

Le TAVI: Rappel Historique et Etat de l'Art



*Pr Alain Cribier
Rouen*

Les innovations rouennaises à diffusion mondiale dans le domaine des maladies valvulaires



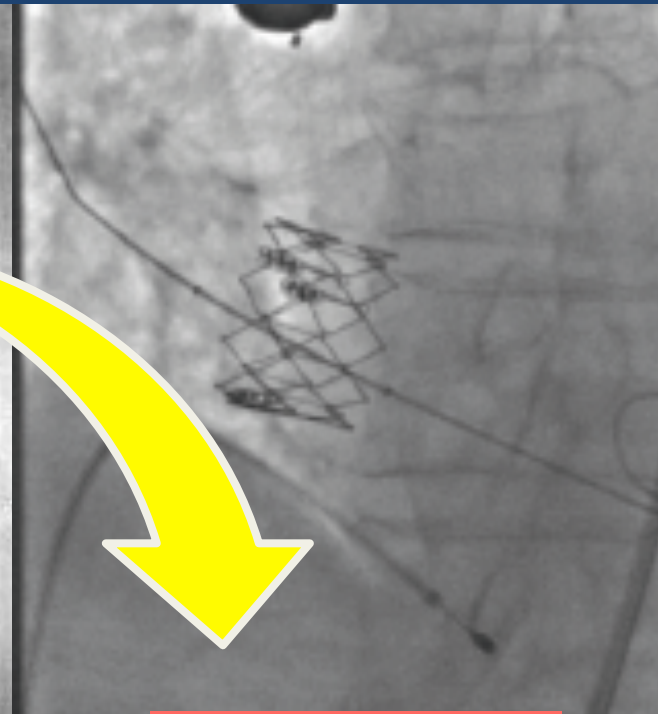
1985

***Dilatation Valvulaire
Aortique par Ballonnet***



1999

***Commissurotome
Mitral***



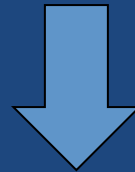
2002

***Valve Aortique
Percutanée***

TAVI: Le rêve de l'innovateur

“Implanter une valve percutanée au sein de la valve aortique calcifiée, sur coeur battant, en utilisant des techniques usuelles de cathétérisme cardiaque, sous sédation, chez les patients inopérables atteints de RAC”

*Impossible.....
Cà ne marchera jamais....*



*L'idée la plus stupide
jamais présentée.....*

2016

La réalité dépasse de loin le rêve !

Traitement non-chirurgical du RAC

Répondre à un besoin clinique majeur

RAC: Valvulopathie acquise la plus fréquente de l'adulte
Incidence > 5% au delà de 65 ans, croissante avec l'âge

RAC symptomatique
Mortalité = 80% dans les 3 ans

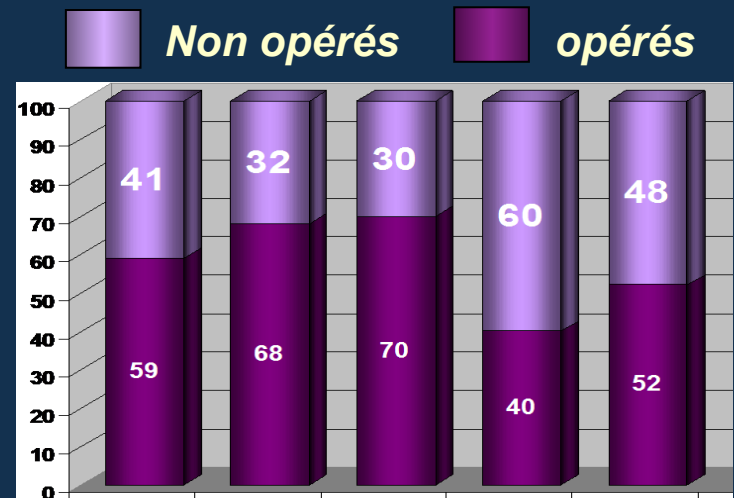


Traitement standard: RVA chirurgical



Mortalité < 5%
Retour à une durée de vie normale

European Heart Survey 2004



Bouma 1999 *Iung 2004* *Pellika 2005* *Charlson 2006* *Bach 2006*



1/3 des patients non opérés
Aucun traitement efficace

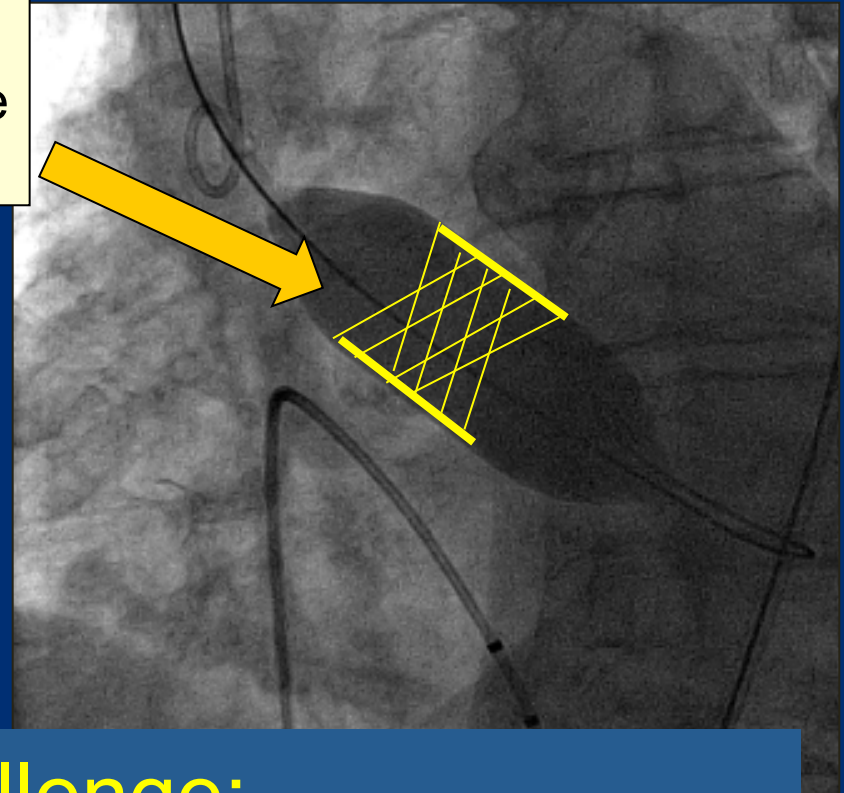
Naissance de l'idée de TAVI

Trouver une solution à la resténose valvulaire post-dilatation aortique (F.I.M Rouen 1985)

Un stent hautement résistant serti sur le ballon maintiendrait la valve ouverte et empêcherait la resténose

Une structure valvulaire devrait être insérée à l'intérieur du stent

La valve native calcifiée servirait de support pour ancrer le stent



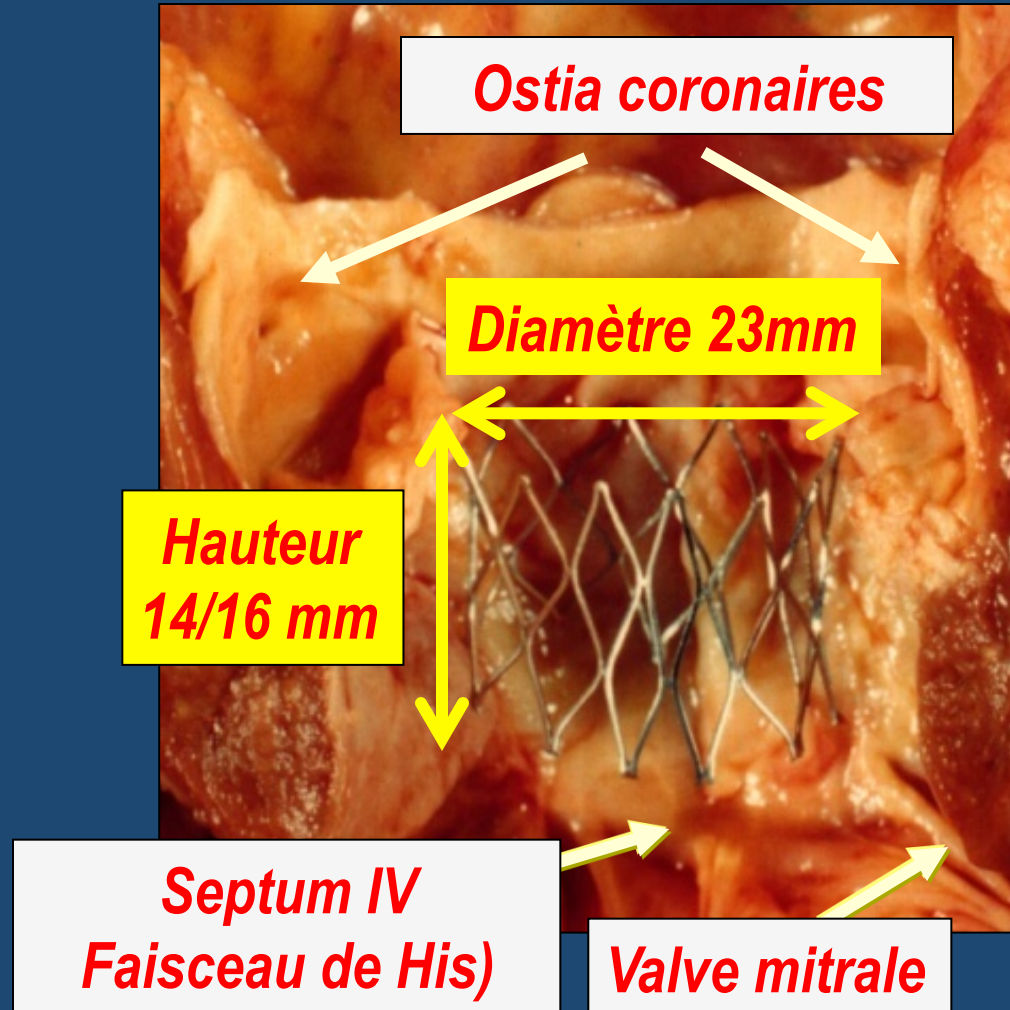
Le challenge:

la combinaison d'un STENT délivrable par gonflage d'un ballonnet et d'une VALVE

Validation du concept de stent valvulaire

Rouen-1994, Etude autopsique

Dimensions optimales du stent



1994: Comment envisager la valve ?

A. Cribier, 1994

Uni-, Bi- ou Tricuspide ?



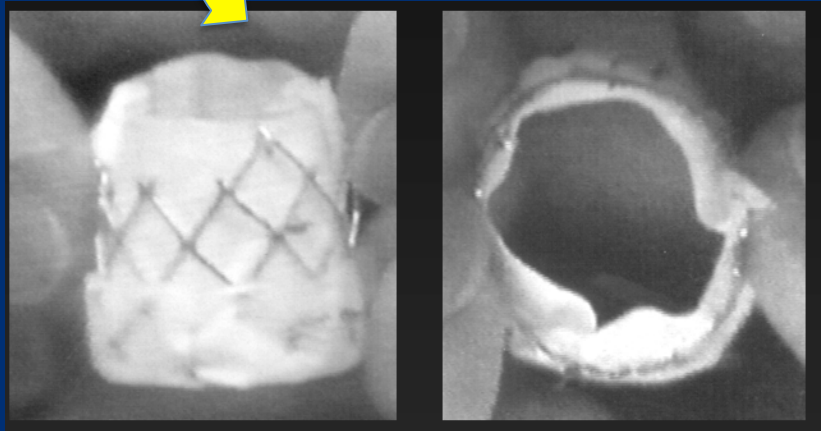
Systole



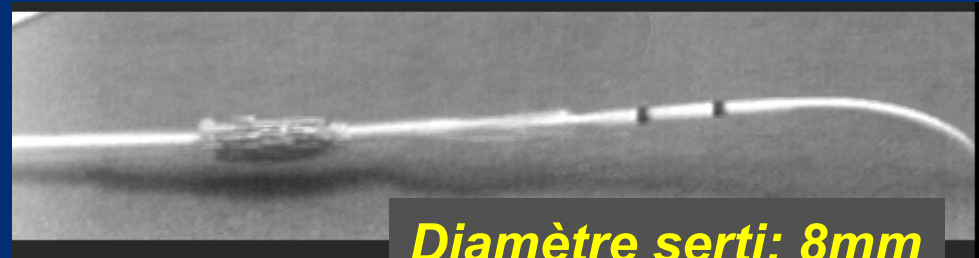
Diastole

Polymère ou Biologique ?

Stent en acier, hautement résistant à la compression



JP Bessou, Rouen, 1994



Diamètre serti: 8mm

Modèle de valve

1994-1999: Recherche d'un support financier

→ Echec total

Toutes les compagnies biomédicales contactées
(incluant Medtronic et Edwards...)

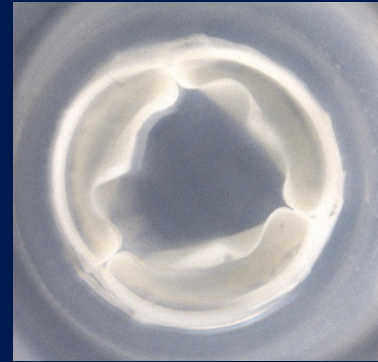
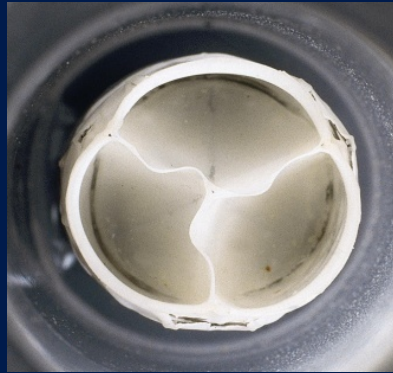
Opinion des experts

- *Techniquement impossible*
- *Cliniquement irresponsable*
- *Le projet le plus stupide jamais soumis*

Oubliez ça!....

1999-2002: Premiers prototypes

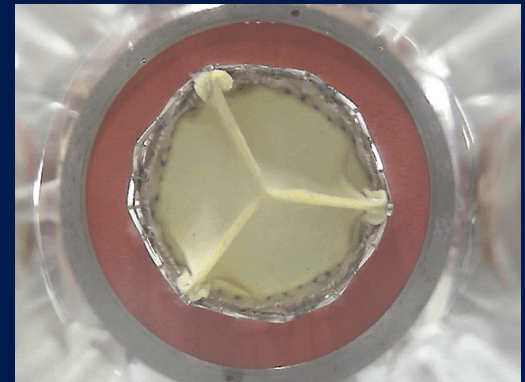
« Percutaneous Valve Technologies »
Transcatheter Aortic Heart Valve



Polyurethane valve



NuMed balloon
23mm max diameter



Bovine pericardium / Stainless steel stent



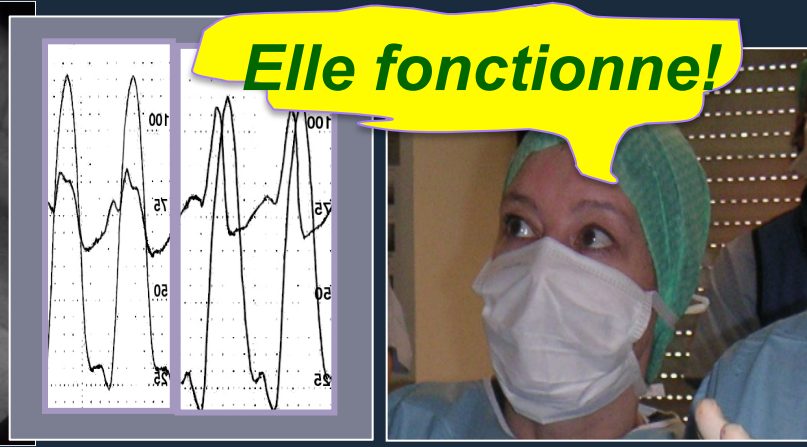
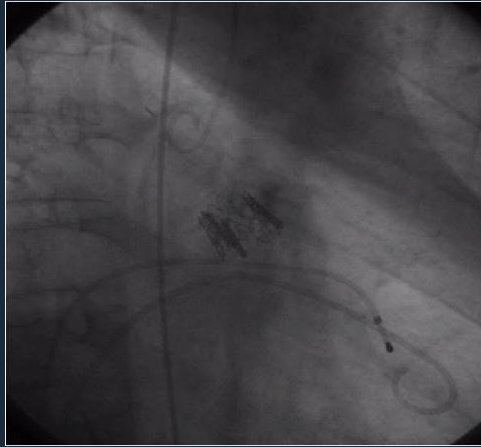
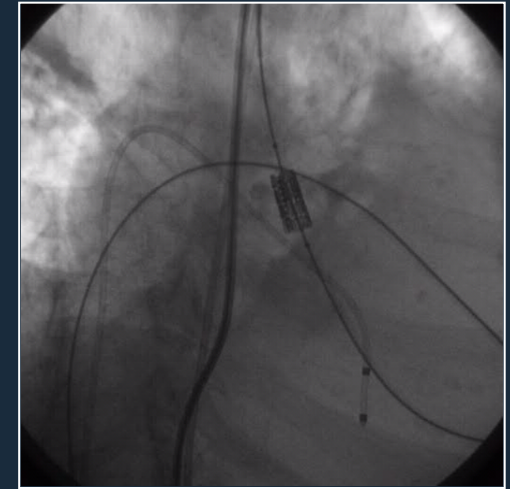
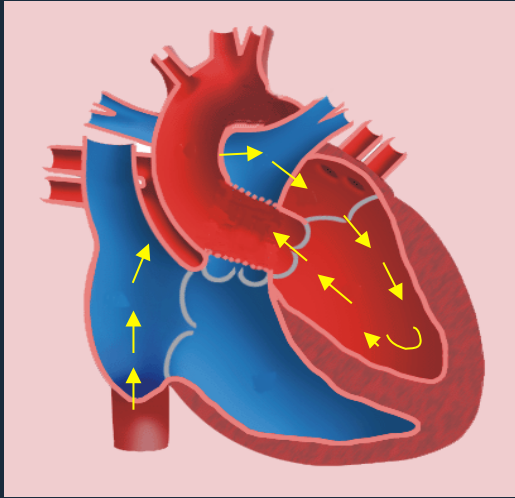
2000-2002: l'ère du mouton



CERA (Centre d'Experimentation et de Recherche Appliquée)
Institut Monsouris, Paris, France

2002, Rouen, F.I.M –TAVI

Du rêve à la réalité



Les premiers cas compassionnels à Rouen 2003: 40 patients (dont 7 par voie TF)



J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18;43(4):698-703.

J Am Coll Cardiol. 2006 Mar 21;47(6):1214-23.

Les premiers pas du TAVI hors frontières

J. Webb



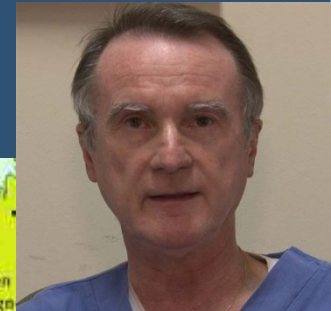
M. Leon



A. Cribier



A. Colombo



B. O'Neill



Vancouver

New-York

Detroit

Rouen

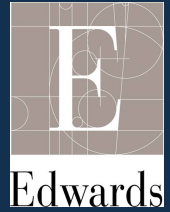
Milano

2005: 100 cas réalisés

2004: Edwards LifeSciences acquiert PVT

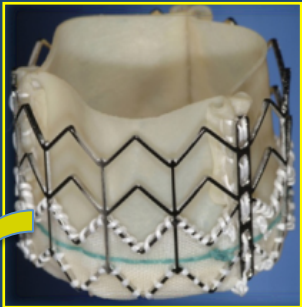


Une nouvelle ère
pour le TAVI



Nouvelle valve, nouveaux cathéters, nouvelles approches

Cribier-Edwards



- 23mm size
- Equine pericardium
- 1/3 external coverage

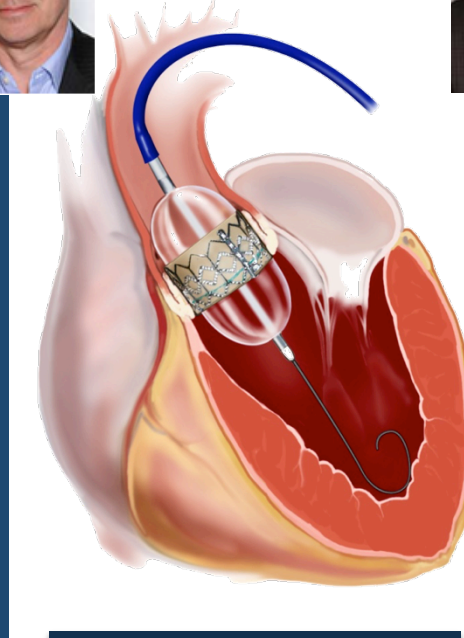
Edwards-SAPIEN



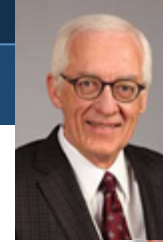
- 23 & 26mm
- Treated bovine pericardium
- 50% external coverage



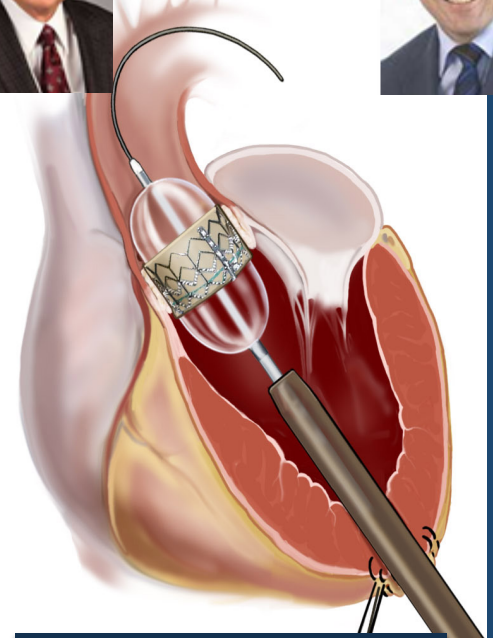
Transfemoral



Vancouver, Canada
J. Webb



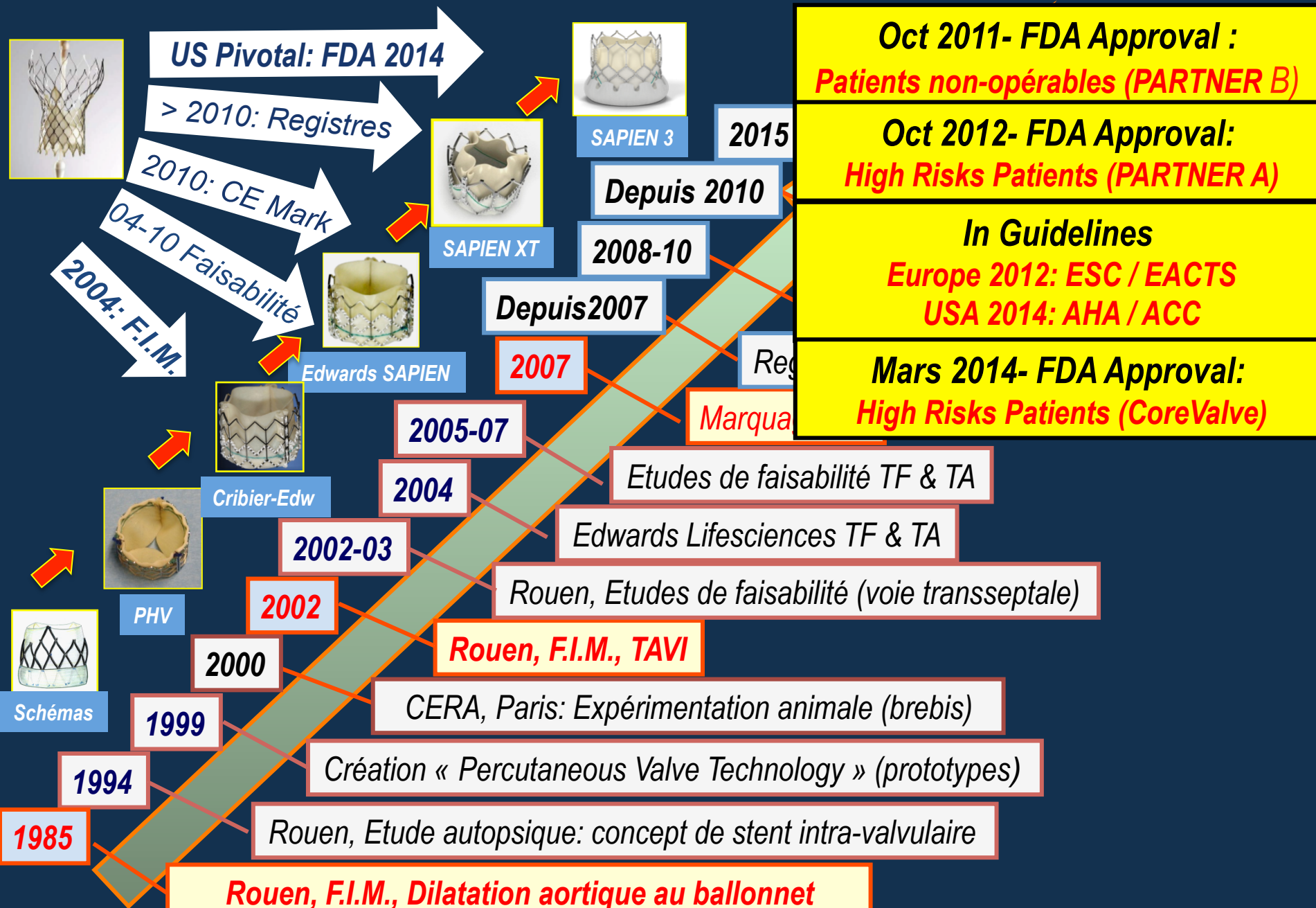
Transapical



Leipzig, Germany
M. Mack, F. Mohr

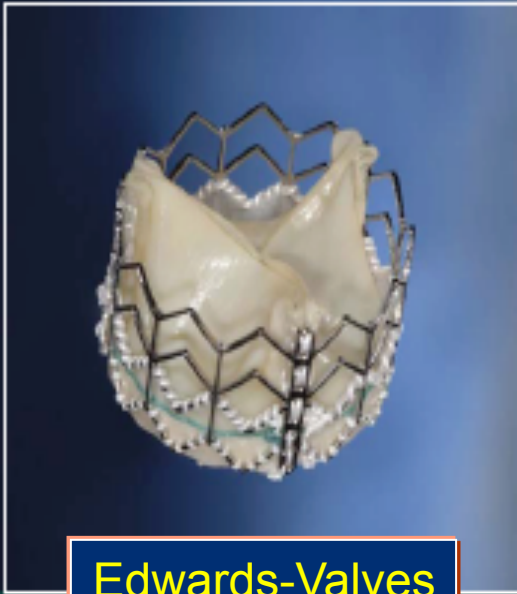


Le développement du TAVI: Une odyssée de 25 ans

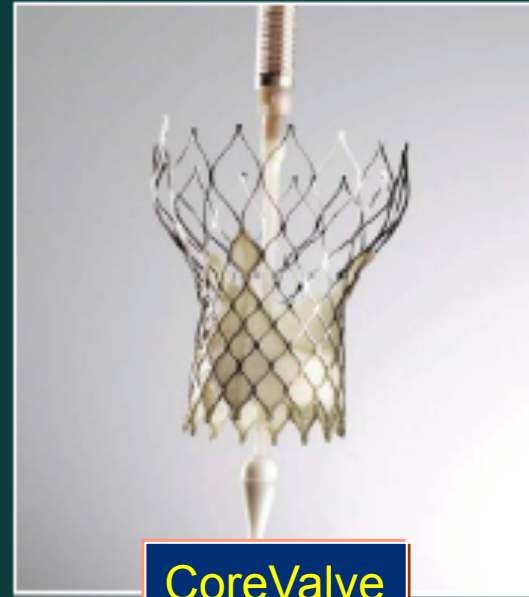


TAVI: où en sommes nous aujourd'hui ?

Une extraordinaire expansion dans le monde



Edwards-Valves



CoreValve

- > 300 000 TAVI en 13 ans
- > 700 centres en dehors des USA
- > 600 centres aux USA

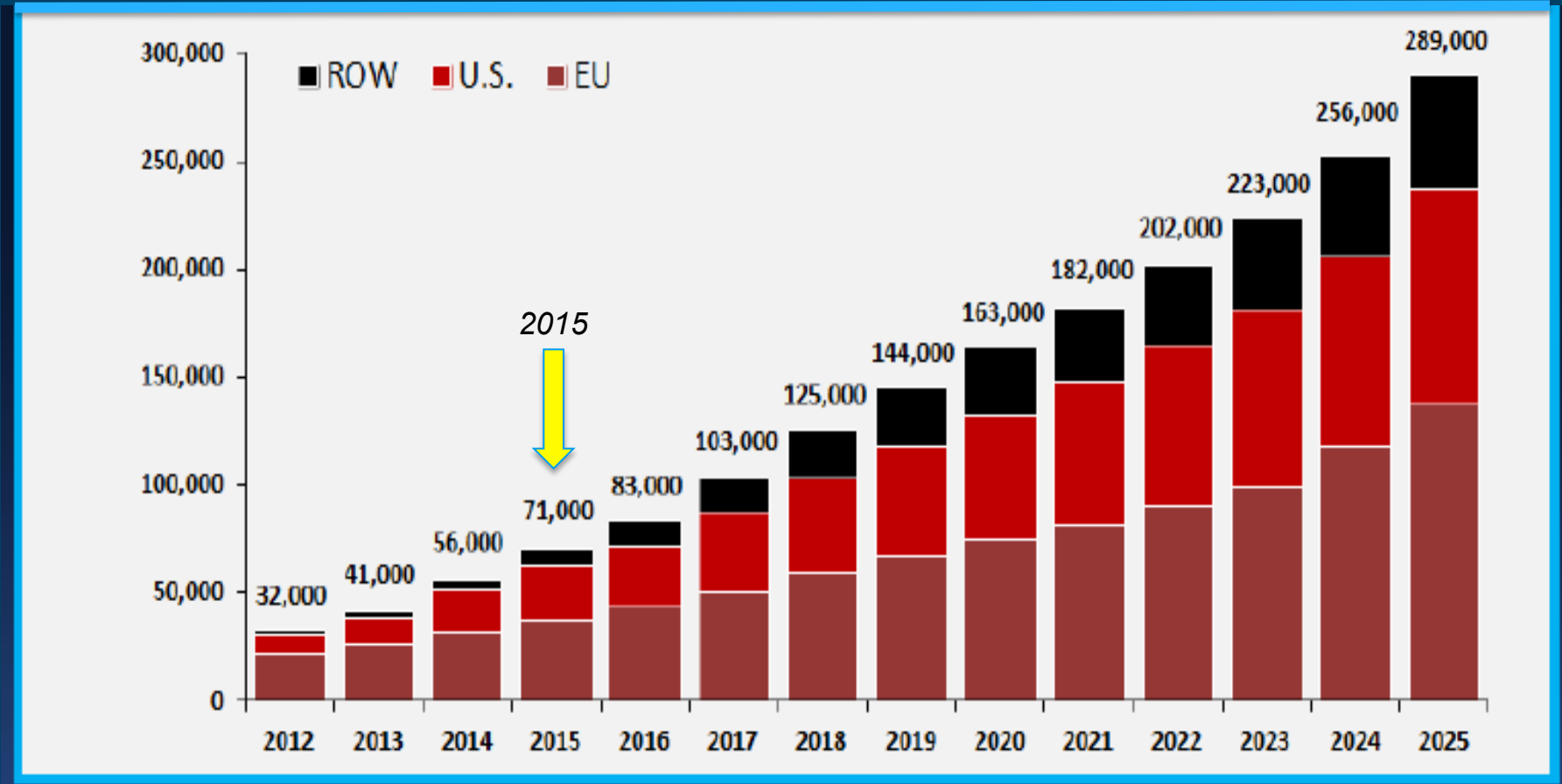
Le TAVI dans le monde en 2015: 65 pays concernés



France: 8000 TAVI / an (2015)
Allemagne: 12 000 TAVI / an

Rouen: 5 à 10 TAVI / semaine

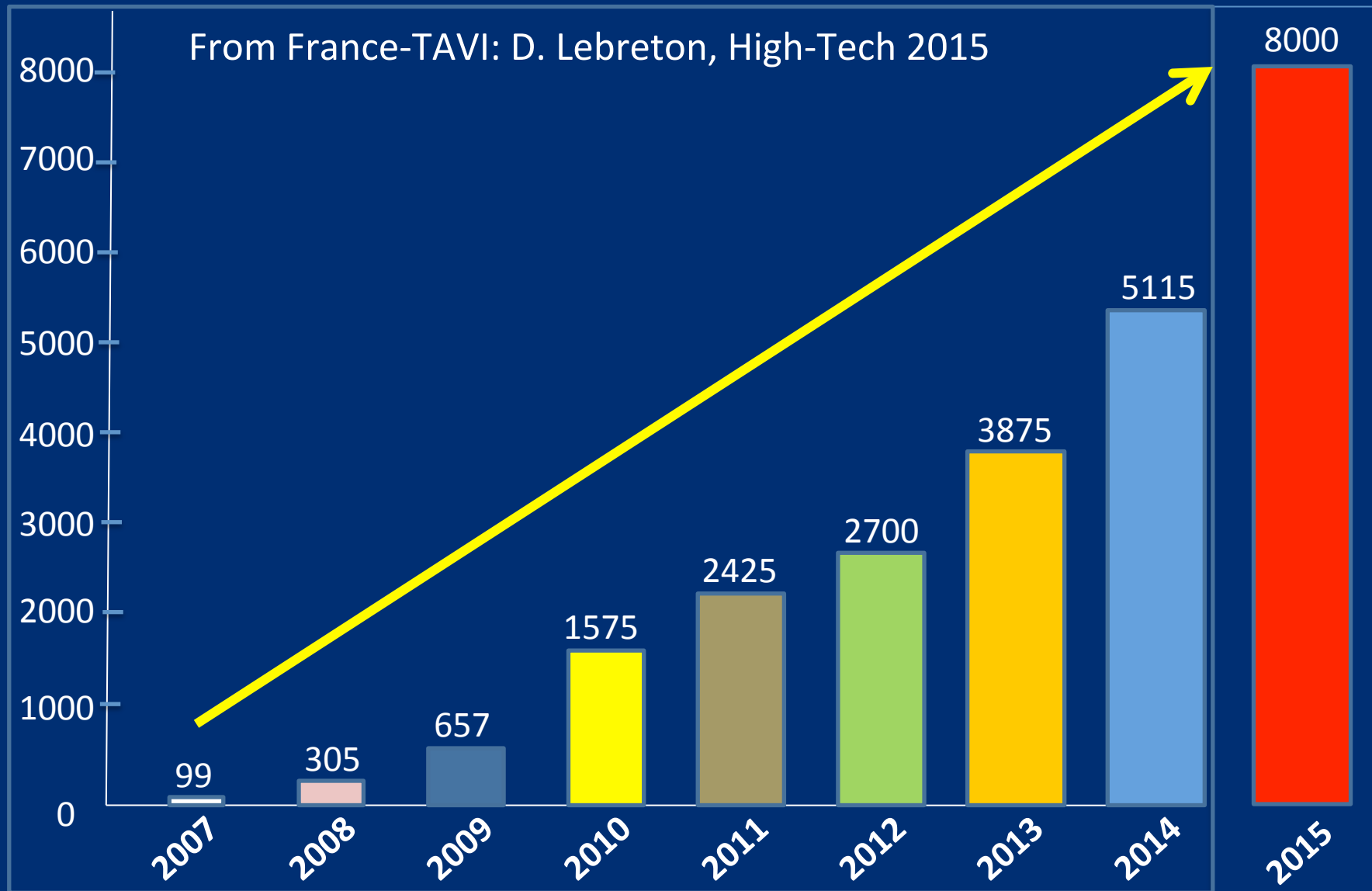
Une envolée spectaculaire des procédures



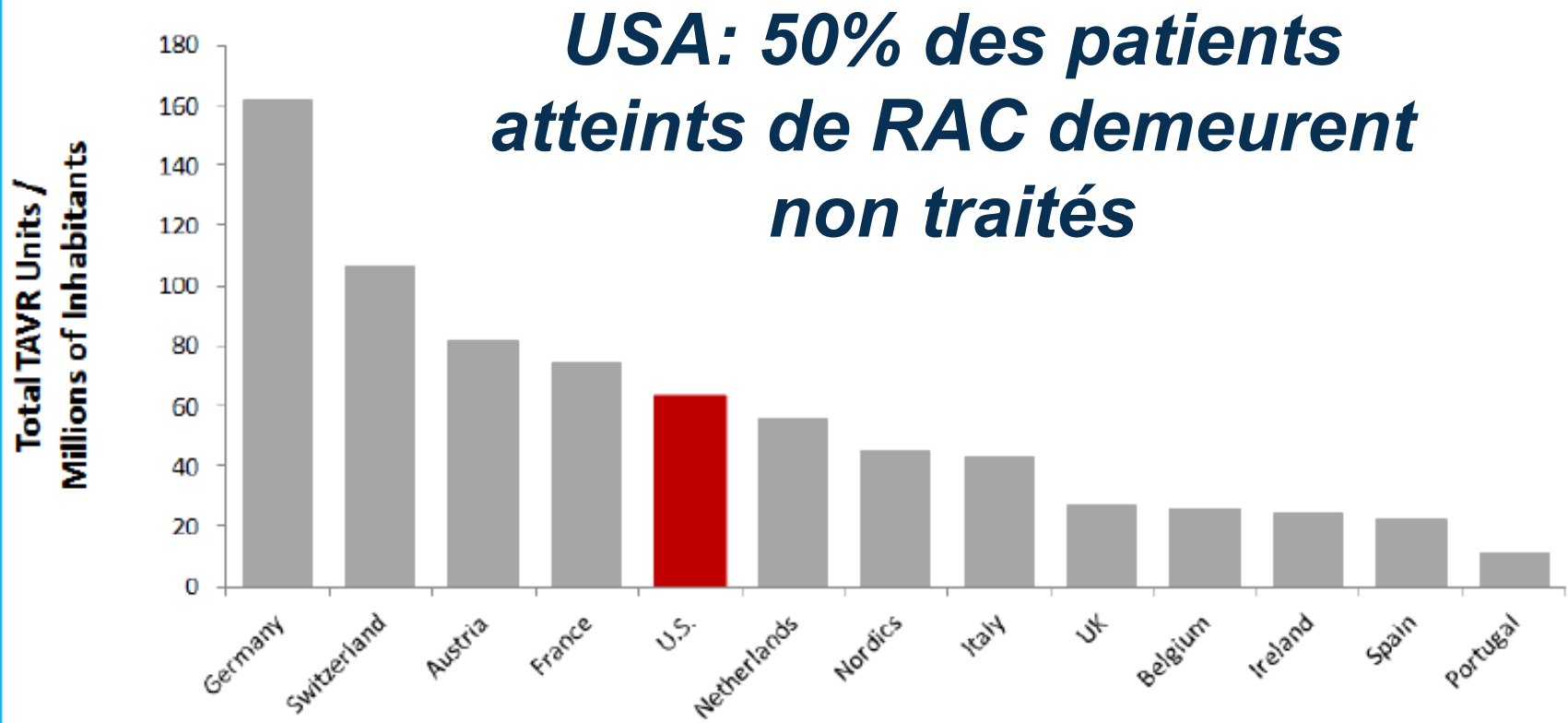
Source: Credit Suisse TAVI Comment 2015

Dans les 10 ans, une croissance X 4

La croissance du TAVI en France



2014: le TAVI en Europe et aux USA



SOURCE: Eurostat, U.S. Census Bureau, Industry estimates

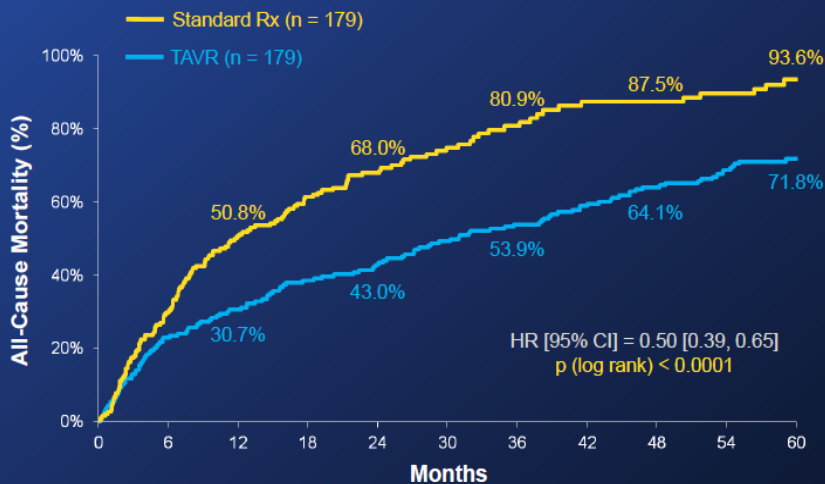
La sous-utilisation du TAVI dépend des politiques de santé et du remboursement

L'étape fondamentale PARTNER U.S. Randomized Pivotal Trial

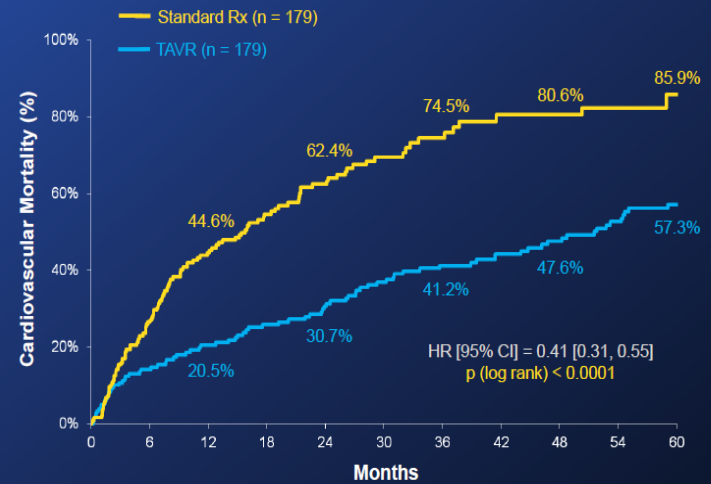
PARTNER 1B: *Non-opérables* TAVI vs Med Tt

Resultats maintenus à 5 ans

All-Cause Mortality (ITT) Crossover Patients Censored at Crossover



Cardiovascular Mortality (ITT) Crossover Patients Censored at Crossover



PARTNER U.S. Randomized Pivotal Trial

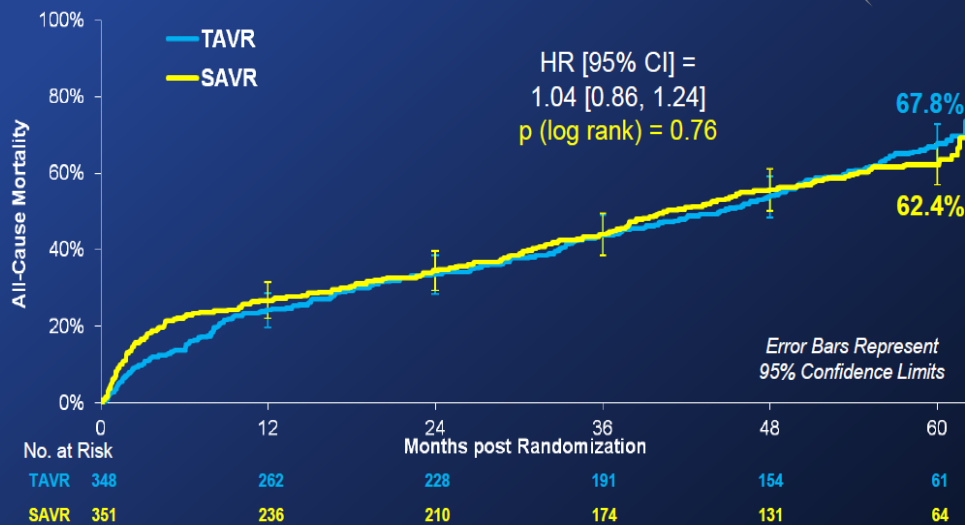
PARTNER 1A: *Haut-Risque* TAVI vs RVA

Résultats maintenus at 5 ans

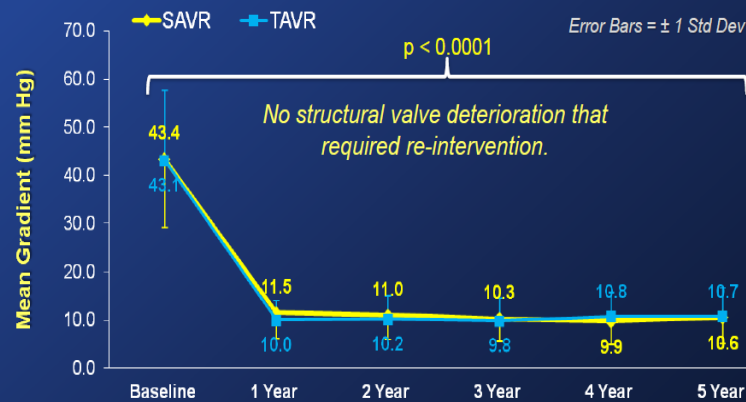
Pas d'alarme sur la durabilité

All-Cause Mortality (ITT)

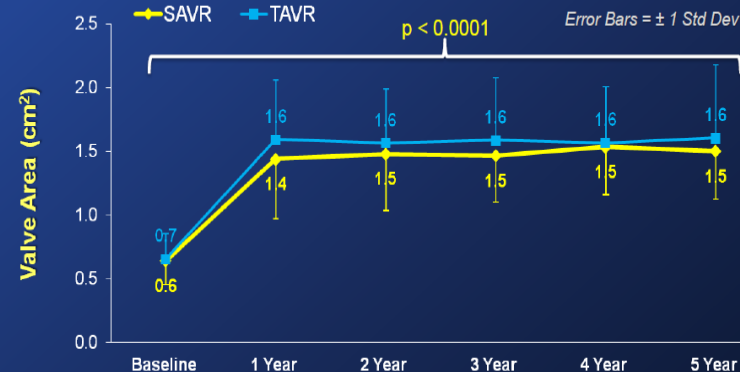
All Patients



Aortic Valve Mean Gradient



Aortic Valve Area

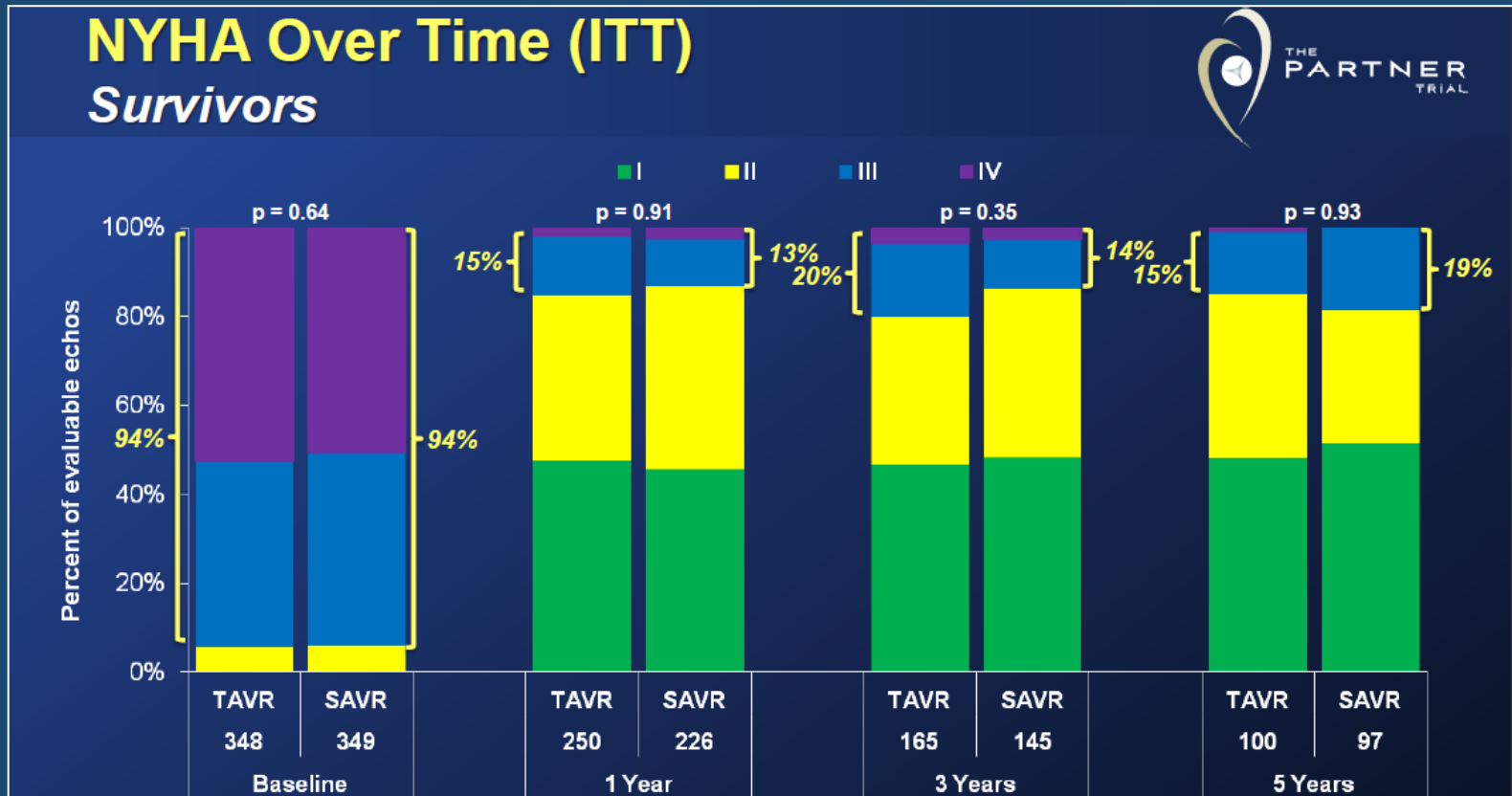


PARTNER U.S. Randomized Pivotal Trial

PARTNER 1A

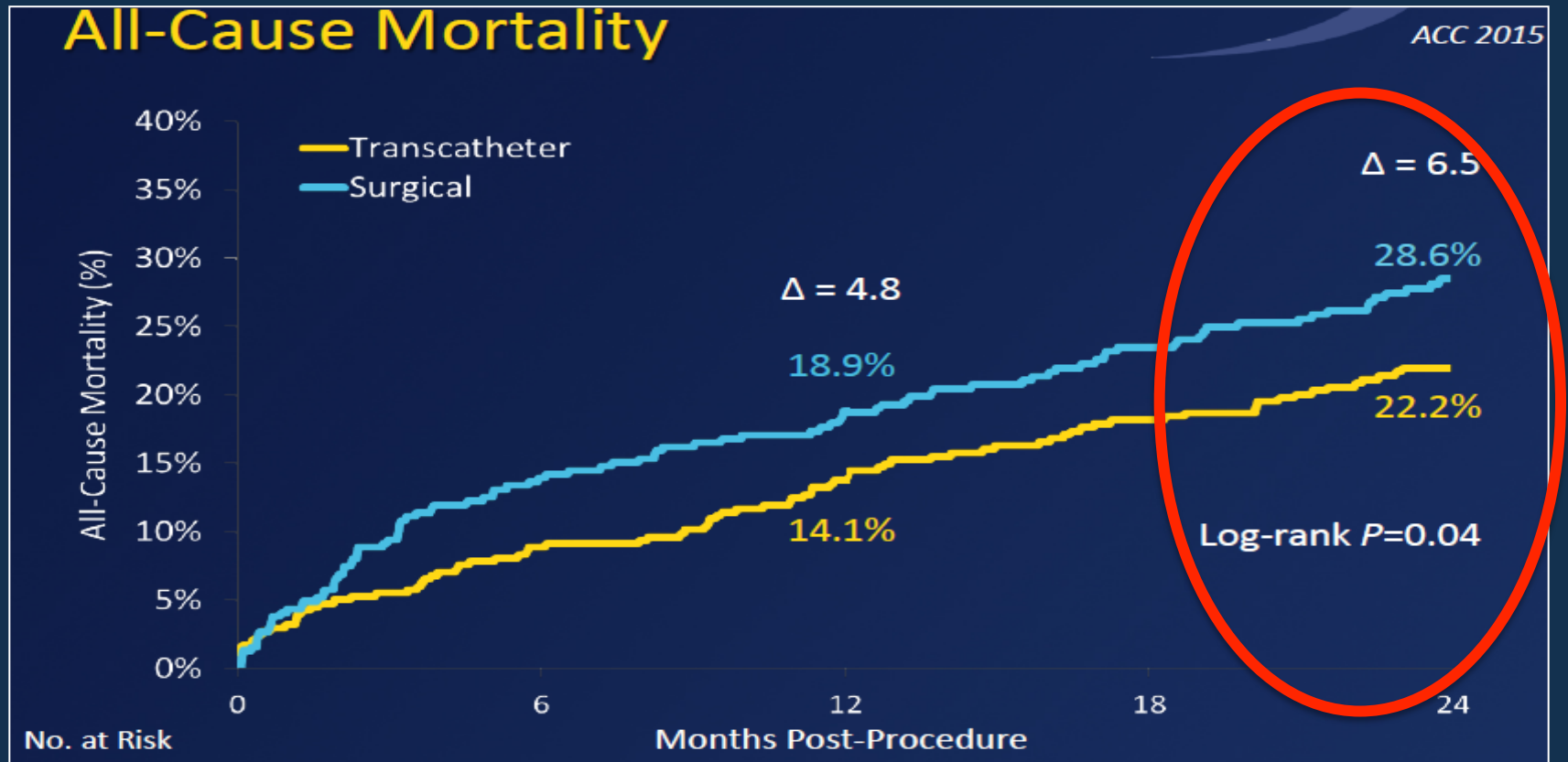
High-Risk group

TAVI vs RVA: amélioration fonctionnelle majeure maintenue à 5 ans



COREVALVE U.S. Pivotal Trial

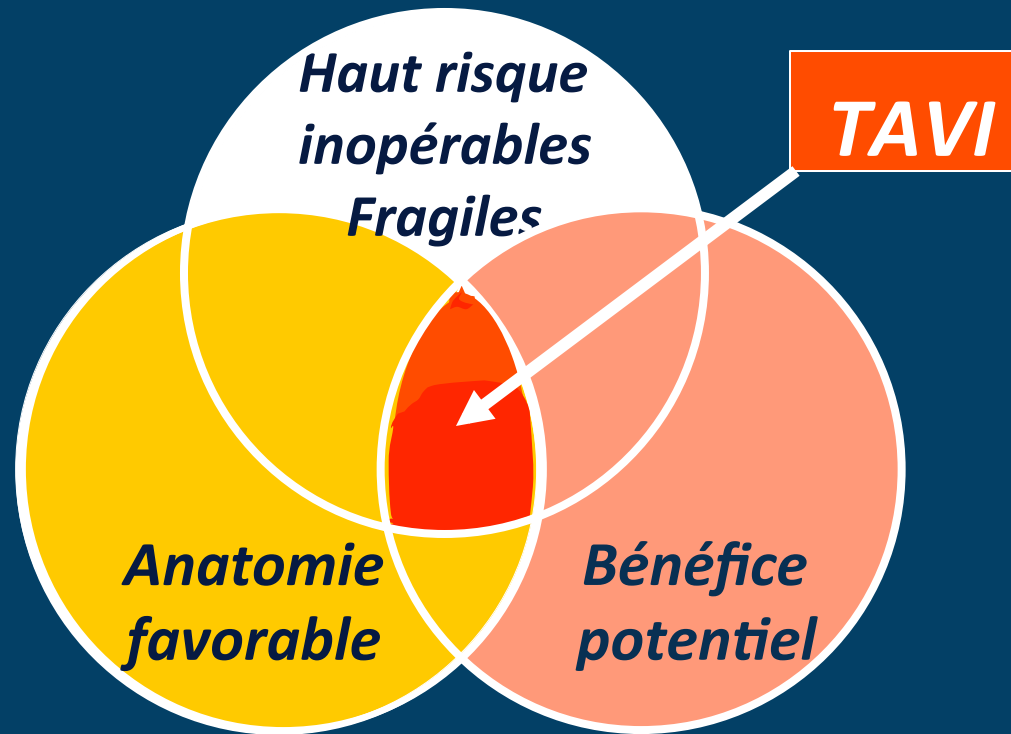
Patients à Haut-Risque: Mortalité à 2 ans



Michael, Reardon, ACC 2015

2015: Les indications actuelles figent le TAVI dans le passé

ESC Guidelines 2012 / US Experts Consensus 2012



Décision à confirmer
par une
« Heart Team »

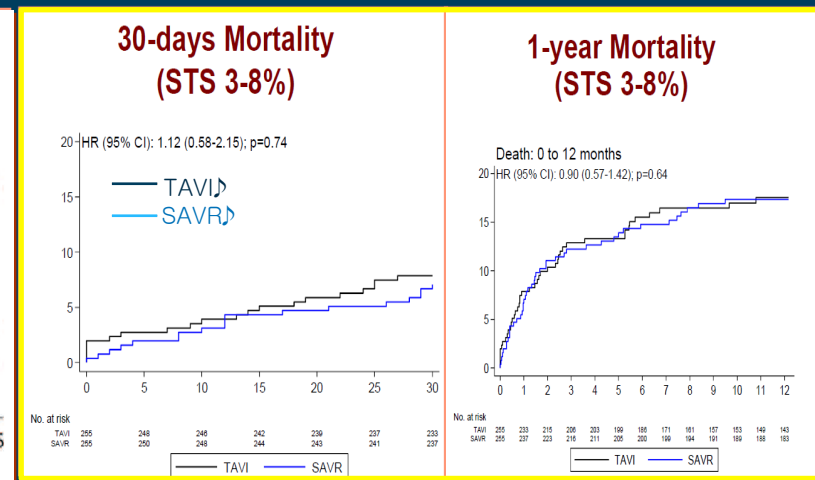
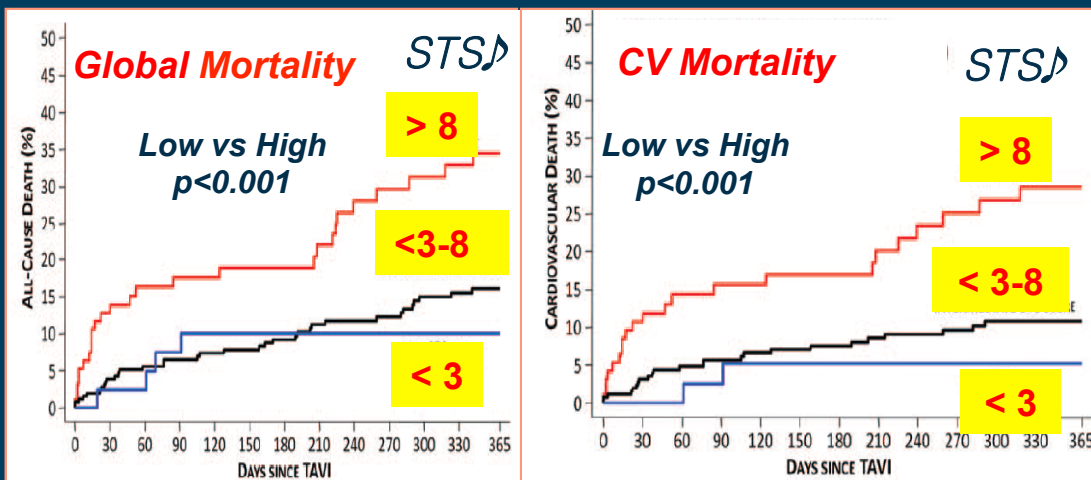
Chirurgie cardiaque
sur place

Les patients à
moindre risque
ne sont pas candidats
au TAVI

Tendance à traiter les patients à moindre risques dans tous les registres

286 Pts 2007-2011

784 Lower risk Pts
Propensity Score analysis
Etude OBSERVANT

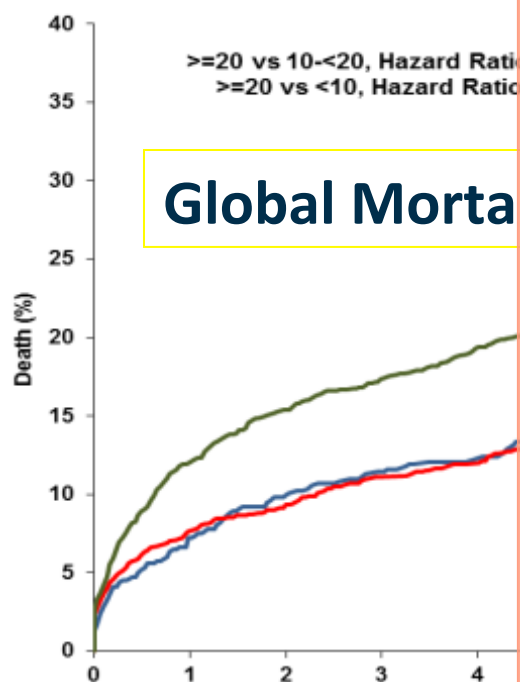


Wenaweser et al. EHJ 2013 \uparrow

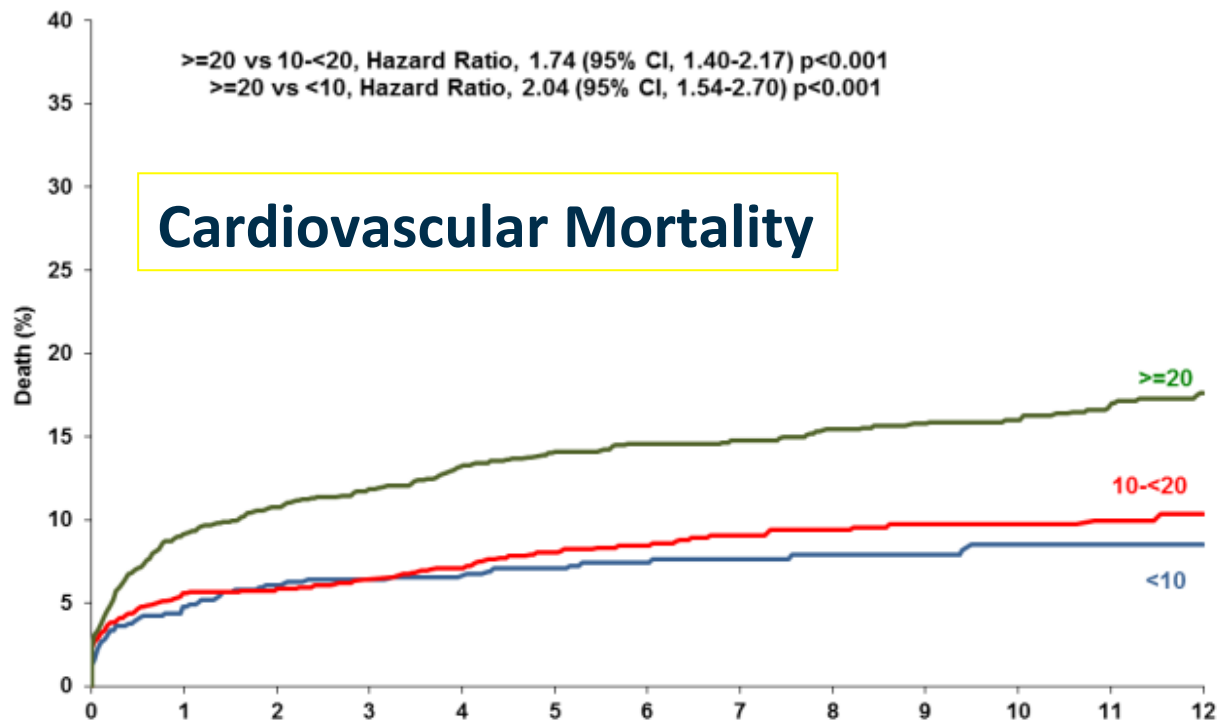
Piazza et al, JACC \uparrow
Cardiovasculat Int 2013 \uparrow

Les meilleurs résultats sont observés dans tous les registres chez les patients à moindre risque

France 2: Mortalité globale et CV en fonction du risque chirurgical



No. at risk	
<10	831
10-<20	1334
>=20	1750



No. at risk		Months	
<10	831	467	166
10-<20	1334	796	307
>=20	1750	992	431

Extension des indications

Patients à moindre risque: éléments requis

**Amélioration du matériel
et des stratégies:
TAVI plus simple
*Moins de complications***

**Valider scientifiquement
le TAVI
par rapport au RVA
chez les patients
à risque intermédiaire**

FAIT

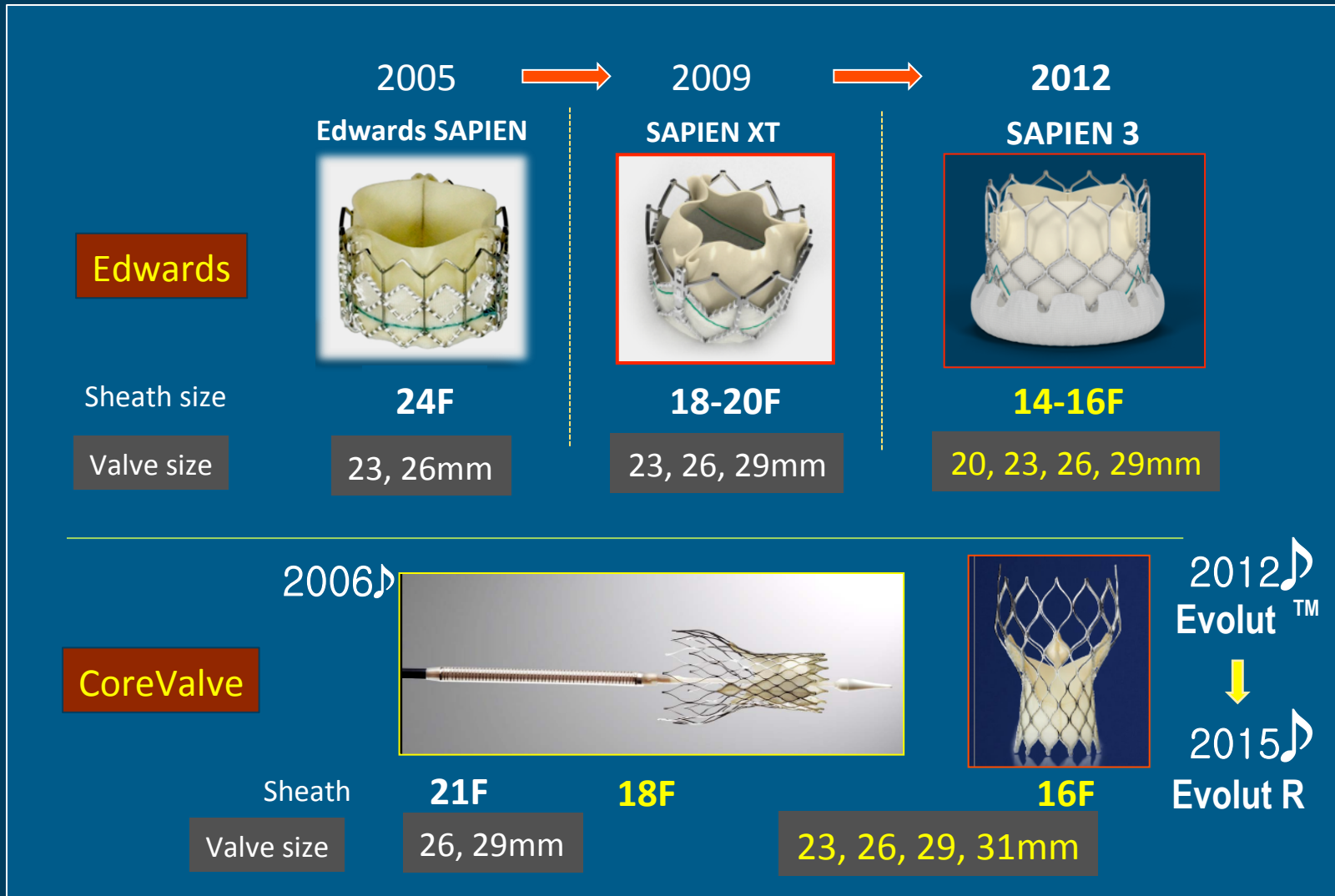
**Evaluer la durabilité des
valves
à plus long-terme**

**FAIT
PARTNER 2
(ACC 2016)**

En cours
Confirmée à 5 ans (PARTNER 1)

Les avancées technologiques ont changé le monde du TAVI

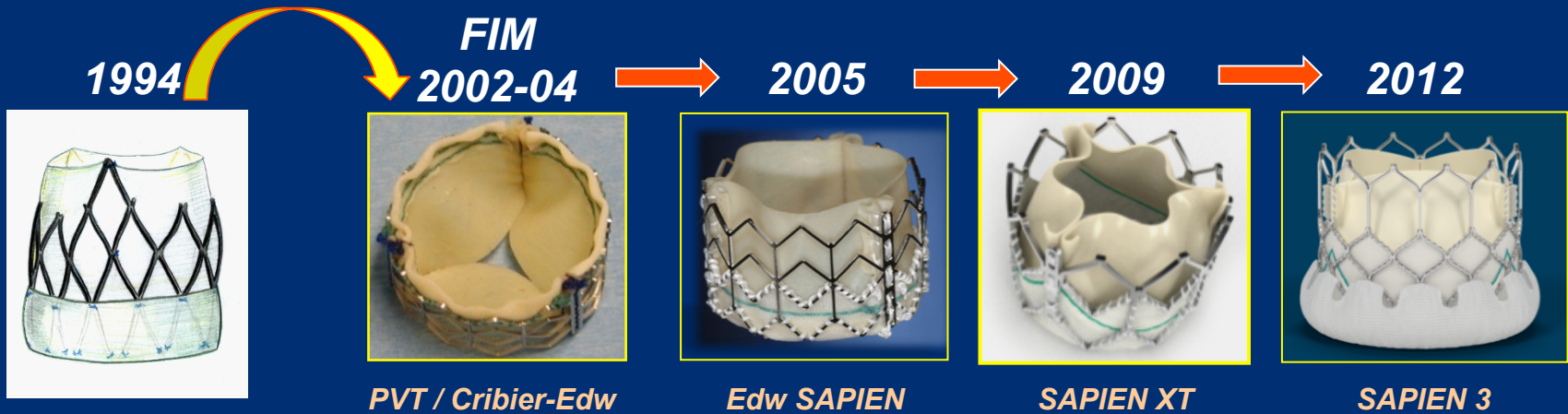
Amélioration des techniques, de la sécurité, et des résultats



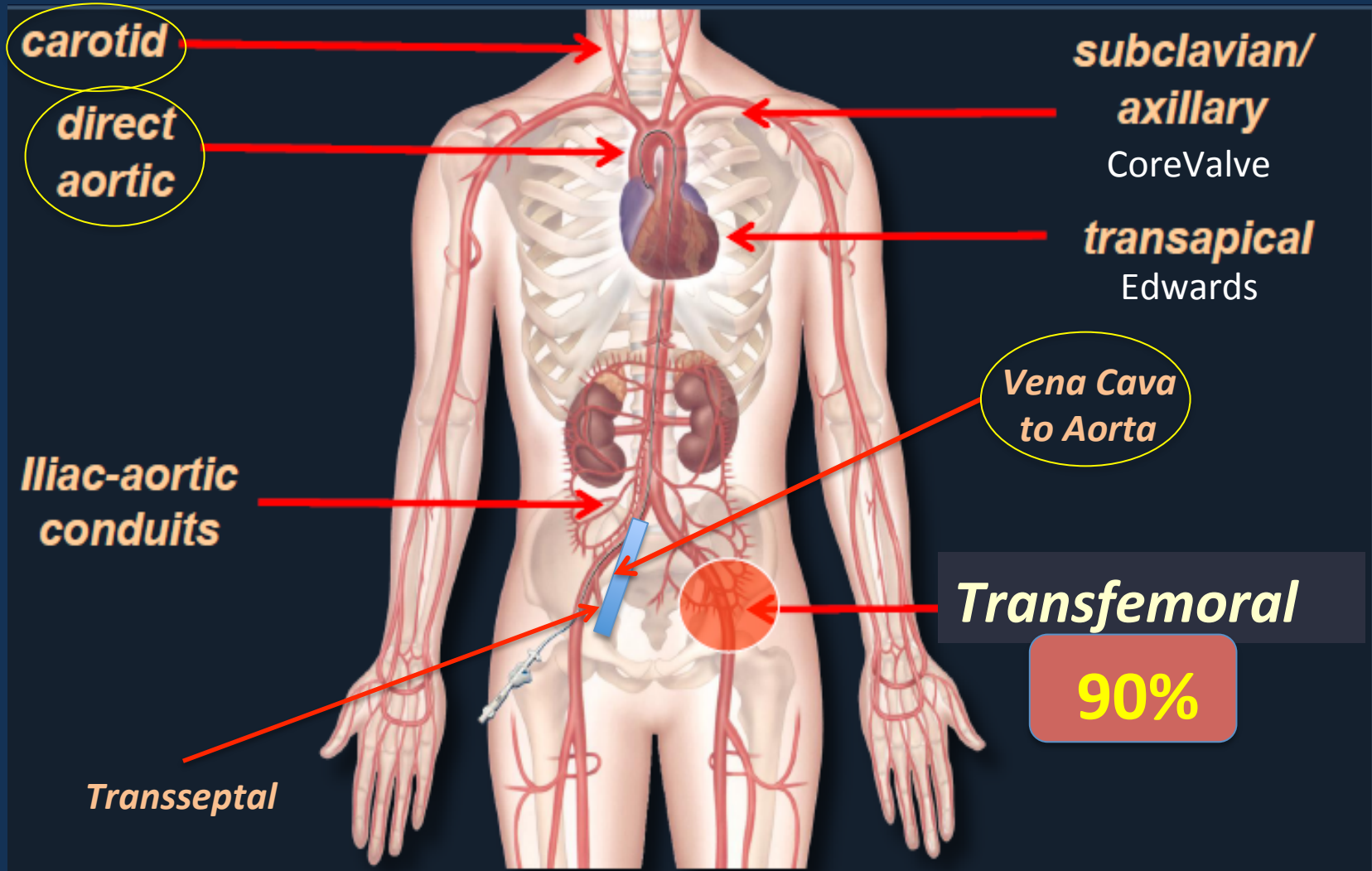
2002-2015: Du rêve à la réalité

L'irreversible Expansion du TAVI

Grace à une recherche translationnelle exemplaire



Les nouvelles voies d'abord du TAVI



The transfemoral approach has become the default strategy in most centers

Forte expansion de la stratégie « minimaliste » pour TF-TAVI, à Rouen depuis 2009

2 à 3 médecins, 2 infirmières, 1 aide-soignante

- Anesthésie locale
- Pas d'ETO
- Pas de sonde urinaire
- Accès percutané
- Preclosing (Prostar)
- Procedure: 40 min
- Sortie: Day 1 to 3 (64%)
- Retour à domicile



2015: TF = 92%

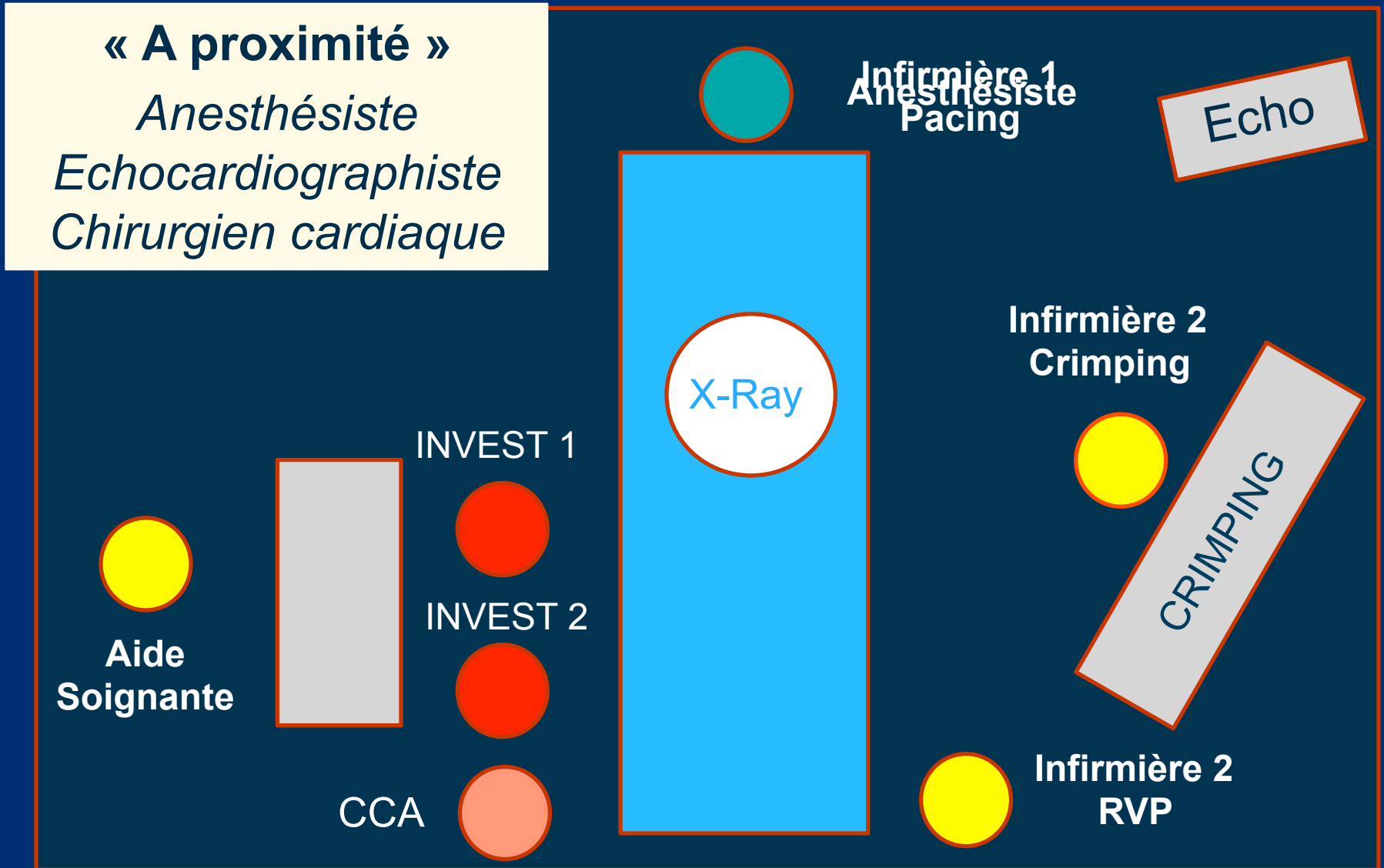
Conversion G.A.,
Chirurgie cardiaque,
Chirurgie vasculaire

< 1%

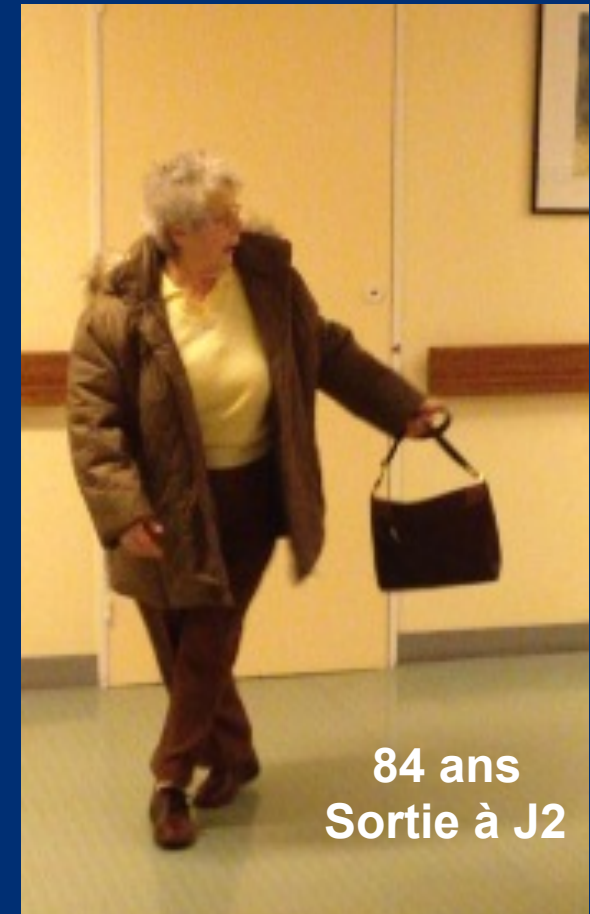
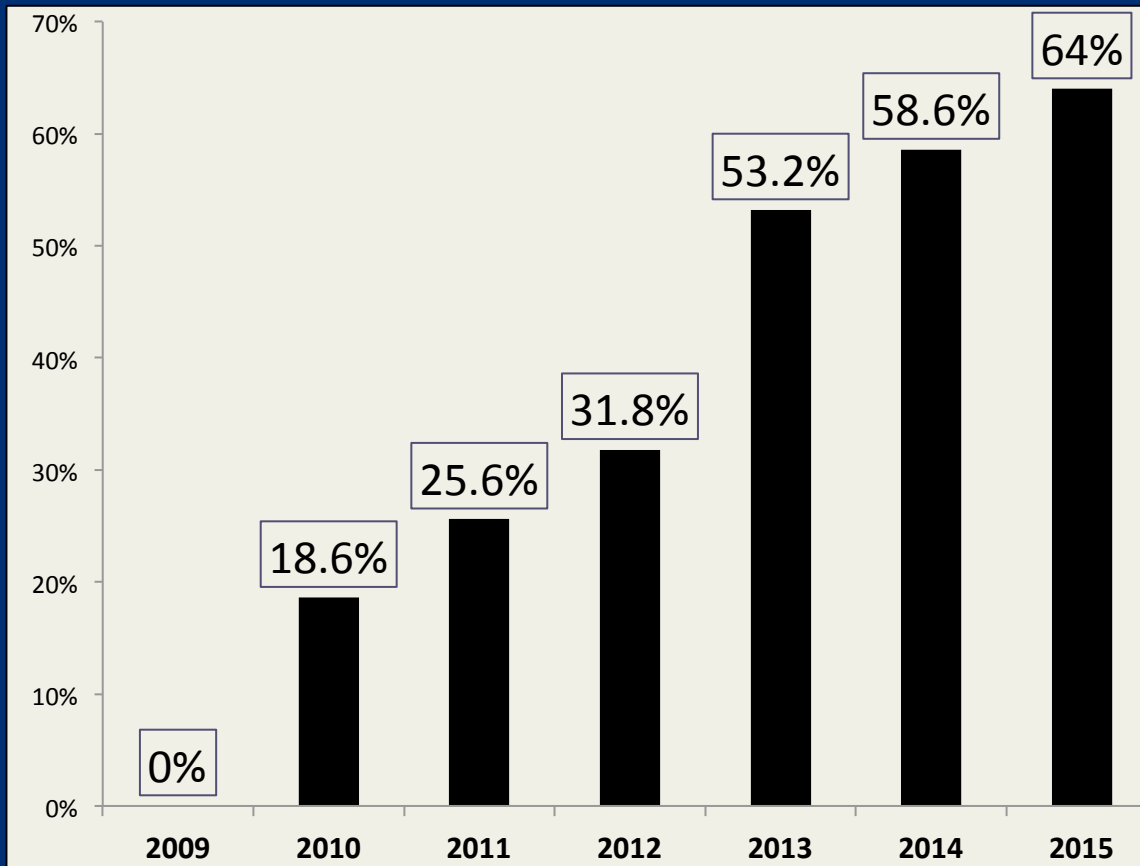
*Durand, Eltchaninoff
JACC Cardiovasc Interv 2012*

*Durand, Eltchaninoff
Am J Cardiol 2015*

TF-TAVI: stratégie minimaliste dans les différentes équipes



TF-TAVI et sortie précoce à Rouen (50% à J2, 64% à J3)



Forte expansion de l'approche minimaliste dans le monde

2009

Standard: Hybrid Room



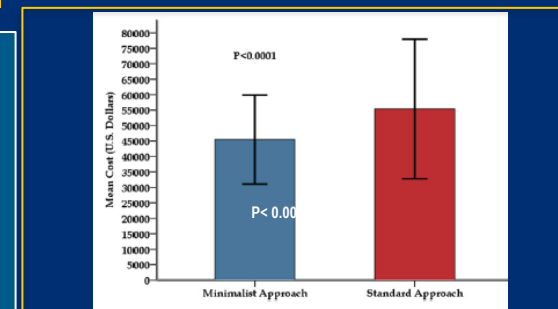
2014

Minimalist: Cath Lab



Emory Hospital, Atlanta, USA

- Procédure simplifiée
- Résultats identiques
- Excellente évolution clinique à moyen et long terme
- Diminution des ressources, du séjour hospitalier et du coût



Comparative cost: minimalist vs standard

Babaliaros et al, JACC Interv 2014

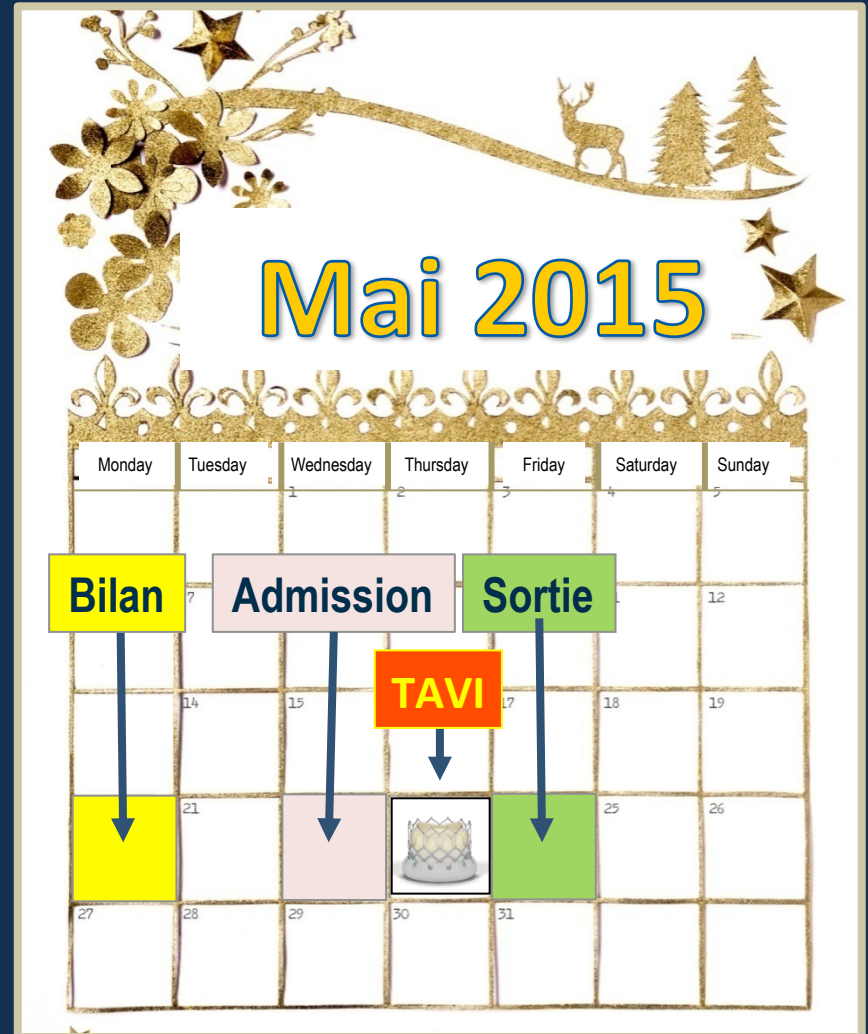
Economie: US\$ 15 000

En 2015, la “stratégie minimaliste” repousse les limites du TAVI

101 ans
Sapien 3
05/ 2015



Anesthésie locale
Pas de complication
Retour au domicile à J1



En 2015, la “stratégie minimaliste” repousse les limites du TAVI



97y/o, 1 day post-TAVI

From J. Webb, Vancouver, in « the Vancouver Sun »

Une sélection rigoureuse des patients reste essentielle pour le succès de la procédure

Importance de l'imagerie

▪ **Valve aortique:** anatomie, calcification, thrombus, dimensions anneau, taille prothèse

TTE/TEE , CT

▪ **Aorte:** anatomie, angulation, athérome

CT, ANGIO

▪ **Ventricule gauche:** hypertrophie, dimensions, contractilité

TTE/TEE , ANGIO

▪ **Coronaires:** hauteur d'implantation, angioplastie pré-TAVI?

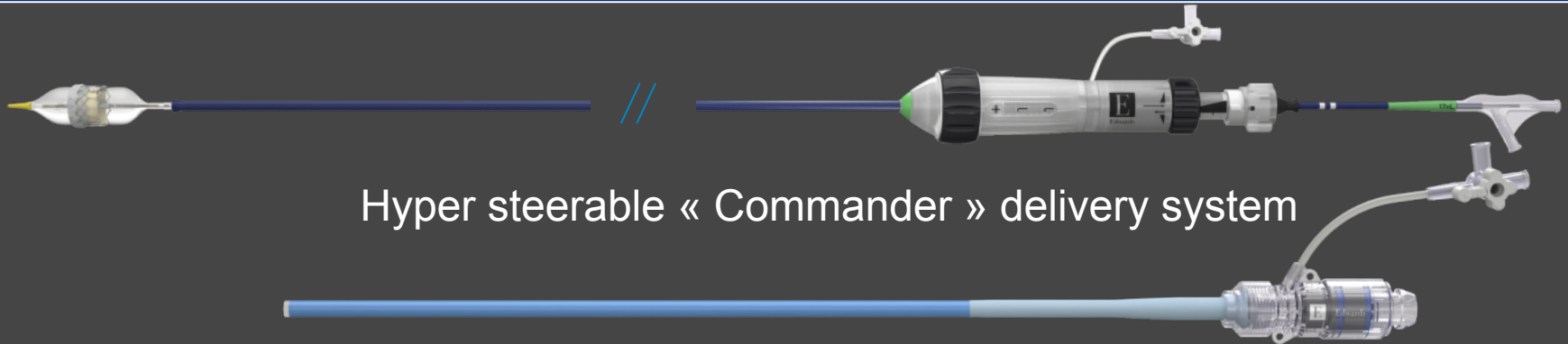
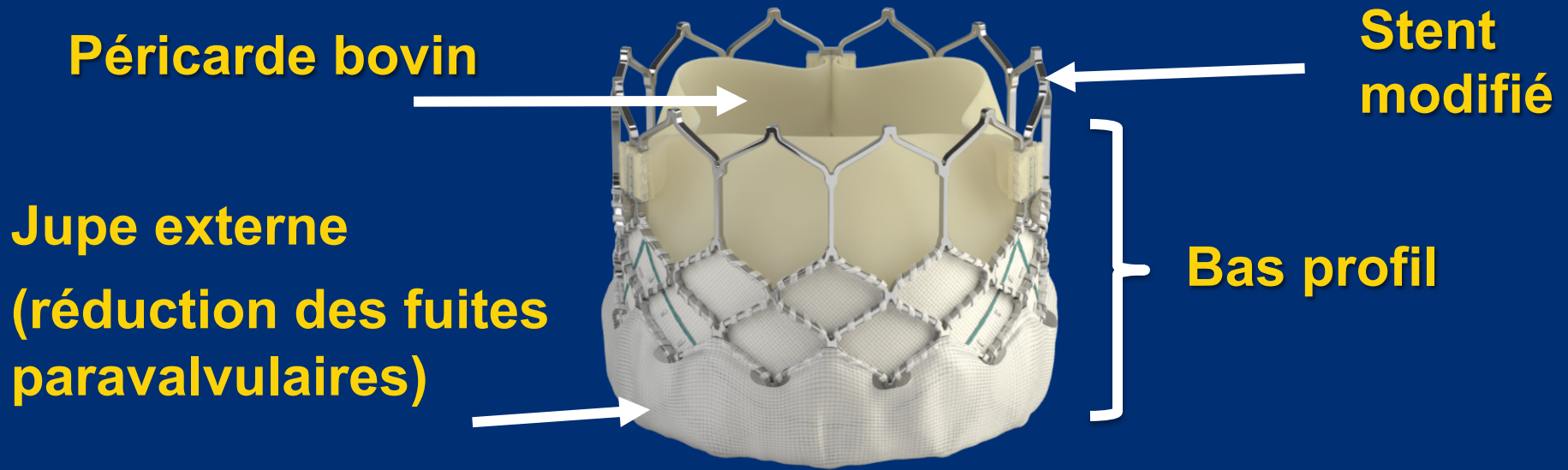
ANGIO

▪ **Accès vasculaire:** anatomie, tortuosités, diamètre minimal, calcifications

CT, ANGIO

Edwards: dernière avancée technologique

Valve SAPIEN 3 (20, 23, 26, 29mm)

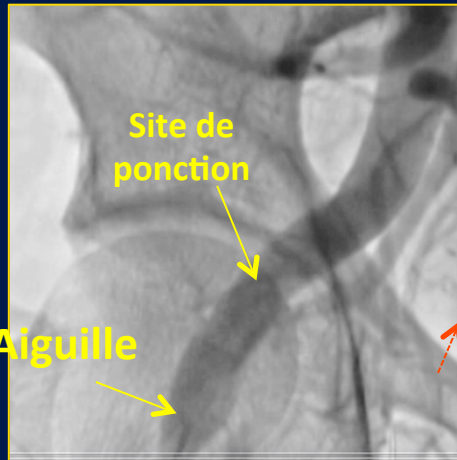


14F (20 to 26mm) and 16F (29mm) eSheath compatible (Artère: Ø 5.5 to 6 mm)

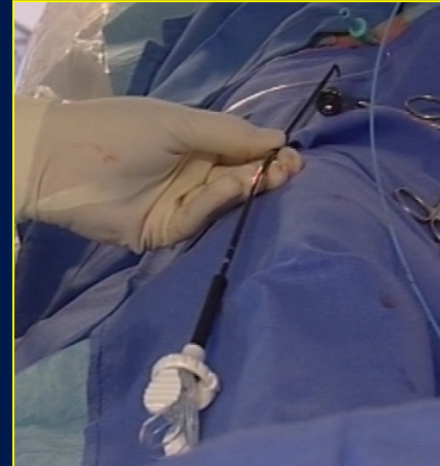
2015: Les étapes de la procédure



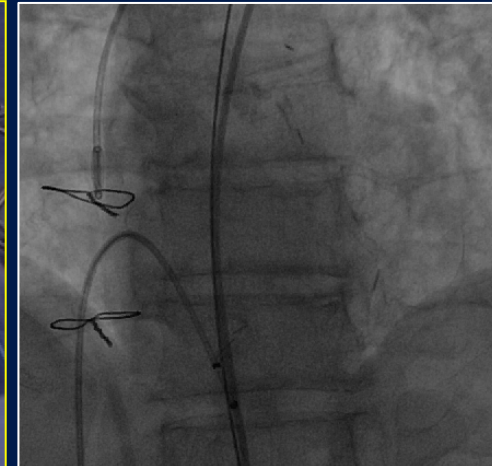
Abord controlatéral



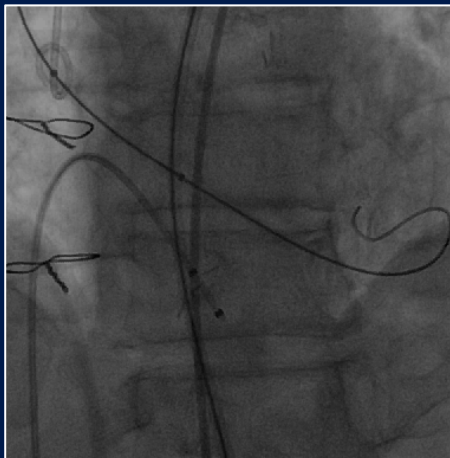
Ponction fémorale



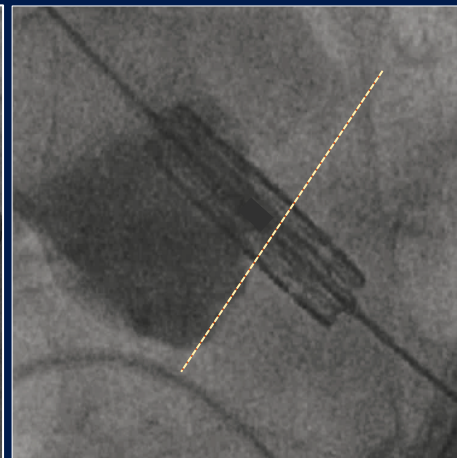
Système de fermeture artérielle (Prostar)



Selection de la meilleure incidence



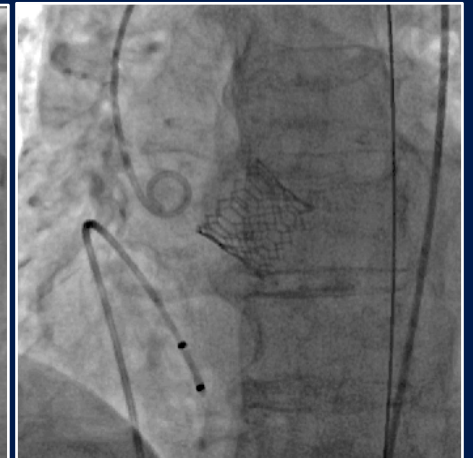
Predilatation (facultative)



Positionnement de la prothèse



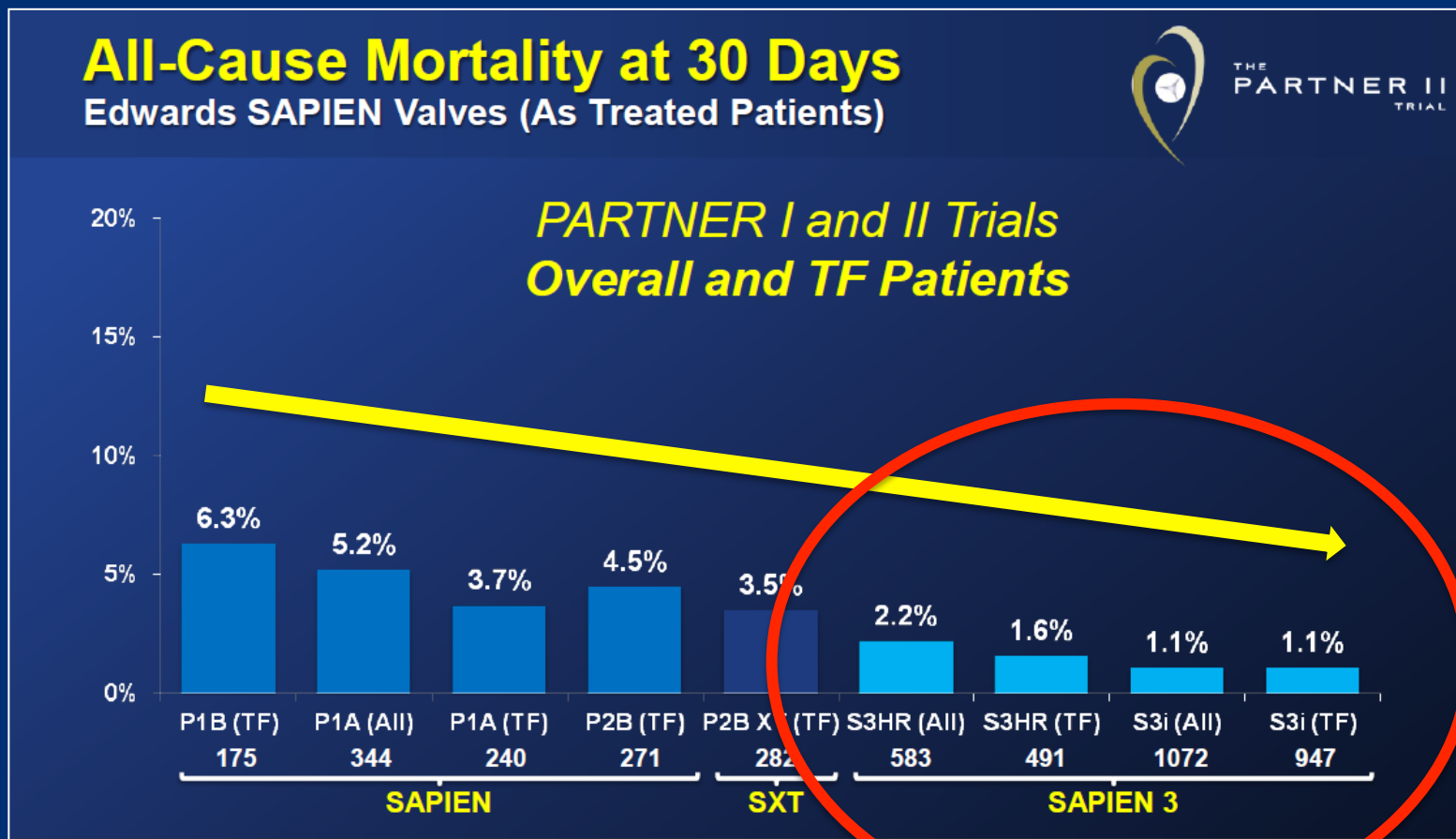
Largage de la prothèse



Résultat angiographique

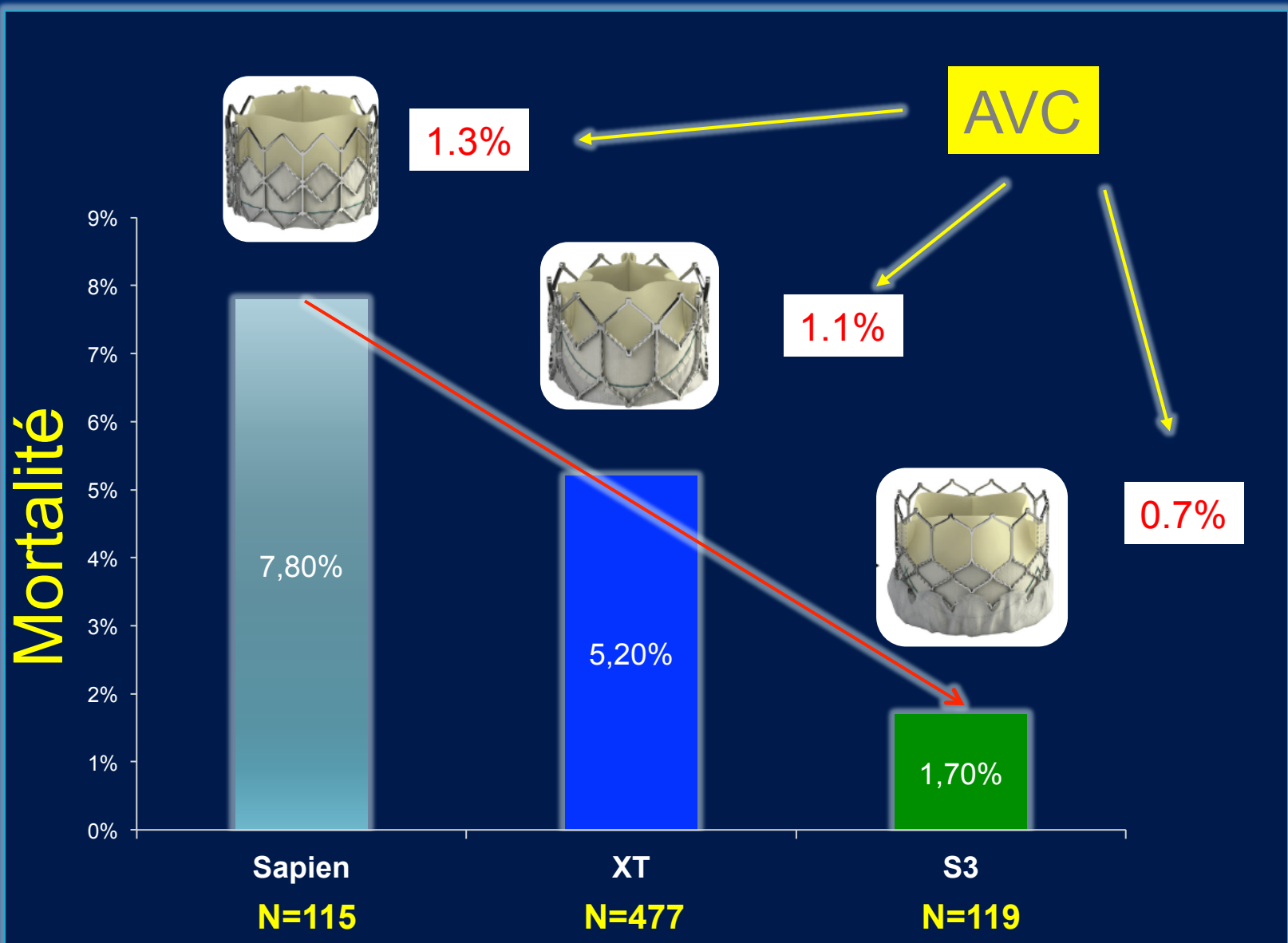
Amélioration constante des résultats

Mortalité chez les Pts à haut-risque
ou à risque intermédiaire



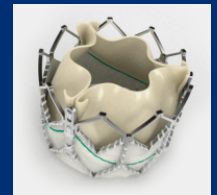
Susheel Kodali, MD On behalf of The PARTNER Trial Investigators. Outcomes at 30 Days with the Sapien 3 TAVR System ACC 2015

Mortalité et AVC à 30 jours à Rouen



The PARTNER 2A Trial (SAPIEN XT)

Intermediate risk patients (ACC Mars 2016)



Symptomatic Severe Aortic Stenosis

**ASSESSMENT by Heart Valve Team
Operable (STS \geq 4%)**

**Randomized Patients
n = 2032**

Yes

**ASSESSMENT:
Transfemoral Access**

No

Transfemoral (TF)

Transapical (TA) / TransAortic (TAo)

1:1 Randomization (n = 1550)

1:1 Randomization (n = 482)

**TF TAVR
(n = 775)**

vs.

**Surgical AVR
(n = 775)**

**TA/TAo TAVR
(n = 236)**

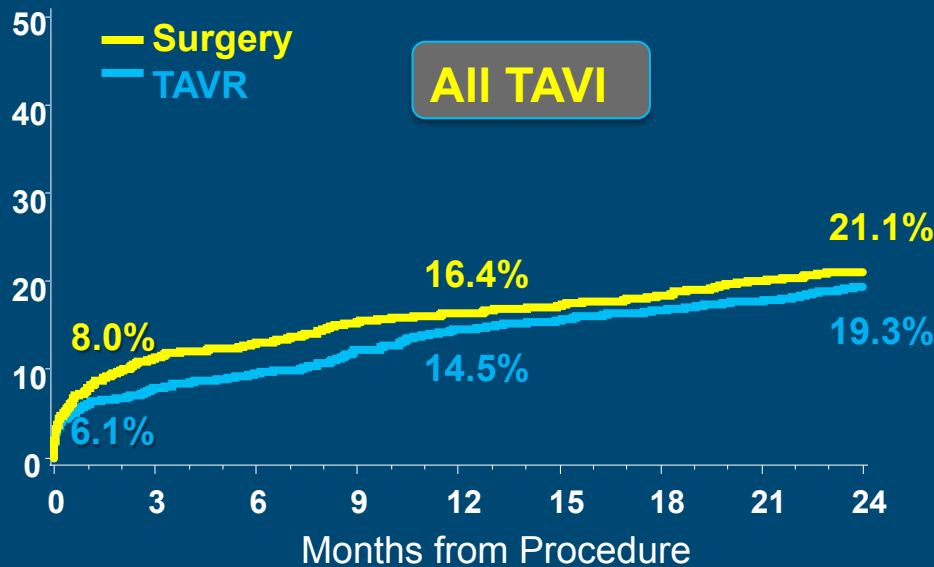
vs.

**Surgical AVR
(n = 246)**

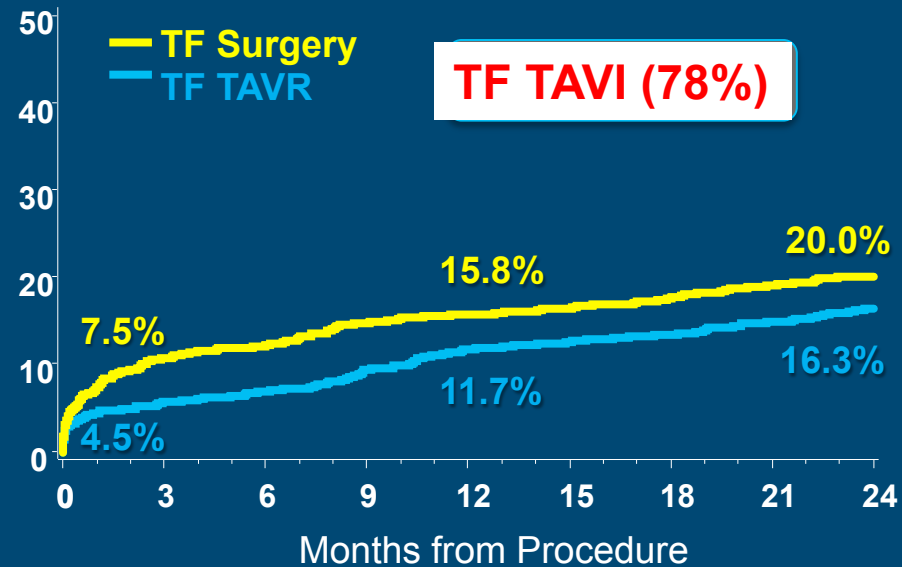
Primary Endpoint: All-Cause Mortality or Disabling Stroke at Two Years

PARTNER 2A: Primary Endpoint at 2 years All-Cause Mortality or Disabling Stroke

2032 pts randomisés TAVI vs RVA



Primary Non-Inferiority Endpoint Met

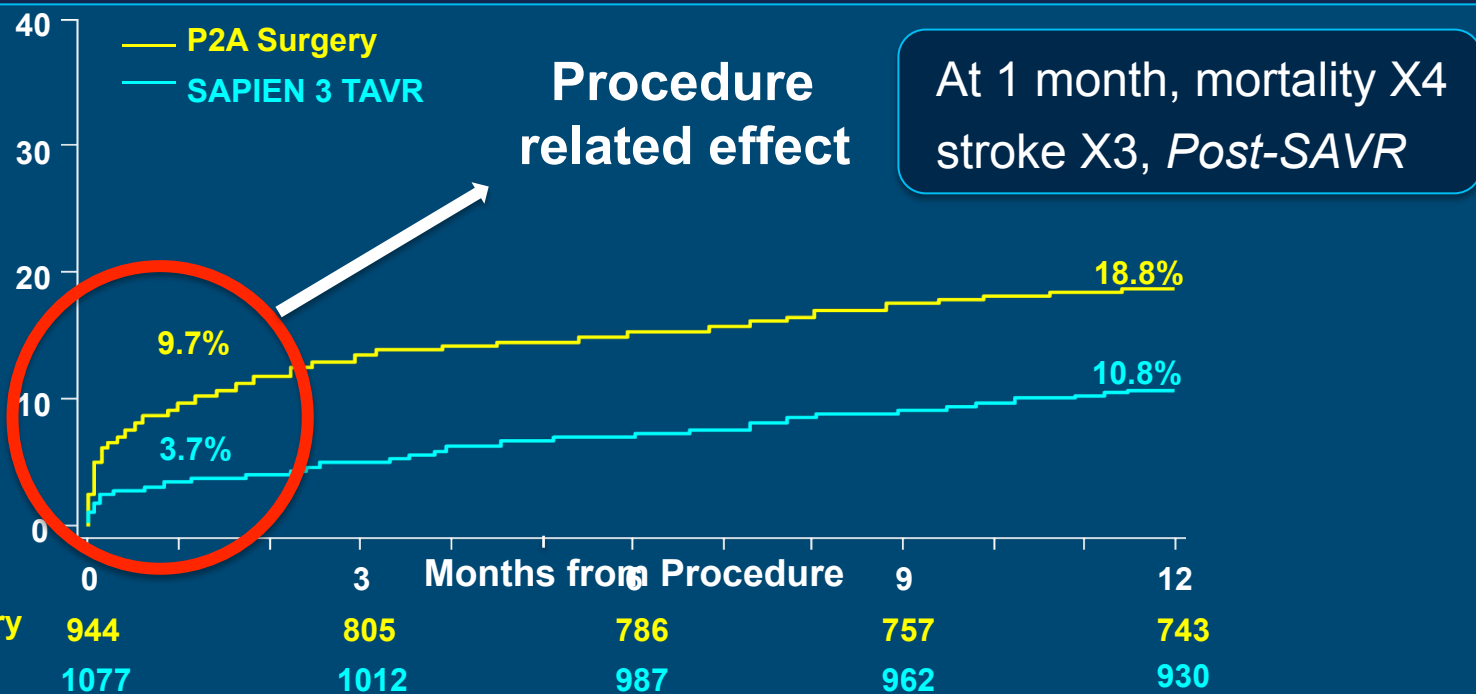


Superiority of TF-TAVR vs Surgery
ITT: $p = 0.05$, AT: $p = 0.04$.

The PARTNER 2 S3i Trial

A propensity score comparison of SAPIEN 3 vs SAVR (from PARTNER 2A trial)

2021 pts: TAVI S3=1077, SAVR=944



Primary Endpoint – Superiority of TAVR achieved ($p < 0.001$)
Death, Stroke, or AR \geq Mod at 1 Year

Comment imaginer le futur du TAVI ?

GUIDELINES
EU 2012
US 2014

NEW GUIDELINES

NEW GUIDELINES

High Risk
Inoperable
Frail

Intermediate

Low Risk > 65y

Default strategy
for all comers ?

SAVR in
-Younger patients (< 65y ?)
-Calcific bicuspid
-Massively calcific AS

2015

2016

2020

PARTNER 2

PARTNER 3

Other randomized
CoreValve

ISSUES
-THV durability ?
-PPM, Strokes (EPD?)
-Reaccess Cor Arteries
-Post-TAVI Med Strategy

Minimalist TF-TAVI
expanding

- **Concept of Heart Team and Scoring revisited**
- AGE = major factor
- Well informed patient / relatives at the « heart » of the heart team decision (TAVI or SAVR)

Benchmark
New TAVI systems =
Results comparable
to SAVR at ≥ 10 years

Le TAVI est reconnu comme une importante avancée médicale (breakthrough technology)

- Une technologie de rupture, largement applicable
- Une solution optimale face à un besoin clinique majeur
- Un bénéfice confirmé par des études randomisées
- Un impact durable sur les pratiques médicales

Le TAVI a permis de sauver des milliers de patients tout en améliorant notablement leur qualité de vie

Dans les dix ans, le TAVI devrait devenir la solution thérapeutique dominante pour la majorité des patients atteints de rétrécissement aortique calcifié

Expansion et avenir du TAVI

2015 Le TAVI est indiqué chez les pts qui ne sont pas des candidats idéaux au RVA



2025 Le RVA est indiqué chez les pts qui ne sont pas des candidats idéaux au TAVI

Rouen: Une équipe soudée et enthousiaste

2012



Transcatheter

Aortic

Valve

Implantation

Merci

13 YEARS!

1999: Création d'une Start-Up «*Percutaneous Valve Technologies, NJ, USA* »



Stan Rowe

Alain Cribier

Stan Rabinovich

Martin Leon



Aran R&D, Caesarea, Israel

La première implantation: une inoubliable et intense expérience

C. Tron



H. Eltchaninoff



Inquiétude des chirurgiens cardiaques

Quelle solution contre le cardiologue interventionnel?

Percutaneous Heart Valve



Tricuspid bioprosthesis

PIIV

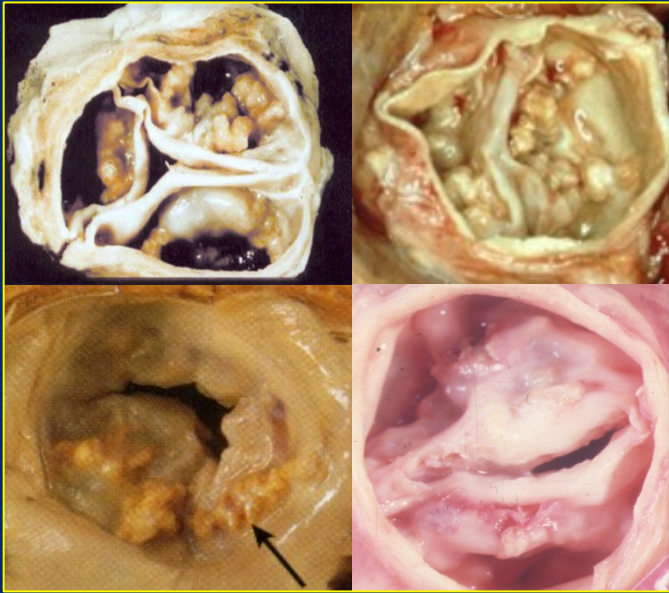
- Highly resistant stent
- Equine pericardium
- Optimal hemodynamic
- > 5 years in bench testing



Cardiac Surgery meeting, Italy, 2004

Le concept de valve artificielle implantable par cathétérisme pour le traitement du RAC

Un véritable défi



RISQUES POTENTIELS MULTIPLES

- Difficultés techniques innombrables
- Obstruction des coronaires
- Dysfonction de la valve mitrale
- Embolie cérébrale calcaire
- Inétanchéité valvulaire
- Embolie de la prothèse

Leipzig: 1^{er} cas par voie Transapicale (2004)

Le diable entre en salle d'op!

