainsi être implanté chez un patient ayant ou non subi une valvuloplastie aortique au préalable les mois précédents (la valvuloplastie au ballon réalisée pendant la procédure d'implantation d'un TAVI n'a pas été analysée).

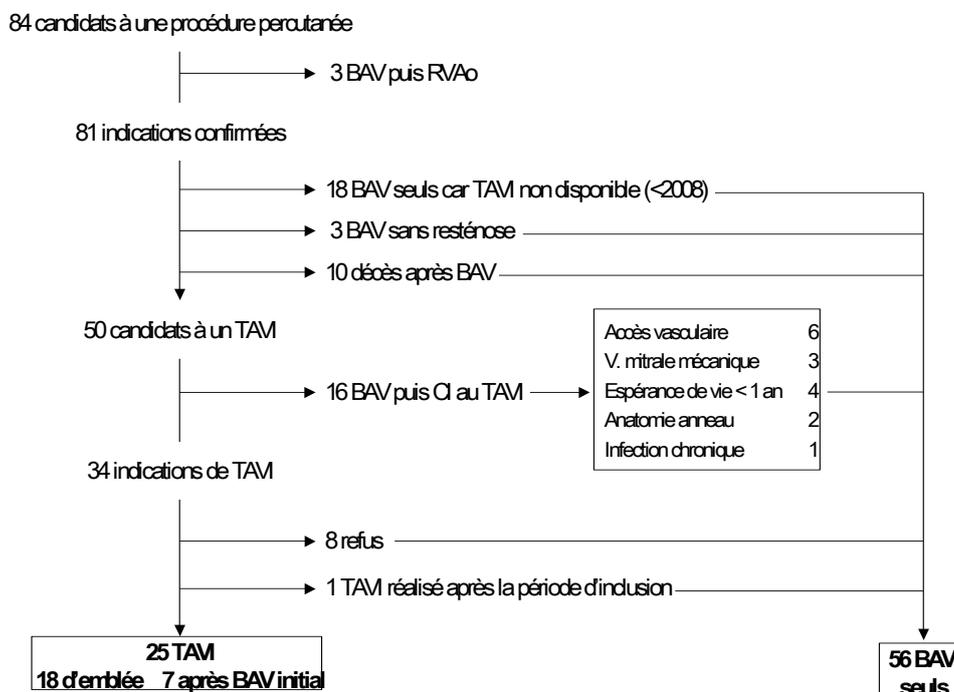


Figure 02 : organigramme des valvuloplasties

Pendant la période de notre étude, une procédure d'implantation trans-apicale a été réalisée dans notre centre. Cette procédure n'est pas incluse dans cette étude portant uniquement sur la voie transfémorale.

2.2. Recueil des données

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies de manière rétrospective à partir de la base de données informatisée du CHU de Grenoble (Cristalnet®) et des dossiers médicaux papier. Ont été recueillis avant la procédure : les données démographiques, les paramètres hémodynamiques invasifs (cathétérisme cardiaque) et non invasifs (écho-cardiographie) et les paramètres biologiques dans les 10 jours pré-procédure (CRP et hémoglobine maximale, créatininémie minimale) et post-procédure (hémoglobine minimale, créatininémie et CRP maximale). Les complications ont été recueillies selon les définitions de la VARC (15) sur une durée de 2 semaines suivant la procédure.

Le suivi post-hospitalisation a été réalisé prospectivement en prenant contact soit directement avec le patient par entretien téléphonique, soit via son cardiologue référent, soit (pour les procédures les plus récentes) en se référant aux données disponibles dans le registre FRANCE2. Ont ainsi pu être collectés la classe fonctionnelle NYHA, les données hémodynamiques (FEVG, surface aortique, gradient moyen et insuffisance aortique) et le rythme cardiaque.

2.3. Procédure

Toutes les implantations au CHU de Grenoble sont réalisées en salle de cathétérisme cardiaque, dans un environnement stérile, sous anesthésie générale, par les deux même opérateurs. Les patients sont prémédiqués par une antibioprophyllaxie prophylactique une heure avant et à la discrétion des

opérateurs par une mono ou bi anti-agrégation plaquettaire par Aspirine et/ou Clopidogrel. La procédure est systématiquement réalisée sous héparine (5 à 7 UI/kg en bolus), avec ou sans protamination en fin de séance selon le saignement résiduel.

L'abord vasculaire est chirurgical et pratiqué par un chirurgien cardiaque permettant l'introduction d'un désilet de gros calibre (18 à 24 French). La procédure débute par la réalisation d'une ou plusieurs aortographies sus-aortiques, afin d'obtenir la meilleure incidence d'implantation (alignant les 3 cups de la valve native dans un même plan). Une sonde d'entraînement électro-systolique est insérée, par voie veineuse controlatérale dans le ventricule droit pour la réalisation d'une stimulation à haute fréquence (160 à 180 bpm ou « overdrive ») permettant la stabilisation du ballon pendant son gonflage. La valve aortique native est franchie de façon rétrograde et un guide rigide est positionné dans le ventricule gauche. La valve native est dans un premier temps dilatée au ballon seul, sous stimulation ventriculaire droite rapide. Puis la prothèse, sertie au préalable sur un ballonnet est montée, toujours de façon rétrograde, jusqu'à la valve aortique native. Le positionnement optimal de la prothèse est basé sur les calcifications et sur l'incidence de référence préalablement sélectionnée. Puis, au cours d'une nouvelle stimulation ventriculaire rapide, le ballonnet est inflaté permettant le déploiement de la bioprothèse, celle-ci écrasant la valve native restant en place.

Le résultat immédiat est évalué par la mesure du gradient transvalvulaire au retrait (facultatif), par l'angiographie sus-sigmoïdienne (positionnement par rapport aux coronaires, recherche d'une IAO) et par l'ETO et l'ETT (mesure du gradient moyen transvalvulaire, IAO, recherche d'un épanchement péricardique). L'abord artériel est ensuite fermé de manière chirurgicale, (soit par un système de suture préalablement mis en place). La sonde d'entraînement est la plupart du temps retirée à la fin de la procédure. Elle peut cependant être laissée en place en cas de troubles de conduction ou à visée prophylactique, notamment avec la valve auto-expandible. Le patient est ensuite directement réveillé en salle de cathétérisme par levée de la sédation. Puis, une surveillance d'un minimum de 24 heures en soins intensifs est réalisée. Le patient recevra par la suite une double anti agrégation plaquettaire par acide acétylsalicylique et clopidogrel pendant un minimum de 6 mois

2.4. Bioprothèse

Seule la valve expansible au ballon (Edwards™ Lifesciences Irvine, CA, USA) a été implantée dans notre série. Il s'agit d'une bioprothèse constituée de 3 feuillets de péricarde bovin, disponible en deux diamètres de 23 et de 26 mm. Le tissu bovin est suturé à l'intérieur d'un stent en acier inoxydable expansible par gonflage d'un ballonnet sur lequel la valve est sertie. Deux générations de cette valve ont été implantées : Le modèle *Edwards Sapien 9000 TFX™* qui utilise un système de délivrance (Retroflex™ avec un calibre de 24 F pour la valve 26mm et de 22 F pour la valve 23mm. La valve de dernière génération (*Sapien XT™*), offre les mêmes caractéristiques que la bioprothèse chirurgicale de Carpentier Edwards™ avec un stent en Cobalt-Chrome. Son système de délivrance (Novaflex™) permet une réduction de calibre des guides avec un calibre de 19 F pour la valve de 26mm et de 18 F pour la valve de 23mm.

2.5. Complications

Les critères de jugement répondent aux définitions parues récemment par la VARC (Valve Academic Research Consortium) (15) : décès de toutes causes, infarctus du myocarde périprocéduraux et spontanés, accidents vasculaires cérébraux mineurs et majeurs, saignements avec pronostic vital engagé, invalidant ou majeur, insuffisance rénale aiguë, complications vasculaires majeures et mineures, complications imputables à la bioprothèse (troubles de conduction et arythmies cardiaques), succès d'implantation du dispositif et statut fonctionnel NYHA ont ainsi été recueillis. Les définitions figurent en annexe.

2.6. Analyse statistique

Les données ont été étudiées grâce au logiciel Statview®, selon le principe de l'intention de traiter. Les résultats sont exprimés en nombre et pourcentage arrondis à une décimale. Les variables continues sont exprimées en moyenne \pm écart type (ou médiane) et sont comparées par un test t Student. Les variables catégorielles sont exprimées en nombre et pourcentage (%) et comparées soit par test de X^2 , soit par un test exact de Fischer. L'analyse de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier, et les survies entre les différents sous-groupes comparés par un test de Logrank. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative.

3. Résultats

3.1. Démographie et caractéristiques de base

Un total de 97 procédures valvulaires percutanées réalisées chez 84 patients, d'octobre 2006 à avril 2011 ont pu être analysées, permettant d'identifier les 25 patients implantés d'une valve aortique par voie transfémorale.

3.1.1. Démographie comparée des 25 patients TAVI

| | Ensemble | TAVI | Ballon seul | p TAVI vs. Ballon |
|---|-------------------|------------------|-------------------|----------------------|
| Nombre | 81 | 25 (31) | 56 (69) | |
| Variables cliniques | | | | |
| Hommes | 43 (53) | 16 (64) | 27 (48) | NS |
| Age (ans) | 84,8 \pm 5,3 | 84,5 \pm 5,8 | 84,9 \pm 5,2 | NS |
| Facteurs de risque cardiovasculaire | | | | |
| Diabète | 24 (29) | 7 (28) | 17 (30) | NS |
| Hypertension Artérielle | 53 (65) | 18 (72) | 35 (62) | NS |
| BMI | 24,4 \pm 4,1 | 25 \pm 4,2 | 24 \pm 4 | NS |
| Comorbidités – Antécédents | | | | |
| BPCO | 21 (26) | 8 (32) | 13 (23) | NS |
| Insuffisance rénale chronique | 35 (43) | 11 (44) | 24 (43) | NS |
| AC/FA | 21 (26) | 6 (24) | 15 (27) | NS |
| Pace Maker | 10 (12) | 2 (8) | 8 (14) | NS |
| Antécédents vasculaires | | | | |
| Coronarien | 34 (42) | 11 (44) | 23 (41) | NS |
| Dont : antécédents IDM | 27 (33) | 7 (28) | 20 (36) | NS |
| Antécédents PAC | 17 (21) | 7 (28) | 10 (18) | NS |
| Angioplastie coronaire | 16 (20) | 6 (24) | 10 (18) | NS |
| AVC | 8 (1) | 1 (4) | 7 (12) | NS |
| Artériopathie périphérique | 21 (26) | 7 (28) | 14 (25) | NS |
| Antécédents valvulaires | | | | |
| Antécédents valvuloplastie aortique | 7 (8) | 7 (28) | 0 | < 0,01 |
| Antécédents de RVAo | 1 (1) | 0 | 1 (2) | |
| Antécédents de RVM | 3 (4) | 0 | 3 (5) | |
| Antécédents de chirurgie cardiaque | 21 (26) | 8 (32) | 13 (23) | NS |
| Score de Risque chirurgical | | | | |
| Euroscore Logistic (%) | 29,6 \pm 14,6 | 26,6 \pm 12,4 | 30,9 \pm 15,4 | NS |
| < 20% | 22 (27) | 7 (28) | 15 (27) | |
| > 20% | 59 (73) | 18 (72) | 41 (73) | |
| STS PROM | 11 \pm 6,9 | 8,9 \pm 4,3 | 12 \pm 7,6 | 0,064 |
| < 10% | 46 (57) | 16 (64) | 30 (53) | |
| > 10% | 35 (43) | 9 (36) | 26 (47) | |
| Paramètres biologiques | | | | |
| Créatinine (μ mol/L) | 142,9 \pm 120,3 | 121,2 \pm 51,9 | 152,5 \pm 139,9 | NS |
| Clearance par MDRD (ml/min/1.73m ²) | 51,8 \pm 24,6 | 56,3 \pm 21,1 | 49,8 \pm 25,9 | NS |
| NtproBNP (ng/L) | 15054 \pm 31985 | 7641 \pm 9171 | 18761 \pm 38267 | NS |
| CRP (mg/L) | 34,5 \pm 72,3 | 6,5 \pm 8,6 | 51,2 \pm 87,2 | 0,013 |
| Hémoglobine (g/L) | 124 \pm 15,7 | 123,6 \pm 13 | 124,2 \pm 16,9 | NS |

Tableau 01 : Caractéristique de la population TAVI.

Le tableau 1 résume les caractéristiques démographiques de l'ensemble de la population étudiée, du groupe TAVI, et du groupe valvuloplastie au ballon. L'âge moyen d'implantation des TAVI est de $84,5 \pm 5,8$ ans, avec une prédominance masculine ; 44% des patients sont coronariens. Huit patients ont des antécédents de chirurgie cardiaque (1 plastie mitrale et 7 pontages). Sept patients ont bénéficié au préalable d'une valvuloplastie aortique au ballon, avec implantation du TAVI en moyenne de 249 ± 295 jours (médiane = 127, minimum = 7, maximum = 843).

L'Euroscore logistique moyen est de $26,6 \pm 12,4\%$, 7 patients ayant un score inférieur à 20%. Concernant le score STS PROM, il est en moyenne de $8,9 \pm 4,3$, 16 sujets ayant un score inférieur à 10%. En utilisant ces deux scores prédictifs de mortalité, 6 patients (24%) ont un STS inférieur à 10% et un Euroscore inférieur à 20%. Toutefois, il existait chez ces patients une contre-indication au RVAo chirurgical non pris en compte dans les scores :

- 2 cas d'aorte porcelaine empêchant le clampage aortique,
- 2 cas de thorax hostile ou post-radique,
- 2 cas d'infection chronique (1 ostéite du membre inférieur, 1 prothèse de hanche infectée chronique).

Au total, sur les 25 patients, 24% (n=6) étaient contre indiqués à la chirurgie conventionnelle et 76% (n=19) présentaient un haut risque chirurgical. En excluant les patients contre indiqués au RVAo, les scores prédictifs chirurgicaux (en particulier le score STS PROM) sont plus élevés que dans l'ensemble de la population. (Tableau 2)

| | Nombre | Euroscore Logistique (%) | STS score (%) |
|-------------------------------|---------|--------------------------|---------------|
| Haut risque chirurgical | 19 (76) | $31,9 \pm 8,6$ | $10 \pm 4,24$ |
| Contre indiqué à la chirurgie | 6 (24) | $9,8 \pm 5,2$ | $5,2 \pm 2$ |
| p | - | <0,0001 | 0,01 |

Tableau 02 : Comparaison des scores prédictifs dans le groupe TAVI

La créatinine moyenne est de 121 ± 52 $\mu\text{mol/l}$ avec une clearance estimée par la formule MDRD de $56,3 \pm 21,1$ ml/min/1,73m². La CRP est de $6,5 \pm 8,6$ mg/l et le NTproBNP moyen à 7641 ± 9171 ng/l.

| | Ensemble | TAVI | Ballon | P |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| Symptôme du Rao | | | | |
| Aucun | 0 | 0 | 0 | |
| Angor | 23 (28) | 8 (32) | 15 (26) | NS |
| Dyspnée | | | | |
| NYHA I – II | 23 (28) | 7 (28) | 17 (30) | |
| NYHA III – IV | 57 (70) | 18 (72) | 39 (69) | |
| Antécédent d'OAP | 57 (70) | 18 (72) | 39 (69) | NS |
| Syncope | 7 (8) | 1 (4) | 6 (10) | NS |
| Hémodynamique | | | | |
| FEVG (%) | $48,8 \pm 15,8$ | $51,4 \pm 14,2$ | $47,6 \pm 16,5$ | NS |
| > 40% | 51 (63) | 18 (72) | 33 (59) | |
| < 40% | 30 (37) | 7 (28) | 23 (41) | |
| Surface Aortique (cm ²) | $0,56 \pm 0,19$ | $0,67 \pm 0,2$ | $0,56 \pm 0,18$ | 0,02 |
| Taille anneau (mm) | $20,9 \pm 2,4$ | $21,5 \pm 2,1$ | $20,4 \pm 2,6$ | 0,11 |
| Gradient moyen (mmHg) | $45,9 \pm 16$ | $42,5 \pm 12,8$ | $47,4 \pm 17,1$ | NS |
| Gradient Pic à pic (mmHg) | $53,7 \pm 21,8$ | $50 \pm 24,4$ | $55 \pm 20,9$ | NS |
| Insuffisance aortique | | | | |
| Non | 20 (24) | 7 (28) | 13 (23) | |
| Minime | 44 (54) | 11 (44) | 33 (59) | |
| Modérée | 15 (18) | 6 (24) | 9 (16) | |
| Sévère | 1 (1) | 1 (4) | 0 | |
| PAPs (mmHg) | $47,2 \pm 15,7$ | $41,7 \pm 12,1$ | $49,5 \pm 16,6$ | 0,068 |
| Insuffisance mitrale > modérée | 27 (33) | 6 (24) | 21 (37) | |

Tableau 03 : Caractéristique du Rao

Les symptômes du RAO et les caractéristiques hémodynamiques sont résumés dans le tableau 3. Tous les patients sont symptomatiques, avec des signes d'insuffisance cardiaque au premier plan puisque 72% des patients sont en stade III ou IV de la NYHA et 72% ont eu un ou plusieurs épisodes d'OAP. La surface aortique moyenne est de $0,67 \pm 0,2 \text{ cm}^2$, surface plus importante que dans le groupe Ballon ($p < 0,05$). La FEVG est de $51,4 \pm 14,2\%$, 18 patients ayant une fraction d'éjection supérieure à 40%. Le gradient moyen est de $42,5 \pm 12,8 \text{ mmHg}$. Enfin une insuffisance aortique modérée à sévère est retrouvée chez 7 patients (28%).

Six patients sont déjà prétraités par aspirine et clopidogrel et 5 n'avaient aucun des deux antiagrégants.

3.1.2. Stratégie d'implantation (tableau 4)

En comparant les 18 patients ayant bénéficié d'un TAVI d'emblée et les 7 patients ayant eu une dilatation au ballon préalablement au TAVI, il apparaît que :

- les hommes sont plus souvent implantés d'emblée
- un STS score plus bas est retrouvé chez les patients implantés d'emblée
- l'absence de coronaropathie semble orienter le patient dans une stratégie en deux temps, alors que les antécédents chirurgicaux de pontage coronariens orientent vers une implantation d'emblée.
- les patients dilatés au préalable sont tous en classe fonctionnelle III ou IV et ont tous des antécédents d'œdème aigue pulmonaire.
- le gradient moyen et la FEVG sont plus bas, le NTproBNP et la PAPs plus élevés dans le groupe pré-dilaté, attestant que ces patients présentaient une insuffisance cardiaque plus sévère.

| | TAVI d'emblée | Ballon puis TAVI | p |
|--|------------------|---------------------|------|
| Nombre | 18 | 7 | |
| Variables cliniques | | | |
| Hommes | 14 (78) | 2 (28) | 0,06 |
| Age (ans) | $83,9 \pm 6,2$ | $86,3 \pm 4,4$ | NS |
| BMI (kg/m^2) | $24,9 \pm 4,5$ | $25,4 \pm 3,7$ | NS |
| Euroscore Logistique (%) | $25,2 \pm 10,9$ | $30,1 \pm 16,2$ | NS |
| STS PROM (%) | $8 \pm 3,5$ | $11,3 \pm 5,6$ | 0,09 |
| Antécédents | | | |
| Coronarien | 11 (61) | 0 | 0,01 |
| Infarctus | 7 (39) | 0 | 0,13 |
| Angioplastie coronaire | 5 (28) | 2 (28) | NS |
| Chirurgie cardiaque | 8 (45) | 0 | 0,06 |
| NYHA III – IV | 11 (61) | 7 (100) | 0,13 |
| Œdème aigue pulmonaire | 11 (61) | 7 (100) | 0,13 |
| Fibrillation auriculaire | 5 (28) | 3 (43) | NS |
| Variables biologiques | | | |
| Créatinine ($\mu\text{mol}/\text{L}$) | $114,2 \pm 43,1$ | $139,1 \pm 70,5$ | NS |
| MDRD ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) | $60 \pm 20,7$ | $46 \pm 20,4$ | 0,16 |
| Hémoglobine (g/L) | $125,1 \pm 14$ | $119,7 \pm 9,7$ | NS |
| NtproBNP (ng/L) | 5113 ± 5683 | 13538 ± 13270 | 0,05 |
| Variables hémodynamiques | | | |
| Gradient moyen (mmHg) | $46 \pm 10,5$ | $33,4 \pm 14,5$ | 0,02 |
| Gradient pic-a-pic (mmHg) | $54,6 \pm 26,2$ | $42 \pm 15,2$ | NS |
| Fraction d'éjection (%) | $53,4 \pm 10$ | $46,4 \pm 22$ | NS |
| Surface aortique (cm^2) | $0,65 \pm 0,19$ | $0,71 \pm 0,21$ | NS |
| Insuffisance tricuspide (mmHg) | $39,7 \pm 11,8$ | $46,1 \pm 12,5$ | NS |

Tableau 04 : Démographie de la stratégie BAV vers TAVI

3.2. Données procédurales

Cette étude évalue les 25 premières implantations de TAVI réalisées d'octobre 2006 à avril 2011. Depuis la fin de la période de notre étude et jusqu'à août 2011, 15 implantations supplémentaires ont été réalisées portant à 40 le nombre de TAVI au CHU de Grenoble. La répartition trimestrielle est représentée par le graphique ci-dessous (figure 03). Ainsi le nombre moyen d'implantation de TAVI par trimestre est de $4,4 \pm 3,7$.

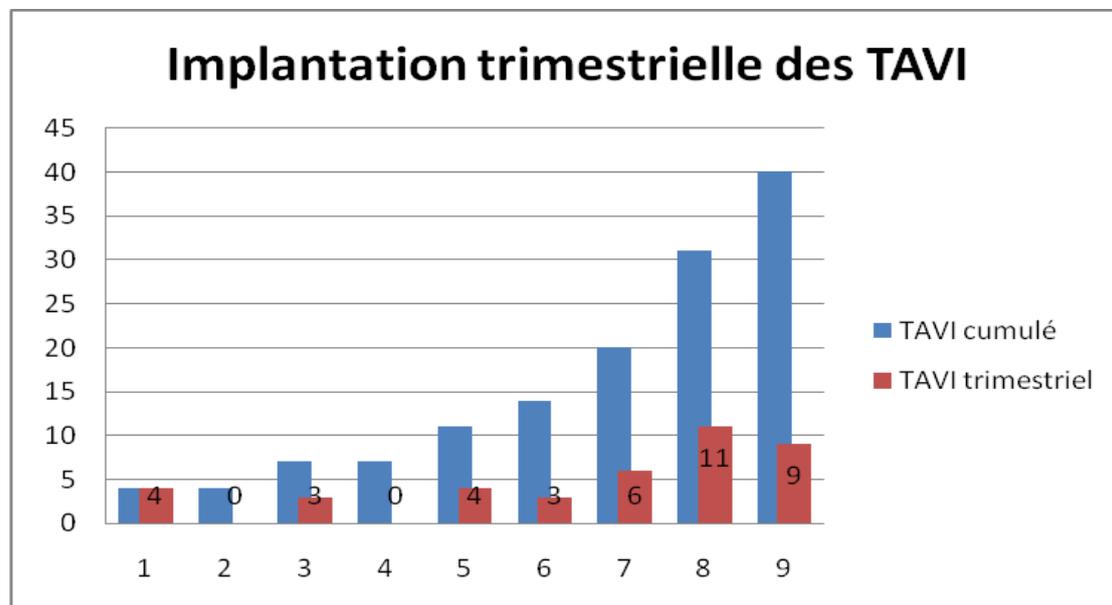


Figure 03 : Evolution trimestrielle des implantations grenobloises

3.2.1. Caractéristique des implantations

La première implantation a eu lieu le 23 octobre 2008. Les 5 premières procédures ont été réalisées avec l'aide d'un Proctor (courbe d'apprentissage) et les 20 suivantes de manière autonome. Douze patients ont eu une valve Edwards Sapien™ et 13 une valve Sapien XT™. Le tableau 5 reprend les principales caractéristiques en fonction de la génération de la valve insérée. On retiendra ainsi que l'Euroscore et la surface aortique initiale sont plus élevés pour les patients ayant été implantés d'une valve de dernière génération ($32,3 \pm 8,9\%$ vs $20,3 \pm 13\%$ $p=0,01$ et $0,75 \pm 0,2 \text{cm}^2$ vs $0,57 \pm 0,14 \text{cm}^2$ $p=0,01$). Le gradient moyen et la FEVG basale sont comparables dans les deux populations.

| | Edwards Sapien™ | Sapien XT™ | P |
|--|-----------------|-----------------|------|
| Nombre | 12 (48) | 13 (52) | |
| Taille | | | |
| 23 mm | 4 (33) | 4 (30) | NS |
| 26 mm | 8 (66) | 9 (70) | NS |
| Démographie | | | |
| Homme | 8 (66) | 8 (61) | NS |
| Age (année) | $83,6 \pm 5,1$ | $85,4 \pm 6,4$ | NS |
| BMI (kg/m ²) | $25,8 \pm 3,3$ | $24,3 \pm 5$ | NS |
| Euroscore Logistic (%) | $20,3 \pm 13$ | $32,3 \pm 8,9$ | 0,01 |
| STS Prom (%) | $7,5 \pm 3,1$ | $10,2 \pm 5$ | 0,14 |
| Surface aortique basale (cm ²) | $0,57 \pm 0,14$ | $0,75 \pm 0,2$ | 0,02 |
| Gradient moyen basal (mmHg) | $45,3 \pm 10,3$ | $39,9 \pm 14,7$ | 0,3 |

Tableau 05 : Caractéristiques des versions de bioprothèses

La voie d'abord a été chirurgicale pour 23 procédures et percutanée dans 2 cas (dont un échec ayant nécessité une conversion en abord chirurgical). L'abord fémoral droit est préféré (23 des implantations). L'incidence moyenne optimale d'implantation de la valve est une OAG 13° (OAD 10° - OAG 40°, médiane à 10) et une incidence cranio-caudale moyenne à 0° (Cranial 22° - caudal 20°, médiane à 0°).

Concernant la taille des prothèses insérées, les 2 diamètres de 23 et 26 mm disponibles ont pu être implantés pour les 2 types de valves.

| | 23 mm | 26mm | p |
|---|------------|-----------|-------|
| | 8 (32) | 17 (68) | |
| Démographie | | | |
| Femme | 8 (100) | 1 (6) | <0,01 |
| Homme | 0 | 16 (94) | <0,01 |
| Taille (cm) | 158,7±9,3 | 169,9±4,7 | <0,01 |
| Poids (kg) | 67,3±16,5 | 70,6±8,8 | NS |
| BMI (kg/m ²) | 26,2±5,9 | 24,4±3,2 | NS |
| Surface corporelle (m ²) | 1,7±0,2 | 1,8±0,1 | 0,13 |
| STS score (%) | 11,4±5,4 | 7,7±3,3 | 0,04 |
| Euroscore (%) | 26,5±14,3 | 26,6±12 | NS |
| Hémodynamique du Rao | | | |
| FEVG (%) | 55,3±15,2 | 49,5±13,7 | NS |
| Surface aortique (cm ²) | 0,66±0,23 | 0,67±0,18 | NS |
| Surface aortique indexée (cm ² /m ²) | 0,4±0,16 | 0,37±0,11 | NS |
| Gradient moyen (mmHg) | 48,1±15,6 | 39,8±10,9 | 0,14 |
| Taille anneau (mm) | 19,2±1,1 | 22,5±1,5 | <0,01 |
| Surface post implantation (cm ²) | 1,6±0,5 | 2,1±0,4 | 0,05 |
| Gradient post implantation (mmHg) | 9,6±3,8 | 7,2±3,1 | 0,11 |
| Variable anneau | | | |
| Anneau / Taille | 0,12 ±0,01 | 0,13±0,01 | 0,02 |
| Anneau / BMI | 0,7±0,15 | 0,9±0,15 | 0,02 |
| Anneau / Age | 0,22 | 0,27 | <0,01 |

Tableau 06 : Caractéristiques en fonction des diamètres de bioprothèse

Ainsi la bioprothèse de taille 23 mm est exclusivement insérée chez les femmes (8/9) et la valve de 26 mm presque exclusivement chez les hommes (une seule femme ayant bénéficié de cette taille de prothèse, $p < 0,0001$). De ce fait, les patients de petite taille ont une petite valve et réciproquement (158,7±9,3cm versus 169,9±4,7 cm $p = 0,0005$), alors que le poids et l'indice de masse corporel sont comparables pour les 2 diamètres. Le STS score est significativement plus élevé pour les petites valves. Bien sûr la taille de l'anneau mesurée en échocardiographie est plus petite dans le groupe 23 mm que dans le groupe 26 mm, avec respectivement 19,2±1,1mm vs 22,5±1,5mm ($p = 0,0001$). La surface aortique fonctionnelle post procédure est plus importante pour les 26 mm que pour les 23 mm (2,15±0,4cm² versus 1,67±0,5cm² $p = 0,049$).

3.2.2. Complications per-procédurales

On note 2 montées de guide difficile, se traduisant cependant par un succès d'implantation, avec toutefois nécessité pour un acte d'une dilatation intra-stent iliaque avant implantation, chez un patient polyartéritique.

Deux ruptures de ballon de valvuloplastie aortique sont répertoriées dont une rupture n'a pas permis de réaliser une fermeture artérielle par système Prostar™, nécessitant la conversion de l'abord percutané en abord chirurgical pour extraire le ballon rompu.

Les complications thrombo-emboliques se résument à un AVC per-procédure sur une aorte ascendante porteuse d'un athérome protrusif et à une formation de thrombus intraVG per-procédure visualisée sur l'ETO, sans manifestation embolique clinique décelable.

Trois passages en BAV complets transitoires sont notés et un passage en bloc de branche gauche.

Nous n'avons pas eu à déplorer d'échec d'implantation ni de conversion vers la chirurgie, d'embolisation de valve, ou de nécessité d'une deuxième implantation de TAVI. On ne note pas de mismatch de prothèse, de fuite paravalvulaire massive, ni d'obstruction coronaire ou de préjudice sur l'aorte. Enfin, nous n'avons observé aucun décès per-procédure.

3.3. Evolution hospitalière

La durée moyenne de séjour aux soins intensifs est de $2\pm 1,8$ jours (médiane=1) (1 – 7) avec 16 patients quittant le service à la 24^{ème} heure. La moyenne de séjour entre la procédure et la sortie de l'établissement est de $8,8\pm 7,8$ jours (2 – 37) avec une médiane à 7 jours. Le gradient moyen trans-aortique diminue de 42,5 à 8 mmHg ($p<0,0001$) et la surface aortique augmente de manière significative de 0,67 à 1,99 cm² ($p<0,0001$). En ce qui concerne les paramètres biologiques, la CRP et la créatinine augmentent de façon significative respectivement de 6,5 mg/l à 87 mg/l ($p<0,0001$) et de 121,2 µmol/l à 169,4 µmol/l ($p=0,0176$). L'hémoglobine baisse de 123,6 g/l à 101,4 g/l ($p<0,0001$).

| | Pré TAVI | Post TAVI | P |
|-------------------------------------|------------|-------------|---------|
| Paramètres biologiques | | | |
| CRP (mg/l) | 6,5±8,6 | 87,0±64,5 | < 0,001 |
| Hémoglobine (g/l) | 123,6±13 | 101,4±14,5 | < 0,001 |
| Créatinine (µmol/l) | 121,2±51,9 | 169,4±127,3 | 0,01 |
| Paramètres hémodynamiques | | | |
| FEVG (%) | 51,4±14,2 | 55,9±15,3 | 0,05 |
| Gradient moyen (mmHg) | 42,5±12,8 | 8,04±3,5 | < 0,001 |
| Surface aortique (cm ²) | 0,67±0,2 | 1,9±0,5 | < 0,001 |

Tableau 07 : Evolution dans les 10 jours

D'un point de vue rythmique, on retiendra 4 passages en AC/FA, 1 passage transitoire en flutter et 1 TV syncope sur une cardiopathie ischémique sous-jacente, sans infarctus péri-procédural et ayant motivé l'implantation d'un défibrillateur implantable. Enfin, 3 troubles de conduction de haut degré ont été répertoriés dont 2 transitoires, et seulement 1 pace maker implanté à J+5. Sont apparus également 2 BAV du premier degré et un bloc de branche gauche.

Dans les complications cérébrales, 3 AVC dont 2 majeurs avec séquelles et 2 AIT sont à déplorer. Un des patients avec AVC n'avait pas d'antiagrégant avant la procédure, les 2 autres avec une monothérapie. L'ETO de faisabilité pré-implantation montrait pour un athérome protrusif de l'aorte ascendante chez un patient et un patient présentait un contraste spontané dans le ventricule gauche et n'avait pas de traitement anticoagulant au long cours. Concernant les 2 AIT, un est lié à un thrombus intra VG et OG de formation per-procédure et l'autre à une FA sur tamponnade ayant nécessité une antagonisation des AVK.

Complications hémorragiques: 2 tamponnades post-procédures et un choc hémorragique sur hématome retro péritonéal sont retrouvés, ainsi que 2 saignements majeurs liés aux abords fémoraux. Des transfusions ont été nécessaires pour 5 patients. Les deux tamponnades ont été drainées de manière percutanée dans la chambre de soins intensifs, et sont à rapporter au retrait de la sonde d'entraînement électro systolique ventriculaire droite. Aucune tamponnade per-procédure n'est signalée.

Complications vasculaires: elles sont divisées en majeures et mineures avec 6 complications de chaque, sans lien significatif avec le type de valve et la taille de la prothèse. Les complications vasculaires majeures sont pour 4 d'entre elles liées à une reprise de la cicatrice pour mise à plat et implantation d'un système de cicatrisation dirigée type VAC therapy™. Les 2 autres sont des hématomes circulants résolutifs sous compression ayant nécessité une transfusion.

Syndrome coronaire aigu: Aucun infarctus n'est signalé au cours de la phase hospitalière. On recense uniquement 2 SCA sans surélévation du segment ST, se traduisant tous deux uniquement par une augmentation des marqueurs de nécrose myocardique. Ainsi, il n'entre pas dans la définition des infarctus péri-procéduraux.

Complications rénales : La procédure de TAVI augmente de manière significative la créatinine. Elle passe en effet de 121,2 $\mu\text{mol/l}$ à 169,4 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,0176$) en post procédure. Trois patients ont vu leur chiffre de créatinine se majorer de 150 à 200% et 5 patients ont eu une créatinine qui a plus que doublé. Un d'entre eux a du bénéficier d'une épuration extra-rénale transitoire sur une poussée d'IVG avec anurie suite à une tamponnade. Il n'existe pas de corrélation entre la notion d'insuffisance rénale chronique ou de créatinine pré procédure et l'installation d'une insuffisance rénale aiguë post procédure.

| <u>Complication</u> | TAVI | % |
|----------------------------------|------|----|
| | 15 | |
| Troubles Electriques | | |
| Passage en AC/FA | 2 | 8 |
| Troubles conduction haut degré | 3 | 12 |
| Troubles rythmes ventriculaires | 1 | 4 |
| Pace Maker | 1 | 4 |
| MACCE | | |
| Décès | 7 | 28 |
| SCA ST- | 1 | 4 |
| AIT | 2 | 8 |
| AVC | 2 | 8 |
| Dont AVC séquellaire | 3 | 12 |
| | 2 | - |
| Hémorragie | | |
| Tamponnade | 2 | 8 |
| Hémorragie majeure | 2 | 8 |
| Hémorragie mineure | 5 | 20 |
| Transfusion | 5 | 20 |
| Insuffisance rénale aiguë | | |
| Augmentation créatinine < 150% | 17 | 68 |
| 150 – 200% | 3 | 12 |
| 200 – 300% | 4 | 16 |
| >300% ou EER | 1 | 4 |
| Complications vasculaires | | |
| Majeures | 6 | 24 |
| Mineures | 6 | 24 |

Tableau 08 : Complications hospitalières

Nous avons divisé en deux parties l'expérience grenobloise en fonction du nombre de patients implantés. La première période s'étendait du 23/10/2008 au 02/06/2010 avec 13 patients implantés à cette période et la seconde période s'étendait du 06/08/2010 au 20/04/2011 avec 12 patients implantés.

| | Première partie | Seconde partie | p |
|----------------------------------|------------------|------------------|------|
| | 13 | 12 | |
| Valve Edwards Sapien™ | 10 (77) | 2 (17) | |
| Jours USIC (jours) | 2,6 \pm 1,94 | 1,4 \pm 1,4 | 0,09 |
| Jours globale (jours) | 10,8 \pm 10 | 6,6 \pm 4 | 0,18 |
| Hémoglobine (g/L) | 101,6 \pm 14,8 | 101,1 \pm 14,8 | NS |
| Créatinine ($\mu\text{mol/l}$) | 156,5 \pm 85 | 183,4 \pm 164 | NS |
| CRP (mg/L) | 108,9 \pm 62 | 53 \pm 54 | 0,03 |

Tableau 09 : Evolution de l'expérience

En comparant les deux périodes, on observe une tendance à la réduction du nombre de jours d'hospitalisation à l'USIC ($p=0,09$) et une réduction du séjour moyen hospitalier. Il n'existe pas de modification de l'hémoglobine. Par contre la CRP post implantation est significativement plus basse dans la seconde partie de l'expérience.

| | Edwards Sapien™ | Sapien XT™ | p |
|------------------------------------|-----------------|------------|------|
| Complications au suivi | | | |
| Décès | 4 (33) | 1 (7) | 0,16 |
| Hémoglobine (g/l) | 104±15,8 | 98±13 | 0,28 |
| Transfusion | 3 (25) | 4 | NS |
| AVC | 1 (8) | 2 (15) | NS |
| Complications vasculaires majeures | 3 (25) | 3 (23) | NS |
| Complications vasculaires mineures | 2 (16) | 4 (31) | NS |
| Créatinine (µmol/l) | 170±160 | 168±94 | NS |
| Troponine (µg/l) | 2,2±6,2 | 1,6±1,4 | 0,05 |
| CRP (mg/l) | 89,3±56,8 | 77,5±73,4 | NS |

Tableau 10 : Caractéristiques des versions de bioprothèses

En reprenant les complications en fonction de la version de valve insérée, il n'existe pas de différences significatives entre les 2 générations, sauf en ce qui concerne la troponine post procédure qui est plus importante après insertion d'une valve Edwards Sapien™. Cette donnée ne peut pas être prise en compte étant donné le changement dans le dosage de la troponine, notre centre passant de la troponine T à la troponine I. On retiendra un nombre total de décès supérieur pour la première génération. Les complications vasculaires, qu'elles soient majeures ou mineures ne sont pas réduites avec la valve de dernière génération, malgré la réduction de la taille des introducteurs artériels.

Enfin, concernant le critère de sécurité à 30 jours, on retiendra que 7 patients ont présenté un des événements du critère composite. En effet, un patient est décédé d'un AVC, un autre a survécu à un AVC majeur, 2 patients ont eu une complication vasculaire majeure, 2 ont tamponné et 1 patient a présenté un IDM. Le taux d'évènement du critère de sécurité à 30 jours est donc de 28%.

3.4. Suivi

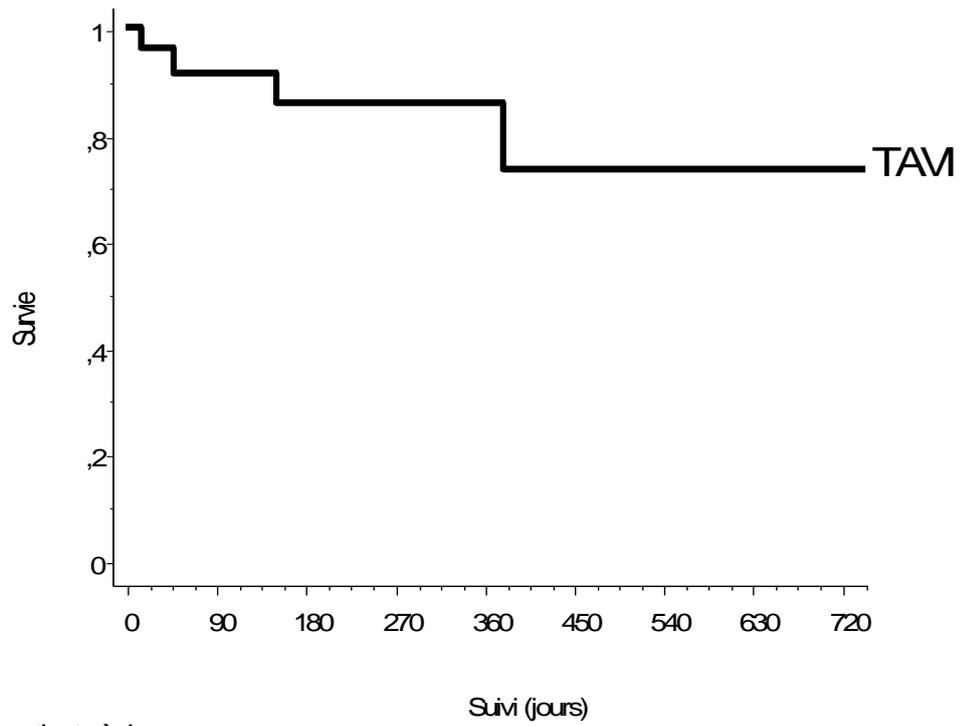
Le suivi moyen est de 368±291 jours, avec une médiane de 331 jours. Sept patients ont été implantés depuis le début de l'année 2011 avec un suivi par conséquent inférieur à six mois.

3.4.1. Morbi – Mortalité

Au suivi, 5 décès ont été observés. Le délai moyen de survenue des décès est de 274±315 jours avec une médiane à 151 jours. Un décès est à déplorer pendant la période hospitalière chez un patient n'ayant pas survécu à une maladie artérielle embolique (associant un AVC majeur per-procédure et un syndrome de Casemier avec multiples emboles de cholestérol). Le taux de mortalité le premier mois post implantation est donc de 4%.

Le nombre de décès cumulés est de 2 au 3^{ème} mois et de 3 au 6^{ème} mois. Les deux derniers décès ont eu lieu après la première année du suivi, le décès le plus tardif étant survenu 778 jours après l'implantation.

La probabilité de survie, selon la méthode de Kaplan Meier est de 96% à un mois, 91% à trois mois, 85% à six mois et de 80% à un an. Les taux d'évènements majeurs et mineurs sont résumés tableau 11 et figure 4 et 5



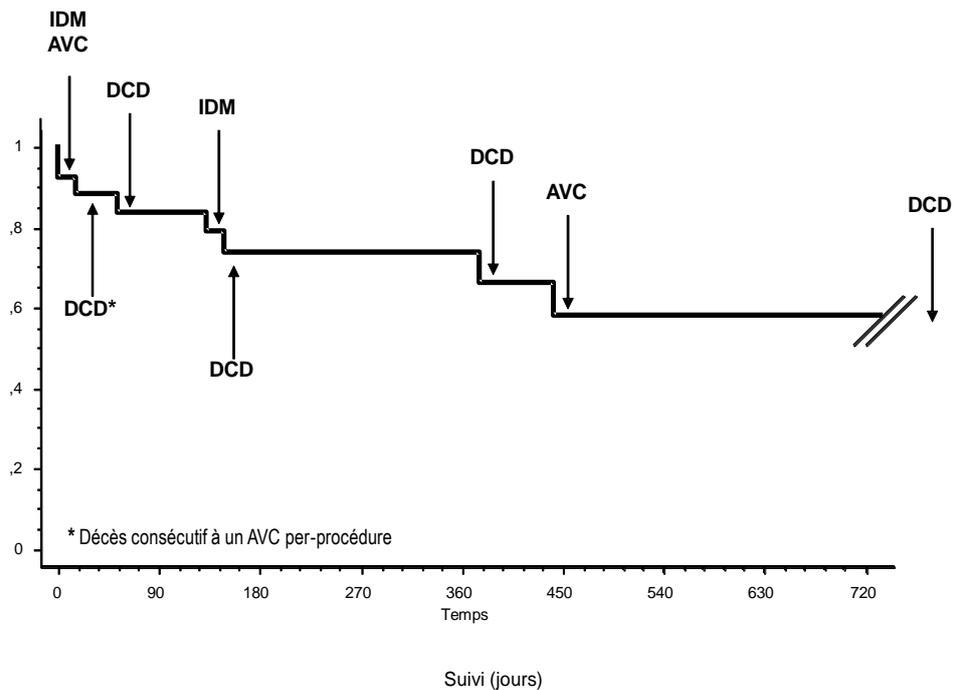
Nombre de patients à risque

TAM 25 19 14 12 10 5 4 2 2

Figure 04 : Courbe de survie

| | |
|--|------------|
| Infarctus non fatal | 8% |
| AVC total | 12% |
| Dont AVC fatal | 8% |
| Décès toutes causes | 20% |
| MACCE | 36% |
| AIT | 8% |
| Implantation Pacemaker | 8% |
| Saignement avec pronostic vital | 12% |

Tableau 11 : Taux actuariel des événements à 1 an



Nombres de patients à risque

| TAVI | 25 | 19 | 14 | 12 | 10 | 5 | 4 | 2 | 2 |
|------|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
|------|----|----|----|----|----|---|---|---|---|

Figure 05 : MACCE

En analyse univariée (tableau 12) sont associés à la survenue de MACCE :

- la présence d'une ACFA en pré-procédure (p=0,08).
- Une classe NYHA > II (p<0,001)
- une créatininémie pré implantation (p=0,04) et post-implantation (p=0,07) plus élevée.
- un gradient de Rao pré-implantation plus bas (p=0,03).
- l'utilisation de furosémide intraveineux (p<0,05)

Aucun des paramètres étudiés n'est prédictif de mortalité.

La survenue d'un évènement entraîne une prolongation de l'hospitalisation ($13,5 \pm 11,4$ versus $6,1 \pm 2,5$ jours en absence d'évènements, p=0,02). Enfin on notera une implantation de pacemaker pour une maladie de l'oreillette devenue symptomatique 373 jours après l'implantation de la bioprothèse. Ce trouble de la conduction pré-existait déjà avant le geste percutané, mais était totalement asymptomatique. Concernant l'interrogation des deux boîtiers implantés durant la période hospitalière, le patient implanté par le pacemaker reste dépendant du boîtier avec absence d'activité sinusale sous-jacente. Concernant le défibrillateur, aucun évènement rythmique soutenu n'a été enregistré et par conséquent, aucune thérapie n'a été déclenchée par le défibrillateur implantable.

| | OUI | NON | p |
|---|-------------|-----------|-------|
| Nombre | 9 (36) | 16 (64) | |
| Variabes cliniques | | | |
| Hommes | 7 (78) | 9 (56) | NS |
| Age (ans) | 86,3±2,9 | 83,5±6,8 | NS |
| Taille (cm) | 168,4±6 | 165±9,3 | NS |
| Poids (kg) | 73,8±9,3 | 67,2±12,3 | NS |
| BMI (kg/m ²) | 26,01±3,3 | 24,5±4,7 | NS |
| Facteurs de risques cardiovasculaires | | | |
| Diabète | 3 (33) | 4 (25) | NS |
| Hypertension Artérielle | 6 (67) | 12 (75) | NS |
| Comorbidités - Antécédents | | | |
| Insuffisance rénale chronique | 6 (67) | 5 (31) | 0,11 |
| AC/FA | 5 (55) | 3 (19) | 0,08 |
| Pace Maker | 2 (22) | 0 (0) | 0,12 |
| Antécédents vasculaires | | | |
| Coronarien | 2 (22) | 9 (56) | NS |
| Angioplastie coronaire | 2 (22) | 4 (25) | NS |
| AVC | 0 | 3 (19) | NS |
| Artériopathie périphérique | 4 (44) | 3 (19) | NS |
| Antécédents valvulaires | | | |
| Antécédents valvuloplastie aortique | 4 (44) | 3 (19) | NS |
| Score de risque chirurgical | | | |
| Euroscore Logistic (%) | 29,5±15,8 | 24,9±10,2 | NS |
| STS PROM (%) | 9,3±3,5 | 8,6±4,8 | NS |
| Paramètres biologiques | | | |
| Créatinine (µmol/l) | 148,2±73 | 106±27 | 0,04 |
| Clearance par MDRD (ml/min/1,73m ²) | 53±28 | 58,2±16 | NS |
| TSH (mUI/l) | 2,5±2,4 | 2±1,3 | NS |
| Caractéristique du Rao | | | |
| NYHA III – IV | 9 (100) | 6 (37) | <0,01 |
| Antécédent d'OAP | 7 (78) | 11 (69) | NS |
| Hémodynamique | | | |
| FEVG (%) | 46,3±15,9 | 54,3±12,7 | 0,18 |
| Surface Aortique (cm ²) | 0,61±0,24 | 0,7±0,17 | NS |
| Gradient moyen (mmHg) | 35,3±15,8 | 46,6±9,12 | 0,03 |
| Données Procédurales | | | |
| Proctor | 2 (22) | 3 (19) | NS |
| Amines | 3 (33) | 4 (25) | NS |
| Diurétiques IV | 7 (78) | 5 (31) | 0,04 |
| 23mm | 1 (11) | 7 (43) | 0,18 |
| 26mm | 8 (89) | 9 (56) | 0,18 |
| NtproBNP (ng/L) | 10000±10730 | 6068±8080 | NS |
| Créatinine post procédure (µmol/l) | 230±190 | 135±56 | 0,07 |
| Hémoglobine post procédure (g/l) | 97,3±19,3 | 103,7±11 | NS |
| CRP post procédure (mg/l) | 96,1±64 | 75,8±65 | NS |
| USIC jours (jour) | 2,5±2,12 | 1,7±1,5 | NS |
| Délai d'hospitalisation (jours) | 13,5±11,4 | 6,1±2,5 | 0,02 |

Tableau 12 : Analyse univariée de survenue de MACCE

3.4.2. Classe fonctionnelle (tableau 13)

A l'état basal, 7 patients (28%) sont en NYHA I et II. A 3 mois, 14 (78%) patients sont en classe I ou II, 82% à 6 mois et 83% à 1 an. On constate donc une amélioration de la classe NYHA puisque la majorité des patients était en stade III-IV avant la procédure, et à 3, 6 et 12 mois, les patients sont en classe II majoritairement. Ces données restent constantes sur le suivi. Un seul patient ne semble pas améliorer sur la symptomatologie, en rapport avec un état respiratoire précaire pré-existant.

| | Basal | M3 | M6 | M12 |
|----------------------|---------|---------|---------|--------|
| NYHA | | | | |
| I | 1 (4) | 2 (11) | 4 (23) | 1 (16) |
| II | 6 (24) | 12 (67) | 10 (58) | 4 (67) |
| III | 12 (48) | 3 (17) | 2 (12) | 0 |
| IV | 6 (24) | 1 (5) | 1 (6) | 1 (16) |
| Donnée renseignée | 25 | 18 | 17 | 6 |

Tableau 13 : Evolution de la classe fonctionnelle

3.4.3. Hémodynamique

Les caractéristiques hémodynamiques du rétrécissement aortique se modifient instantanément en post procédure avec une baisse significative du gradient moyen et une augmentation de la surface aortique fonctionnelle. On observe ainsi une cassure significative du gradient moyen, passant de 42,5 mmHg à 8 mmHg ($p < 0,0001$) et une augmentation de la surface de l'orifice aortique de 0,67 cm² à 1,99 cm² ($p < 0,0001$) (figure 6). Les résultats hémodynamiques se pérennisent dans le temps, puisqu'il n'a pas été observé pendant le suivi de ré intervention valvulaire, de sténose ni d'insuffisance aortique significative. Parallèlement, la FEVG augmente significativement dans le premier mois après l'implantation passant de 51,4±14,2% à 55,9±15,3% ($p=0,05$) et se stabilise à 52,3% à 6 mois, et à 53,5% à un an.

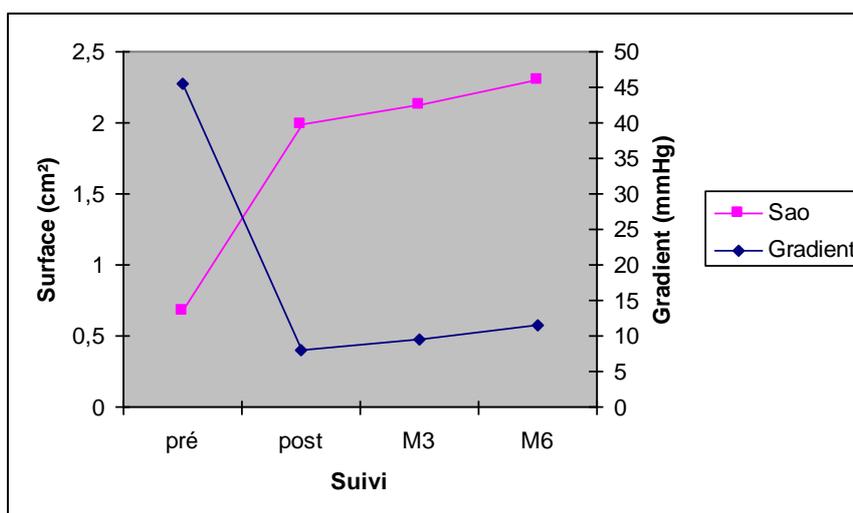


Figure 06 : Evolution échographique

Enfin, dans le suivi seul l'insuffisance aortique globale a pu être renseignée. Les fuites paraprothétiques n'étant que très rarement quantifiées lors du suivi par les cardiologues référents. On note ainsi une stabilité de l'insuffisance aortique existante après l'implantation de la bioprothèse par cathétérisme.

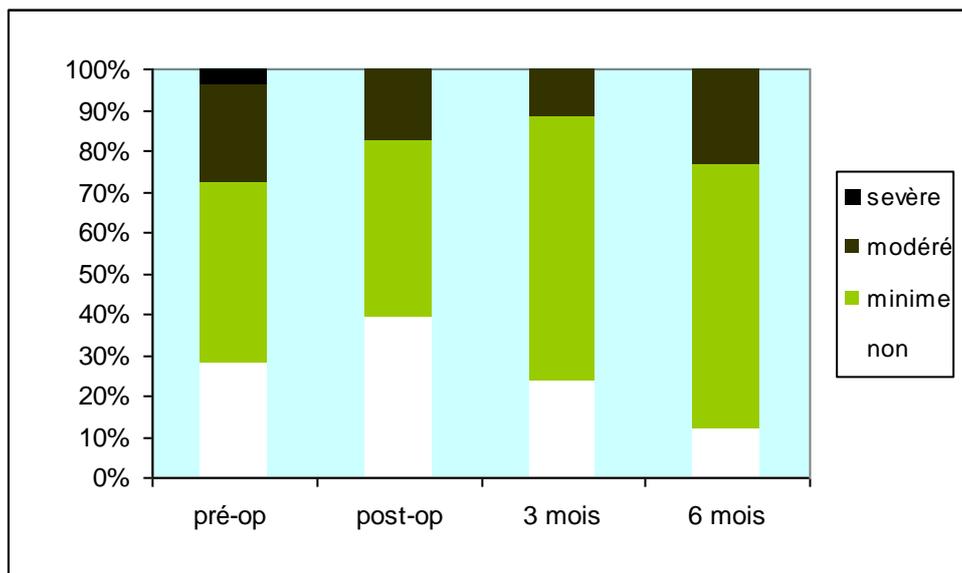


Figure 07 : Evolution de l'insuffisance aortique globale

En résumé

- Première implantation d'un TAVI au CHU de Grenoble le 23 octobre 2008
- Avec depuis une augmentation du nombre d'implantations
- 25 implantations de valve expansible au ballon ont été réalisées et 7 patients ont des antécédents de valvuloplastie aortique au ballon
- Les antécédents coronariens et chirurgicaux semblent orienter le patient vers une implantation d'emblée, plutôt qu'une valvuloplastie au ballon
- Toutes les femmes ont reçu une bioprothèse de taille 23mm
- Les complications arrivent pendant les premiers jours suivant l'implantation avec notamment:
 - ✗ Une poussée d'insuffisance rénale aigue (néphropathie de contraste à l'iode)
 - ✗ 2 AVC majeurs dont 1 fatal
 - ✗ 2 tamponnades
 - ✗ 5 transfusions
 - ✗ 6 complications vasculaires majeures
- Avec l'expérience on note une diminution du nombre de jours aux USIC, avec un nombre comparable de complications vasculaires malgré la réduction de la taille des introducteurs artériels.
- Les résultats hémodynamiques et fonctionnels sont instantanés, stables et durables au suivi moyen de 368 jours.
- La survie à un an est de 80% sans facteurs prédictifs identifiables dans notre cohorte.
- La survie sans MACCE à un an est de 64% au suivi avec comme facteur prédictif un rétrécissement aortique serré en bas débit et en insuffisance cardiaque.

4. Discussion

Cette étude descriptive, rétrospective, non randomisée, mono-centrique évalue la faisabilité, la sécurité et l'efficacité du TAVI (bioprothèse Edwards™) chez les patients ayant un rétrécissement aortique serré symptomatique contre indiqué à la chirurgie ou à très haut risque chirurgical au CHU de Grenoble.

Notre discussion va comparer nos résultats aux publications récentes constituées principalement des trois cohortes des études internationales PARTNER US (cohorte A et B) (16, 17) et PARTNER EU (18) et des deux registres nationaux français multicentrique FRANCE 1 (19, 20) et FRANCE 2 (21).

| | FRANCE1 | FRANCE2 | Partner A | Partner B | Partner EU |
|-------------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Nombre de patients | 244 | 1688 | 348 | 358 | 130 |
| Voie transfémorale (TF) | 161 (95 Edwards) | 1248 (162 Edwards) | 244 | 179 | 61 |
| Période inclusion | Février - juin 2009 | Janvier 2010 – décembre 2011 | Mai 2007 – août 2009 | Mai 2007 – mars 2009 | Avril 2007 – janvier 2008 |
| Nombre de centre | 16 | 33 | 25 | 21 | 9 |
| Valve | Edwards - Corevalve | Edwards - Corevalve | Edwards | Edwards | Edwards |
| Voie d'abord | TF, TA et SC | TF, TA et SC | TF et TA | TF | TF et TA |

Tableau 14 : Principales études

4.1. Les principales études comparées (tableau 14)

Le registre FRANCE1 (19, 20) est un registre français national prospectif et multicentrique (16 centres) évaluant l'efficacité et la sécurité à 30 jours et à 1 an des bioprothèses. 244 patients consécutifs ont été analysés dont 95 ont reçu une valve Edwards™ par voie transfémorale (dont 1 accès rétro péritonéal).

FRANCE2 (21) est le plus grand registre actuel, il évalue également la sécurité et l'efficacité des valves implantées par voie transfémorale ou transapicale dans 33 centres français, avec 1688 patients inclus au 1^{er} mars 2011 dont 805 (47,6%) implantés par voie transfémorale avec une valve de la gamme Edwards™ et 443 avec une valve de la gamme Medtronic™.

L'étude contrôlée, randomisée multicentrique PARTNER US comprend 2 cohortes :

- La *cohorte A* (16), est une étude de non infériorité du TAVI par rapport à la chirurgie conventionnelle. Le critère principal de jugement était le décès, toutes causes confondues à 1 an chez 348 patients TAVI et 351 patients chirurgicaux.

- La *cohorte B* (17) a pour objectif de comparer l'efficacité du TAVI transfémoral, par rapport à la prise en charge habituelle (traitement médical et/ou dilatation aortique au ballon seul) du rétrécissement aortique serré symptomatique contre-indiqué à la chirurgie. Le recrutement de 21 centres a permis de répartir de manière homogène en deux bras un total de 358 patients.

PARTNER EU (21) évalue la sécurité et l'efficacité à 30 jours, 6 mois et 1 an de l'implantation de la bioprothèse par voie trans-apicale ou transfémorale chez 131 patients dans 9 centres européens.

4.2. Données démographiques (tableau 15)

L'âge moyen de nos patients apparaît plus élevé d'un an environ par rapport à celui des 3 cohortes PARTNER et de 2 ans par rapport à celui des registres français.

Par ailleurs, le STS score dans notre population est inférieur à celui des données publiées. En effet seuls 9 de nos patients (36%) ont un STS > 10% avec une moyenne de 8,9±4,33%. A titre de comparaison, dans FRANCE1 et FRANCE2, le STS était respectivement de 17,4±11,3% et 17,1±14,5, et entre 11 et 12% dans PARTNER US. L'Euroscore logistique est similaire aux données publiées. Cependant, chez les patients présentant un haut risque chirurgical, le score STS est significativement plus élevé que dans le groupe contre-indiqué à la chirurgie. D'après FRANCE2, 24% sont contre-indiqués au RVAo (53% pour des multiples comorbidités non pris en compte par les scores

chirurgicaux, 10% pour impossibilité d'accès au médiastin et 14% de refus de sternotomie) et ont ainsi un Euroscore Logistique et un score STS inférieurs au seuil, avec toutefois un score STS moyen sur l'ensemble de la population de 14,7%.

Concernant les antécédents, 44% de nos patients ont un passé d'infarctus, d'angioplastie ou de pontage coronarien. Ces chiffres sont concordants avec les données des 2 registres FRANCE (35,8% et 48%). Par contre ces chiffres sont plus importants dans les 3 études PARTNER avec 60% dans la cohorte EU, 67,6% dans la cohorte B US et 74,9% dans la cohorte A. Les patients sont plus symptomatiques avec plus de 80% des patients en classe III ou IV de la NYHA dans les cohortes de PARTNER contre environ 70% dans les registres français. Enfin tous nos patients étaient porteurs d'un Rao serré, correspondant aux critères d'inclusion de ces études.

| | Grenoble | FRANCE1 | FRANCE2 | Partner A | Partner B | Partner EU |
|------------------------------|------------------|-----------|--------------|---------------------|----------------------|------------|
| Démographie | 25* | 95* | 805* / 1688° | 699° / 244* | 179* | 61* |
| Age (ans) | 84,5±5,8 | 83,2±7,3 | 82,5±7,3° | 83,6±6,8 | 83,1±8,6 | 82,3±5,2* |
| Homme | 16 (64) | 54 (56) | 860 (50,9)° | 201 (57,8) | 82 (45,8) | 24* (39) |
| Coronarien | 11 (44) | 34 (35,8) | 800 (48) | 260 (75) | 121 (67,6) | 33 (54,1) |
| NYHA III - IV | 18 (72) | 70 (73,7) | 1252 (75,4) | 328 (94,3) | 165 (92,2) | 51 (83) |
| Antécédent de valvuloplastie | 7 (28) | 63° (22) | 321° (19,3) | 81°(11) / 46*(13,4) | 64°(20) / 25* (16,2) | NR |
| STS Score (%) | 8,9±4,3 | 17,4±11,3 | 14,7±12,4° | 11,8±3,3 | 11,2±5,8 | 11,3±6,1 |
| Euroscore Logistique (%) | 26,6±12,4 | 25,6±11,3 | 22,62±14,5 | 29,3±16,5 | 26,4±17,2 | 25,7±11,5 |

* transfémoral °total

Tableau 15 : Démographie principale

Dans notre centre, 28% des patients ont bénéficié d'une dilatation au ballon au préalable. Dans FRANCE2 et FRANCE1, respectivement 321 et 63 patients (soit 19,3 et 22%) en ont bénéficié et 13,4 et 20% dans les bras TAVI des cohortes PARTNER A et B. Dans le suivi du bras traitement standard de la cohorte B, 114 patients (63,7%) ont bénéficié d'une procédure au ballon seul dans les 30 jours suivant l'inclusion et 36 autres patients après les 30 jours. Ainsi 150 patients ont reçu une valvuloplastie aortique au ballon (83,8%) au suivi dans le bras médical de Partner B.

En résumé, la population des études internationales semble plus symptomatique avec plus d'antécédents coronariens que dans les registres français et notre cohorte.

4.3. Données procédurales

Dans le registre français FRANCE2, notre centre se trouve en avant-dernière position au moment de l'analyse intermédiaire. En nombre d'implantations, la région Rhône Alpes (avec 4 centres TAVI) est la deuxième région d'implantation. Le nombre moyen d'implantation de valve par centre est de 51,2±30,9 valves/centre et une médiane de 50. Seuls 18 de nos patients (72%) sont inclus dans FRANCE2, puisque la période d'inclusion n'a débuté qu'en janvier 2010. Il apparaît dans ce registre que le taux de mortalité procédural et à 6 mois n'est pas dépendant du volume de recrutement du centre. Ainsi il ne semble pas exister d'effet centre sur la mortalité.

Malgré ce retard initial, le TAVI transfémoral se développe dans notre centre, avec l'acquisition récente de l'implantation de la valve auto-expansible. La technique s'est affinée avec des procédures pouvant maintenant être réalisées entièrement en percutanée avec fermeture de l'abord artériel par suture percutanée (Prostar™, Abbott) sous anesthésie loco-régionale. Toutes nos implantations étaient réalisées sous anesthésie générale avec un abord chirurgical pour 23 procédures. Dans FRANCE1 et FRANCE2, l'abord percutané est préféré dans respectivement 44,7 et 50,6% des implantations. Ainsi, l'abord percutané semble chronologiquement prendre une large place. La conversion de l'abord percutané en abord chirurgical est faible puisqu'on recense seulement 5 cas de conversion dans FRANCE2 (dont deux seulement pour la valve expansible au ballon). Dans notre expérience, la

conversion de l'abord n'est pas directement en rapport avec une complication vasculaire, mais consécutif à un défaut de matériel (extraction impossible d'un ballon éclaté).

Concernant le succès d'implantation du TAVI, il semble exister une courbe d'apprentissage. Dans notre expérience, les 5 premières implantations ont été réalisées avec l'aide d'un Proctor. D'après Webb (22), il existe une courbe d'apprentissage, comme en témoigne le taux de succès d'implantation qui passe de 89,3 à 98,8% ($p < 0,001$) entre les deux périodes d'implantations. De même le taux de mortalité diminue, passant de 12,3 à 3,6% ($p = 0,16$) pour l'approche transartérielle. Dans FRANCE2, le succès d'implantation est de 97,4% et de 98,3% dans FRANCE1 (4 échec dont 1 décès) (tableau 17) Dans Partner EU, il est de 90% pour la voie transfémorale, avec 7 échecs en rapport avec 2 embolisations, 1 décès per-procédure, 1 conversion en CEC et 3 accès difficiles.

Les deux dernières générations de la gamme Edwards™ sont implantées dans le début de notre expérience. En analysant les données brutes du registre intermédiaire de FRANCE2, on s'aperçoit de quelques différences entre les deux versions de la valve. (tableau 16)

| | Edwards Sapien™ | Sapien XT™ |
|---|-----------------|------------|
| N= 1139 | 410 (36) | 729 (64) |
| Voie Transfémorale | 162 (40) | 643 (88) |
| Voie Trans-apicale | 246 (60) | 85 (12) |
| Surface aortique (cm ²) | 0,66±0,17 | 0,65±0,17 |
| Surface aortique indexée (cm ² /m ²) | 0,39±0,15 | 0,43±1,2 |
| Gradient moyen (mmHg) | 47,5±16,6 | 49,2±16,7 |
| Fermeture chirurgicale | 82,9% | 49,3% |
| Fermeture Prostar® | 9,8% | 47,8% |
| STS PROM (%) | 17,1±14,5 | 13,9±11,6 |
| Euroscore Logistique (%) | 24,7±14,3 | 22,3±14,5 |

Tableau 16 : Caractéristique de la gamme Edwards dans FRANCE2

Dans la cohorte FRANCE2, on s'aperçoit que la prothèse Edwards Sapien™ est préférentiellement utilisée pour la voie trans-apicale alors que la Sapien XT™ est choisie pour l'abord transfémorale. Aussi sait-on que la population de patients candidats à l'implantation trans-apicale a un niveau de risque chirurgical plus important que les patients candidats à la voie transfémorale, essentiellement à cause de l'atteinte des vaisseaux périphériques, contre-indiquant l'implantation transartérielle. Il ne s'agit que de données brutes d'un registre et une étude comparative de la valve Sapien XT™ (et son système Novaflex) comparé au groupe contrôle Edwards Sapien™ (et son système d'implantation Retroflex 3™) intitulé *PARTNER II trial* a débuté en février 2011. Elle permettra d'évaluer la mortalité, les AVC majeurs et les hospitalisations répétées à 1 an. Avec la réduction de la taille des systèmes de délivrance, on imagine que les complications vasculaires devraient diminuer. A notre échelle, l'analyse statistique n'est pas possible sur ces petits effectifs, puisqu'on ne recense que 6 complications majeures et 6 complications mineures.

| | FRANCE1 | FRANCE2 | Partner A | Partner B | Partner EU |
|-------------------------------|---------|--------------|-----------|-----------|--------------------|
| Taux d'implantation | 98,3% | 97,4% | NR | NR | 90% (transfémoral) |
| Conversion chirurgicale | 1 (0,3) | 6 (0,4) | 9 (2,6) | 0 | 2 (1,5) |
| Décès per-procédure | 1 | NR | 3 (0,9) | 2 | 1 |
| Migration - embolisation | 2 | 20 (1,2) | NR | 1 | 2 |
| Echec de pose | 1 | NR | NR | NR | 1 |
| Malposition | 1 | NR | 9 (2,6) | NR | NR |
| Valve – in – valve | 1 | 37 (2,2%) | 7 (2,0) | 3 (1,7) | 1 |
| Accès difficile | NR | NR | NR | 2 | 3 |
| Jours hospitalisations | | | | | |
| USIC(*médiane) | | 5,1±5 (4*) | 3 | NR | 1* |
| totaux (*médiane) | 11,99 | 11,3±84 (9*) | 8 | NR | 11* |

Tableau 17 : Comparaison des taux d'implantation

Le choix de la taille de la prothèse est quant à lui primordial. Il existe dans la littérature très peu de données démographiques descriptives sur le choix de taille de la bioprothèse à implanter. Une équipe italienne (23) a comparé différentes variables chez 30 patients ayant un anneau aortique « borderline ». Ainsi les hommes avaient préférentiellement une bioprothèse de diamètre 26mm (73%) ($p < 0,0001$), alors que les patients en surpoids et ayant un petit volume du ventricule gauche recevaient une petite prothèse.

| | 23mm | 26mm | P |
|---------------------------|-----------|-----------|---------|
| Nombre | 15 | 15 | |
| Démographie | | | |
| Homme | 1 (6,7) | 11 (73,3) | <0,0001 |
| Taille (cm) | 160,3±6,5 | 164,8±7,8 | 0,21 |
| Poids (kg) | 69,2±10,9 | 65,9±10,3 | 0,56 |
| BMI (kg/cm ²) | 26,9±3,7 | 24,2±3,1 | 0,09 |
| Mensuration | | | |
| Anneau | 21,4±0,3 | 21,7±0,3 | 0,04 |
| Sinus de Valsava | 29,3±2,6 | 33,7±4,4 | <0,01 |
| Jonction sino-tubulaire | 25,2±2,7 | 28,0±1,6 | <0,01 |
| Aorte ascendante | 31,0±2,5 | 34,4±3,2 | 0,01 |
| Hémodynamique | | | |
| Gradient pic-a-pic | 49,7±33,5 | 43,1±17,4 | 0,88 |
| DTDVG | 51,0±15,6 | 67,3±19 | 0,03 |
| DTSVG | 23,8±15,8 | 31,2±11,8 | 0,07 |
| FEVG | 57,9±10,9 | 54,1±11,4 | 0,35 |

Tableau 18 : caractéristique des diamètres selon Fraccaro(23)

Il pourrait être intéressant de comparer, dans une population de grande échelle, les différentes caractéristiques démographiques pour évaluer la pertinence de ces résultats. En effet, il n'existe pas de gold standard pour la mesure de l'anneau aortique (13), alors que beaucoup de publications s'intéressent à la mesure précise de l'anneau et du culot aortique par scanner cardiaque (24). Une évaluation écho cardiographique est néanmoins indispensable pour la mesure de l'anneau (13). En rapportant la taille de l'anneau à l'âge et à l'IMC, on s'aperçoit d'une différence significative entre les deux diamètres de valves insérées comme le suggère l'étude de Vasan (25).

4.4. Complications

4.4.1. Sécurité

Au niveau biologique, Il existe une poussée d'insuffisance rénale aiguë puisque la créatinine augmente de manière significative après le geste ($p=0,0176$). Dans FRANCE1 la créatinine augmente de 20% et dans FRANCE2, elle passe de 116,8±75,7 $\mu\text{mol/l}$ à 140,4±104,1 $\mu\text{mol/l}$. Cela est en rapport avec la recherche de l'incidence permettant l'alignement des 3 cusps afin de permettre une implantation optimale de la valve, principalement grâce à l'aortographie sus valvulaire et l'alignement des calcifications. Dans le registre FRANCE1, la quantité d'iode utilisée est de 143±76,8 ml (212,5±121,8ml dans Partner EU). Le nombre d'aortographie moyen n'est pas rapporté. Il aurait été intéressant de corrélérer le nombre d'aortographies au degré d'insuffisance rénale post procédure. Il n'existe pas d'incidence prévisible optimale : l'analyse des incidences avant le largage de la valve montre une grande dispersion des incidences dans le plan transversal et dans le plan sagittal. Elle varie en effet dans notre expérience d'une OAD 10° à OAG 36° et d'une caudale 20° à une craniale 22°. La recherche par une méthode non invasive de l'incidence optimale d'alignement permettrait probablement de diminuer le temps de la procédure et d'épargner le capital néphrologique. La comparaison entre les études est délicate devant l'absence de définitions communes sur l'insuffisance rénale post implantation. Néanmoins l'insuffisance rénale aiguë est en rapport avec l'injection d'iode utilisé chez des patients ayant une fonction rénale précaire et sûrement à une participation hémodynamique à la baisse de l'hémoglobine. Il existe en tous cas dans notre expérience une néphropathie induite au produit de

contraste (28) lors de l'implantation du TAVI (augmentation de $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ou de 25% de la créatinine par rapport à la créatinine de base). Ce n'est pas le cas, si on se fie aux résultats de FRANCE2.

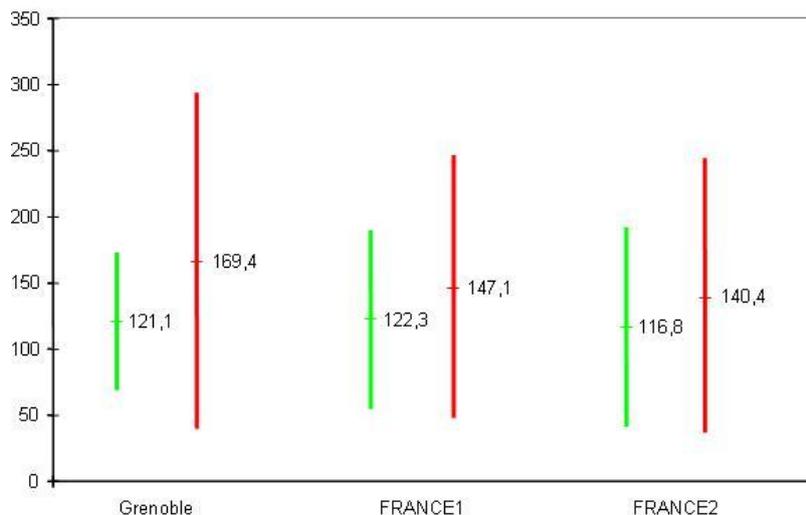


Figure 08 : Comparaison des variations de créatinine

L'hémoglobine chute de manière significative de $-2,2 \text{ g/dl}$ dans notre étude ($p < 0,0001$). Elle est en rapport avec les complications post procédures (2 tamponnades et 2 hémorragies majeures) et probablement par un certain degré d'hémolyse du geste, comme peut le suggérer la baisse de l'haptoglobine post procédure. En effet dans le registre FRANCE1, l'hémoglobine et l'haptoglobine notées avant la procédure étaient respectivement de $12,1 \pm 1,7 \text{ g/dl}$ et $6,8 \pm 17,4 \text{ g/l}$ et de $9,7 \pm 1,5 \text{ g/dl}$ et $3,6 \pm 10,3 \text{ g/L}$ après la procédure. Cette tendance se confirme dans FRANCE2, avec une chute en moyenne de $-2,17 \pm 1,59 \text{ g/dl}$.

Malheureusement, pour les saignements majeurs et vitaux, il est difficile de les évaluer tant la définition de ces derniers est variable d'une étude à l'autre. L'étude FRANCE2 renseigne de manière détaillée les complications le premier mois post implantation. Ainsi les saignements majeurs engageant le pronostic vital est de 1,2% (2 patients) et 3 patients (1,9%) ont tamponné. Le nombre de tamponnades semble faible dans ces études et on ne sait d'ailleurs pas si elles ont lieu pendant la procédure (en rapport par exemple avec une perforation ventriculaire gauche) ou en post procédure (en rapport par exemple avec le retrait de la sonde d'entraînement électro systolique, comme c'est le cas localement).

Pour les implantations de pacemaker, nous reportons 1 implantation à 1 mois, contre 3,8% et 3,4% respectivement dans la cohorte A et B, et de 5,3% et 11,7% respectivement dans FRANCE1 et FRANCE2 (données des implantations de la valve Edwards™ par voie transfémorale). Seulement 2 implantations supplémentaires sont signalées à 6 mois. Le taux pour la gamme Edwards™ varie donc en fonction des études de 3,4 à 11,7%. L'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire complet est une complication connue de la chirurgie valvulaire aortique, intéressant 8,2% des interventions (26). Dans le bras chirurgie de la cohorte A, le nombre d'événements est de 3,6% dans les 30 jours post opératoires, et de 16% lors du suivi à 1 an. Piazza (27) décrit les troubles de conduction après un TAVI. Il existe une augmentation significative d'apparition d'un bloc de branche gauche après l'implantation de TAVI Corevalve™ (15% avant contre 55% après TAVI ($p = 0,001$)). Le registre FRANCE1 montrait que le nombre d'implantation de pacemakers après implantation d'une valve auto-expansible était significativement plus important que pour une valve expansible au ballon ($p < 0,001$).

Pour les AVC, les définitions diffèrent selon les études. Les définitions des événements cérébraux semblent communes pour les 2 cohortes de Partner et notre étude. Dans notre centre, le taux AVC est de 8% à 1 mois et 12% à 1an. Dans la cohorte B, le nombre d'AVC majeurs à 1 mois est de 5% (contre 1,1% dans le groupe médical) et de 7,8% à 1 an (AIT à 1an à 0,6%). Dans la cohorte A, il est de 3,8% à 1 mois pour les AVC majeurs et 0,9% pour les AIT, avec un taux d'événements chez les patients TAVI significativement plus important que chez les patients chirurgicaux (5,5% vs 2,4% à 1 mois et 8,3 vs 4,3% à 1an).

On dénombre 5 complications cérébrovasculaires (20%) dans notre expérience. L'environnement pharmacologique joue-t-il un rôle, puisque 16 patients étaient sous Aspirine, dont 6 seulement sous aspirine et clopidogrel et 3 patients sous clopidogrel seul. Cinq patients n'avaient pas d'antiagrégants les jours précédents l'implantation. Un patient a eu un AVC per procédure en rapport probablement avec l'athérome protrusif de l'aorte découvert sur l'ETO pré-procédure. Ce patient aurait probablement dû être contre-indiqué à l'implantation de valve transfémorale. Dans les notices d'utilisation des dispositifs, une sinuosité ou maladie aortique significative dont l'anévrisme aortique abdominal ou thoracique est une contre-indication de la valve Sapien XT™. Il en est de même pour le système Corevalve™ ou un anévrisme de l'aorte abdominale ou thoracique sur la trajectoire du système de pose est une contre-indication. Ce patient aurait-il pu bénéficier d'une implantation trans-apicale, puisque le système d'implantation (Ascendra™) respecte l'aorte thoracique. Au final, concernant les accidents cérébrovasculaires, le taux varie à 1 mois de 1,8 à 13,5%, avec pour les AVC majeurs, et allant de 2,3 à 7% dans 4 études suivant les définitions de la VARC.

Nous rapportons 6 complications vasculaires majeures (24%). Elles sont dans la cohorte A estimées à 11% chez les patients TAVI (contre 3,2% pour les patients chirurgie ($p < 0,001$)) et évaluées à 16,2% ($n=29$) contre 1,1% dans le groupe traitement conventionnel de PARTNER B. Il semble donc exister un surcroît d'événements vasculaires, même comparé au bras traitement conventionnel comprenant pourtant dans les 30 jours après randomisation 63,7% de valvuloplastie aortique au ballon. D'ailleurs, les complications vasculaires semblent incroyablement basses, quand on sait que pas moins de 84% des patients du bras traitement médical bénéficieront d'une dilatation au ballon et qu'on connaît la comorbidité induite par cette procédure. En effet, d'après le registre NHLBI (30), chez 672 patients dilatés au ballon, 44 (7%) présenteront un hématome significatif au point de ponction, 35 patients auront une chirurgie vasculaire réparatrice dans les suites (5%) et 20% (soit 136 patients) seront transfusés après la procédure.

Dans l'essai randomisé Partner A, les complications vasculaires majeures sont de 11% contre 3,2% dans le groupe chirurgie ($p < 0,001$). Les définitions des complications vasculaires majeures dans ces 2 cohortes suivent celles de la VARC, à l'exception du besoin transfusionnel.

L'étude observationnelle FRANCE1 recense 11 cas de dissection ilio-fémorale, 3 cas d'embolies distales et 3 cas d'occlusion du point d'accès dans le suivi total. Dans FRANCE2, les complications vasculaires totales sont évaluées à 10,6% à 1 mois. Les complications vasculaires sont donc fréquentes avec un taux de complication vasculaire majeure compris entre 11 et 16,2%.

Ainsi notre taux élevé est-il en rapport avec une approche chirurgicale de l'abord ? Malheureusement, dans les études Partner l'approche vasculaire n'est pas détaillée ne permettant pas d'analyser les résultats en fonction du type d'abord réalisé.

Notre durée moyenne de séjour USIC et hospitalier est plus basse que dans FRANCE 2 où la durée moyenne de séjour était de $11,3 \pm 8,4$ jours (médiane à 9 jours) et de $5,1 \pm 5$ jours en USIC. (spécifiquement pour la valve Edwards™ transfémorale, une durée moyenne de $10,3 \pm 8$ jours (médiane à 8)). La médiane d'hospitalisation à l'USIC était respectivement de 1 et 3 jours avec une durée moyenne d'hospitalisation de 11 et 8 jours dans PARTNER EU et la cohorte A.

D'après FRANCE2, la durée de séjour est plus courte lorsqu'une valve expansible au ballon était utilisée ($p < 0,0001$). On constate, avec l'apprentissage de la technique, une diminution du nombre de jours puisque notre temps moyen d'hospitalisation est passé de 10,8 jours à 6,6 jours dans la seconde partie ($p=0,18$) (2,6 à 1,4 jours pour le séjour aux soins intensifs ($p=0,09$)). Des séjours plus longs sont enregistrés pour les patients avec une valve Edwards™ par voie trans-apicale ($p < 0,001$ en comparaison avec l'abord transfémoral) (29).

En terme de mortalité à 30 jours, il y a respectivement 12 (3,4%) et 9 (5%) décès dans PARTNER A et PARTNER B. Dans FRANCE1, le taux de décès toutes causes confondues est de 12,6% avec un taux de survie sans événement cardiaque de 61,3% (18 des 36 décès sont d'origine cardiovasculaire). Chronologiquement, un tiers des décès survient dans les premières 24 heures post implantation et 80% dans la première semaine. Dans FRANCE2, le taux de mortalité est de 9,9% ($n=160$) à 30 jours avec

un taux de survie sans événement clinique de 46,2% à 30 jours. L'analyse en fonction de la génération de valve insérée est respectivement de 10,8% (n=17) et de 7,5% (n=46) pour l'Edwards Sapien™ et la Sapien XT™. Notre taux de mortalité à 30 jours est évalué à 8,6% (n=2). Dans Partner EU, l'estimation de la survie à 30 jours dans le groupe transfémoral est de 91,8% (n=5).

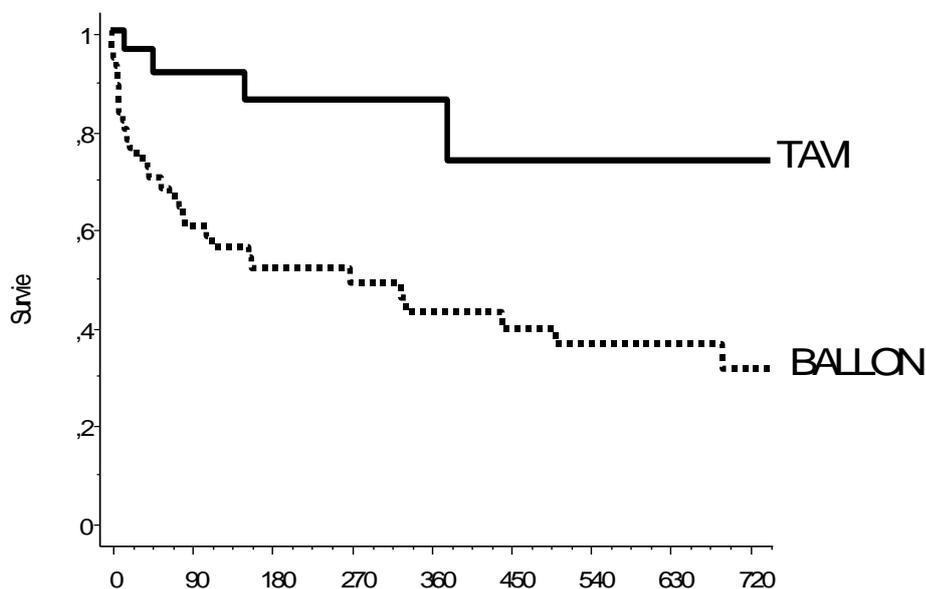
Malheureusement la probabilité de MACCE au suivi n'est pas renseignée dans les 2 registres et les 3 études. Dans notre expérience, les critères prédictifs de survenue de MACCE en analyse univariée semblent correspondre au profil hémodynamique du rétrécissement aortique en bas débit et en insuffisance cardiaque. En effet, ces patients ont une FEVG globalement plus basse avec une surface aortique plus serrée et un gradient plus bas. Ainsi l'utilisation de diurétiques post-implantation semble logique. Enfin l'apparition d'un MACCE double le temps de séjour hospitalier (p=0,002) (NS pour le nombre de jours d'hospitalisation en USIC).

4.4.2. Efficacité

La mortalité à court et moyen terme est bien renseignée, puisqu'elle correspond souvent aux critères de jugements principaux des études.

Notre taux de survie est de 80% au suivi à 1 an. Dans la cohorte A, le taux de mortalité à 1 an est de 24,2% dans le groupe TAVI contre 26,8% dans le groupe chirurgie (NS) avec dans le sous-groupe transfémoral, un taux de décès de 22,2% (contre 26,4% dans le groupe chirurgie (NS)). Ces résultats sont à interpréter avec prudence étant donné que le critère principal n'est pas significatif. Dans le registre FRANCE2, le taux de mortalité à 1 an est de 24% (n=264). Ainsi le taux de mortalité toutes causes à 1 an oscille entre 24,2 et 30,8%.

En comparant dans notre expérience les 25 TAVI aux 56 valvuloplasties aortiques au ballon, la courbe de survie est statistiquement meilleure dans le groupe TAVI.



Nombres de patients à risque

| | | Suivi (jours) | | | | | | | | |
|--------|----|---------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 0 | 90 | 180 | 270 | 360 | 450 | 540 | 630 | 720 |
| TAVI | 25 | 19 | 14 | 12 | 10 | 5 | 4 | 2 | 2 | |
| Ballon | 54 | 29 | 24 | 17 | 14 | 12 | 11 | 7 | 6 | |

Figure 09 : Courbe de survie des valvuloplasties

Dans l'essai Partner B, visant à comparer l'implantation de valves Edwards Sapien™ par voie transfémorale à un traitement médical (comprenant la valvuloplastie aortique au ballon), le taux de mortalité toutes causes confondues à 1 an est de 30,7% dans le groupe transfémoral contre 49,7% dans le groupe médical (p<0,01) dans lequel 83,8% des patients ont été dilaté au ballon. Ainsi l'attitude médicale ne modifie pas l'histoire naturelle du rétrécissement aortique.

| | Grenoble | FRANCE1 | FRANCE2 | Partner A | Partner B | Partner EU |
|----------------------------|----------|----------|------------|-----------|------------|------------|
| Faisabilité | | | | | | |
| Succès d'implantation | 100% | 98,3% | 97,4% | NR | NR | 90% |
| Sécurité à 30 jours | | | | | | |
| Mortalité | 2 (8,6) | 8 (8,4)* | 160 (9,9) | 12 (3,4)+ | 9 (5,0)+ | 5 (8,2)* |
| AVC | 3 (12) | 4 (4,2)* | 29 (1,7) | 19 (5,5)+ | 12 (6,7)+ | 96,7* |
| Saignement vital | 4 (16) | NR | 5 (1,3) | 32 (9,3)+ | 30 (16,8)+ | 76,5* |
| Infarctus | 2 (8) | 2 (2)* | 1 (0,6)* | 0 | 0 | 2 (3,3)* |
| Complications vasculaires | 6 | 6 (6,3)* | 179 (10,6) | 38 (11)+ | 55 (30,7)+ | 17 (28,4)* |
| Efficacité | | | | | | |
| Mortalité à 1 an | 20 | 26,4 | 24 | 24,2+ | 30,7+ | 21,3* |
| Implantation PMI | 1 (4) | 17 (5,9) | 428 (24,7) | 13 (3,8)+ | 6 (3,4)+ | 1 (1,8)* |

* voie transfémorale
+ bras TAVI

Tableau 19 : Comparaison des complications et suivi

4.5. Limites de l'étude

Plusieurs limites de l'étude existent :

- L'une d'elle est l'effectif réduit de notre population en raison du développement récent de cette technique dans notre centre (3 premières implantations en 2009). Nous comptons en effet 40 procédures à la date du 1^{er} août 2011 contre 51,2±31 en moyenne dans l'ensemble des centres nationaux, d'après les données intermédiaires du registre FRANCE2.
- Une seconde limite réside dans la difficulté d'évaluer le nombre de patients, des candidats à un TAVI durant la période de notre étude. En effet, si notre nombre de TAVI est exhaustif, le nombre de candidats potentiels est très vraisemblablement sous-estimé : d'une part parce qu'ils ont été recherchés à partir du fichier des valvuloplasties aortiques au ballon réalisées au CHU alors que tous les patients ne bénéficient pas nécessairement d'une dilatation préalable ; d'autre part, parce qu'il existe dans la région grenobloise 3 centres de cardiologie interventionnelle pour lesquels nous ne disposons pas de données. Cependant, si un patient est éligible après le bilan pré-implantation, son dossier est systématiquement présenté à l'équipe du CHU, afin de valider de manière collégiale l'indication (« Heart team »).
- De ce fait, il est difficile d'évaluer le taux de mortalité totale des patients candidats à un TAVI. Compte-tenu du pronostic des Rao symptomatiques, ce taux est vraisemblablement élevé, mais il n'existe pas de bibliographie spécifique à ce sujet à l'heure actuelle, sans doute en rapport avec la difficulté d'un recueil exhaustif.
- Une autre limite réside dans la comparaison de l'efficacité de la technique dans notre centre, par rapport aux données de la littérature, du fait de l'absence de définitions communes concernant les critères de jugement, les recommandations de la VARC n'ayant été publiées que très récemment (15).
- Enfin très peu d'études ont analysé uniquement la valve expansible au ballon par voie transfémorale (unique valve et abord étudié chez nos 25 premiers patients) avec des variables disponibles pour plusieurs voies d'abord (transfémorale, trans-apicale, sous-clavière) et pour deux types de valves (Corevalve™ et Edwards™). Tout ceci rend délicat, l'interprétation de notre petite expérience débutante.
- Seule la voie percutanée transfémorale est réalisée dans notre centre. La voie trans-apicale n'a été réalisée que chez un seul patient, et s'est soldée par un échec avec une conversion chirurgicale suite à une embolisation de la prothèse. On retrouve pourtant, parmi nos 50 candidats au TAVI, 16 patients (32%) contre-indiqués à la voie transfémorale en raison d'un

axe ilio-fémoral ne permettant pas la montée de la valve. Chez ces patients, une approche trans-apicale pourrait être envisagée. Dans FRANCE 2, tous les centres pratiquent au moins deux approches. Seul notre centre ne pratique que la voie transfémorale, alors que 14 (42,4%) des 33 centres pratiquent les 3 approches (trans-apicale, transfémorale et sous-clavière).

5. Conclusion

La prise en charge percutanée du rétrécissement aortique symptomatique à haut risque ou contre-indiqué à la chirurgie au CHU de Grenoble est faisable et efficace sur un suivi d'un an malgré notre petit volume d'implantation. Avec l'augmentation du nombre d'implantations, on peut espérer une baisse du taux des complications cérébrovasculaires qui est relativement important. Avec l'expérience et une sélection optimale des patients candidats à la voie transfémorale, on peut espérer une baisse de cette complication majeure. Aussi faut-il développer l'implantation par voie trans-apicale ? Ainsi avec l'acquisition de l'implantation de la valve auto-expansible et de la voie trans-apicale, un plus grand nombre de patients pourraient bénéficier dans l'agglomération de ce type d'implantation. Il serait ainsi permis d'analyser les critères de faisabilité, de sécurité et d'efficacité sur un effectif conséquent.

Titre : Evaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transfémorale. A propos des 25 premières implantations du CHU de Grenoble

Contexte : Trois pour cent de la population de plus de 75 ans est atteint d'un rétrécissement aortique serré dont la moitié est symptomatique. Un tiers de ces patients ne sera pas opéré du fait soit d'une contre indication opératoire, soit d'une mortalité opératoire estimée trop importante. Ces patients pourront dans l'avenir bénéficier de l'implantation percutanée d'une bioprothèse aortique.

Objectifs : Analyser la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de l'implantation de bioprothèses aortiques du CHU de Grenoble en comparaison avec les registres français.

Méthode : Les patients avec rétrécissement aortique candidats à un TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) ont été identifiés entre octobre 2008 et avril 2011. Les TAVI ont été implantés par voie rétrograde transfémorale, avec deux générations de valves expansibles au ballon : la valve Edwards Sapien et Sapien XT (Edwards ®). Les complications hospitalières ont ainsi pu être évaluées, définies selon les critères de la *Valve Academic Research Consortium* et le suivi de ces patients par analyse de Kaplan Meier avec un recul médian de 331 jours. Le critère de jugement principal à 30 jours était un critère composite associant le décès et/ou un infarctus non fatal et/ou un AVC avec séquelles.

Résultats : 97 procédures de valvuloplasties consécutives ont été réalisées au Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble chez 84 patients dont 34 étaient candidats à une implantation de bioprothèse par voie transfémorale. Un TAVI a été effectivement réalisé chez 25 d'entre eux. Il s'agissait de 16 hommes et 9 femmes (64/36%) d'âge moyen $84,5 \pm 5,8$ ans avec un Euroscore Logistique de $26,6 \pm 12,4\%$ et un score STS PROM de $8,9 \pm 4,3\%$. Six patients (24%) étaient contre indiqués à la chirurgie aortique du fait d'une aorte porcelaine (2 patients), d'un thorax hostile (2 patients) ou d'une infection chronique évolutive (2 patients). Dix huit (72%) étaient en classe fonctionnelle NYHA III ou IV.

Le succès technique d'implantation était de 100%. Les complications intra-hospitalières étaient marquées par :

4. 2 AVC (dont un fatal et un séquellaire) et 3 AIT,
5. trois passages en bloc auriculo-ventriculaire complet dont un ayant nécessité l'implantation d'un stimulateur cardiaque,
6. 2 tamponnades et 2 hémorragies graves,
7. 5 transfusions (perte moyenne de $2,2 \pm 1,04$ g/dL)

La durée moyenne de séjour aux soins intensifs était de $2 \pm 1,8$ jours (médiane=1) et la durée du séjour hospitalier de $8,8 \pm 7,8$ jours (médiane=7). Au total sept patients ont présenté au moins un évènement définissant le critère composite de sécurité à 30 jours. Au-delà, il n'y a pas été observé au suivi de défaillance hémodynamique de la bioprothèse (insuffisance aortique ou gradient moyen supérieur à 20mmHg) et seulement 2 évènements supplémentaires au-delà de la phase hospitalière initiale sont reportés : une implantation de pacemaker et un AVC ischémique.

Ainsi la probabilité de survie et de survie sans MACCE (Major adverse cardiac and cerebrovascular events) à un an sont respectivement à 80% et 64% avec comme critères prédictifs pré-implantation : un gradient moyen bas ($p=0,03$), une classe fonctionnelle NYHA III ou IV ($p=0,0028$), une créatinine >130 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,04$) et l'utilisation post-procédure de diurétiques intraveineux ($p=0,04$). Ces critères correspondent au profil hémodynamique du rétrécissement aortique en insuffisance cardiaque et en bas débit.

Conclusion : L'implantation d'une bioprothèse aortique transfémorale est une technique réalisable et efficace dans notre centre d'implantation de volume intermédiaire. En termes de faisabilité, on note un succès technique de la procédure d'implantation de 100%. Par contre on retiendra un nombre significatif d'évènements cérébrovasculaires et de tamponnade. Ces données sont comparables avec celles des registres français.

Perspective : Au vu de l'augmentation du nombre d'implantations à venir, un travail sur un plus grand nombre de patients est nécessaire afin d'évaluer maintenant que la technique est localement acquise, s'il est possible d'abaisser le taux d'évènements liés au critère de sécurité. Par ailleurs, il conviendrait de développer d'autres voies d'abord pour les patients contre indiqués à l'abord percutané fémoral.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 23/8/2017

Le Doyen


Pr. ROMANET



Le Président de Thèse


Pr J.MACHECOURT

6. Annexe

Décès

Renseigner à 30 jours le taux de décès toutes causes confondues et le taux de décès d'origine cardiovasculaire. Les décès d'origine cardiovasculaire sont définis par :

- Un décès d'origine cardiaque (par exemple infarctus du myocarde, tamponnade, aggravation de l'insuffisance cardiaque)
- Un décès inexpliqué, de cause inconnue
- Un décès lié à la procédure (complication liée à la procédure ou traitement d'une complication liée à la procédure)
- Un décès d'origine vasculaire (non coronarienne) : maladie cérébrovasculaire, embolie pulmonaire, rupture d'un anévrisme de l'aorte, anévrisme disséquant ou toute autre pathologie vasculaire.

Le taux de décès toutes causes confondues doit être suivi et renseigné 1 an après la procédure puis annuellement sur une durée de 5 ans ou, idéalement, sur toute la durée de vie de l'implant.

Le taux de décès toutes causes confondues doit constituer le critère de jugement principal des études et le taux de décès d'origine cardiovasculaire, un des critères de jugement secondaires.

Infarctus du myocarde

Le VARC distingue l'infarctus du myocarde intervenant dans les 72 heures suite à l'implantation de la bioprothèse aortique et l'infarctus du myocarde spontané au-delà. Ces deux types d'événements sont caractérisés par les éléments en suivant.

Infarctus du myocarde péri-procédural (dans les 72 heures suivant la procédure) :

- Apparition de symptômes d'ischémie (par exemple douleur thoracique ou essoufflement) ou de signes d'ischémie myocardique (par exemple arythmie ventriculaire, apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, apparition d'une modification du segment ST, instabilité hémodynamique, ou nouvelle perte de myocarde viable ou apparition d'une dyskinésie mise en évidence par l'imagerie)

ET

- Concentration élevée de biomarqueurs cardiaques (préférentiellement la CK-MB) dans les 72 heures suivant la procédure (prélèvement d'au moins 2 échantillons sanguins à au moins 6 heures d'intervalle mettant en évidence une élévation d'au moins 20% du biomarqueur par rapport à la valeur basale et une élévation du seuil 10 fois la limite supérieure de la normale ou de 5 fois si associée à l'apparition d'ondes Q pathologiques sur deux dérivations consécutives).

Infarctus du myocarde spontané (au-delà de 72 heures suivant la procédure) :

- Détection d'une anomalie de concentration de biomarqueurs cardiaques (préférentiellement la troponine) avec apparition d'une ischémie myocardique caractérisée par au moins un des critères suivants :
 - modification de l'échocardiogramme indicatrice d'une ischémie myocardique (par exemple modification du segment ST, apparition d'un bloc de branche gauche) ;
 - apparition d'ondes Q pathologiques sur deux dérivations consécutives ;
 - nouvelle perte de myocarde viable ou apparition d'une dyskinésie mise en évidence par l'imagerie.
- Décès d'origine cardiaque soudain et inexpliqué avec arrêt cardiaque et des symptômes suggérant une ischémie myocardique accompagné d'une augmentation présumée du segment ST ou d'une apparition de bloc de branche gauche et/ou de la mise en évidence

d'un thrombus frais par coronarographie et/ou à l'autopsie. Le décès peut survenir avant le prélèvement d'échantillons sanguins ou avant l'apparition des biomarqueurs.

- Signes d'infarctus du myocarde en phase aiguë

Accident vasculaire cérébral

Diagnostic de l'accident vasculaire cérébral :

- Apparition soudaine d'un déficit neurologique focal ou global avec au moins l'un des critères suivants : troubles de la conscience, hémiplégie, hémiparésie, engourdissement ou perte sensorielle affectant un côté du corps, dysphagie ou aphasie, hémianopsie, cécité monoculaire transitoire, ou d'autres signes neurologiques ou symptômes compatibles avec un accident vasculaire cérébral.
- Déficit neurologique focal ou global d'une durée supérieur ou égale à 24 heures ; ou inférieur à 24 heures si une prise en charge a été mise en place (par exemple thrombolyse ou angioplastie intracrânienne) ; ou si la neuroimagerie a mis en évidence une nouvelle hémorragie ou sténose ; ou si le déficit neurologique induit la mort du patient.
- Ecarter les autres causes susceptibles de provoquer les mêmes symptômes (par exemple cancer du cerveau, traumatisme, infection, hypoglycémie, lésion périphérique, imprégnation médicamenteuse)
- Confirmation du diagnostic par au moins un neurologue ou neurochirurgien ; ou par neuroimagerie (scanner ou IRM ou angiographie cérébrale) ; ou par ponction lombaire (par exemple analyse du liquide céphalo-rachidien pour la mise en évidence d'une hémorragie intracrânienne)

Définition :

- Accident ischémique transitoire
 - Apparition d'un déficit neurologique focal avec résolution rapide des symptômes dans les 24 heures (1 à 2 heures habituellement)
 - Aucune lésion tissulaire mise en évidence par neuroimagerie
- Accident vasculaire cérébral (diagnostiqué selon les critères cités ci-dessus avec des examens de neuroimagerie positifs)
 - Mineur : Score de Rankin modifié >2 à 30 et 90 jours
 - Majeur : Score de Rankin ≤ 2 à 30 et 90 jours

Le VARC recommande l'adjudication de ces événements par un neurologue présent dans le comité des événements cliniques.

Saignement

- Saignement invalidant ou engageant le pronostic vital
 - Saignement fatal
- OU
- Saignement intracrânien, intrarachidien, intraoculaire, péricardique (nécessitant une péricardiocentèse) ou intramusculaire avec syndromes des loges
- OU
- Saignement induisant un choc hypovolémique ou une hypotension sévère nécessitant l'administration de vasopresseurs ou une intervention chirurgicale
- OU
- Diminution de l'hémoglobine $\geq 5\text{g/dL}$ ou transfusion ≥ 4 culots (sang total ou concentré de globules rouges)
- Saignement majeur

- Saignement manifeste avec diminution de la concentration de l'hémoglobine à au moins 3,0 g/L ou nécessitant la transfusion de 2 ou 3 culots (sang total ou concentré de globules rouges)

ET

- N'étant pas invalidant ou n'engageant pas le pronostic vital
- Saignement mineur
 - Saignement notoire qui n'est pas qualifié d'invalidant, d'engageant le pronostic vital ou de majeur (par exemple hématome au site d'accès)

Insuffisance rénale aiguë (classification de RIFLE modifiée)

Modification de la concentration de créatinine par rapport à la valeur basale jusqu'à 72 heures suivant l'intervention :

- Stade 1 : augmentation de la créatinine sérique de 150 – 200% par rapport à la valeur basale ou augmentation ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.4 μ mol/L)
- Stade 2 : augmentation de la créatinine sérique de 200 – 300% par rapport à la valeur basale ou augmentation comprise entre > 0.3 mg/dL (>16.4 μ mol/L) et <4.0 mg/dL (<354 μ mol/L)
- Stade 3 : augmentation de la créatinine sérique $\geq 300\%$ par rapport à la valeur basale ou augmentation ≥ 4.0 mg/dL (>354 μ mol/L) avec une augmentation aiguë d'au moins 0.5 mg/dL (44 μ mol/L)
 - Les patients sous dialyse sont classés en stade 3 indépendamment des autres critères

Complications liées au site d'accès vasculaire ou liées à l'accès

- Complications vasculaires majeures
 - Dissection de l'aorte thoracique
 - Lésion vasculaire ou du site d'accès (dissection, sténose, perforation, rupture, fistule artério-veineuse, pseudo-anévrisme, hématome, lésion nerveuse irréversible ou syndrome des loges) induisant le décès du patient, la nécessité d'une transfusion sanguine (>4 culots), une intervention chirurgicale ou percutanée non programmée, ou causant des dommages irréversibles aux organes (par exemple occlusion de l'artère hypogastrique induisant une ischémie viscérale ou déficit neurologique dû à une lésion de l'artère spinale)
 - Embolisation distale (non cérébrale) induisant le recours à la chirurgie, une amputation ou causant des dommages irréversibles aux organes
- Complications vasculaires mineures
 - Lésion vasculaire ou du site d'accès (dissection, sténose, perforation, rupture, fistule artério-veineuse, pseudo-anévrisme nécessitant une compression ou l'injection de thrombine, hématome nécessitant une transfusion sanguine de 2 à 4 culots), ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale ou percutanée non programmée, ni ne causant de dommages irréversibles aux organes
 - Embolisation distale traitée par embolectomie et/ou par thrombectomie et n'induisant pas d'amputation ou de dommages irréversibles aux organes
 - Echec de fermeture percutanée du site d'accès nécessitant une correction chirurgicale ou interventionnelle sans décès, ni transfusion sanguine >4 culots, ni dommages irréversibles aux organes

7. Bibliographie

1. Nkomo vt and Al; Burden of valvular heart diseases: a population-based study; Lancet 2006; 368: 1005-1011
2. Guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology; Eur Heart Journal 2007; 28: 230-268
3. Recommandations de la société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et les dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal cœur Vaiss 2005; 98: 5-67
4. Ross and Braunwald; Aortic stenosis; Circulation 1968; 38: 61-67
5. Carabello ba, Clinical practice Aortic stenosis; NEJM 2002; 346: 677-682
6. Cribier, Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? Lancet 1986; 1: 63-67
7. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry; Circulation 1991; 84: 2383-2397
8. Andersen and All, Transluminal implantation of artificial heart valves: description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter tehniue in closed chest pigs; European heart Journal 1992; 13: 704-708
9. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction; Lancet 2000; 356: 1403-1405
10. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, and All, Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human description. Circulation 2002; 106: 3006-8
11. Webb JG and All, Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery; Circulation 2006; 113: 842-850
12. Malaisirie and Al; Transcatheter aortic valve implantation decrease the rate of unoperated aortic stenosis; European Journal of cardio-thoracic Surgery 2011; 40; 43-48
13. Vahanian and All, TAVI for patients with aortic stenosis: a position statement from the EACTS, ESC, in collaboration with the EAPCI; European Heart Journal, 2008: 29: 1463-1470
14. Rapport HAS d'évaluation des bioprothèse valvulaires aortiques implantées par voie rétrograde transfémorale et transapicale; HAS: Janvier 2008, Réactualisé en novembre 2011
15. Leon and Al, Standardized Endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation Clinical Trial: A consensus Report from the Valve Academic Research Consortium; JACC2011; 57: 253-269
16. Smith CR and All, Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients; NEJM 2011; 364: 2187-98
17. Leon MB and All, Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery; NEJM 2010; 363: 1597-607

18. Lefèvre T and All, One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study; *European Heart Journal* 2011; 32: 148-157
19. Eltchaninoff H and All; Transcatheter aortic valve implantation: early results of FRANCE (French Aortic National Corevalve and Edwards) Registry; *European Heart Journal* 2011; 32: 191-7
20. Registre FRANCE 1 – Résultats à 1 an, résultats issus du rapport d'étude intermédiaire
21. Registre France 2 – Résultats issus du rapport d'étude intermédiaire
22. Webb and All; Transcatheter Aortic Valve Implantation: Impact on Clinical and Valve-Related outcomes; *Circulation* 2009; 119: 3009-3016
23. Fraccaro C and All, How to Select the Correct Transcatheter Aortic Valve Size in Case of Borderline Annulus Measurements
24. Zeitoun DM and All, Multimodal Assessment of the Aortic Annulus Diameter; *JACC* 2011; 55; 186-194
25. Vasan RS and All Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham heart study. *Circulation* 1995; 91: 734–4014
26. Dawkins S and All; Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors; *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 108-112
27. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *JACC Intv* 2008; 1: 310-316
28. MORCOS SK and All. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology
29. Registre FRANCE2 Evaluation médicale et médico-économique des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par cathéter, 16 juin 2011, AP-HP
30. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry; *Circulation* 1991; 84; 2383-2397

CARON JULIEN

EVALUATION DES BIOPROTHESES VALVULAIRES AORTIQUES IMPLANTEES PAR VOIE ARTERIELLE TRANSFEMORALE : A PROPOS DES 25 PREMIERS CAS AU CHU DE GRENOBLE
Grenoble 2011

RESUME :

Trois pourcent de la population > 75 ans est atteint d'un rétrécissement aortique serré dont la moitié est symptomatique. Un tiers de ces patients ne sera pas opéré (contre indication opératoire ou mortalité opératoire estimée trop importante). Ces patients pourront dans l'avenir bénéficier de l'implantation percutanée d'une bioprothèse aortique (TAVI).

L'objectif est d'analyser la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de l'implantation du TAVI au CHU de Grenoble chez les 25 premiers cas.

Le succès d'implantation était de 100%. Les complications hospitalières étaient marquées par : 2 AVC (dont un fatal et un séquellaire) et 3 AIT, 3 bloc auriculo-ventriculaire complet (une implantation d'un pacemaker), 2 tamponnades et 2 hémorragies graves et 5 transfusions.

La durée moyenne de séjour aux soins intensifs est de $2\pm 1,8$ jours (médiane=1) et la durée du séjour hospitalier de $8,8\pm 7,8$ jours (médiane=7). Au-delà, 2 événements supplémentaires sont reportés (une implantation de pacemaker et un AVC ischémique).

La probabilité de survie et de survie sans MACCE (Major adverse cardiac and cerebrovascular events) à un an sont respectivement à 80% et 64% avec comme critères prédictifs pré-implantation : un gradient moyen bas ($p=0,03$), une classe fonctionnelle NYHA III ou IV ($p<0,001$), une créatinine >130 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,04$) et l'utilisation post-procédure de diurétiques intraveineux ($p=0,04$). Ceci correspond au profil hémodynamique du RAo en insuffisance cardiaque et en bas débit.

L'implantation d'un TAVI transfémorale est une technique réalisable et efficace dans notre centre d'implantation de volume intermédiaire. Ces données sont comparables avec les registres français.

MOTS CLES :

Rétrécissement aortique serré
Valvuloplastie aortique percutanée
Transcatheter Aortic Valve Implantation

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jacques MACHECOURT
Membres : Monsieur le Professeur Gérald VANZETTO
Monsieur le Professeur Olivier CHAVANON
Monsieur le Docteur Bernard BERTRAND
Monsieur le Docteur Mohamed ABDELLAOUI

Date de soutenance : 20 septembre 2011

Adresse de l'auteur :

CARON Julien 16 rue saint Ferjus 38000 GRENOBLE
J.Caron@hotmail.fr