



# **Le développement des Valves Cardiaques Aortiques Percutanées**

***Alain Cribier***

***Service de Cardiologie, CHU de Rouen***

***INSERM U 1096***



# Statement of Financial Interest

## Déclaration d'intérêt

- Consultant pour Edwards Lifesciences



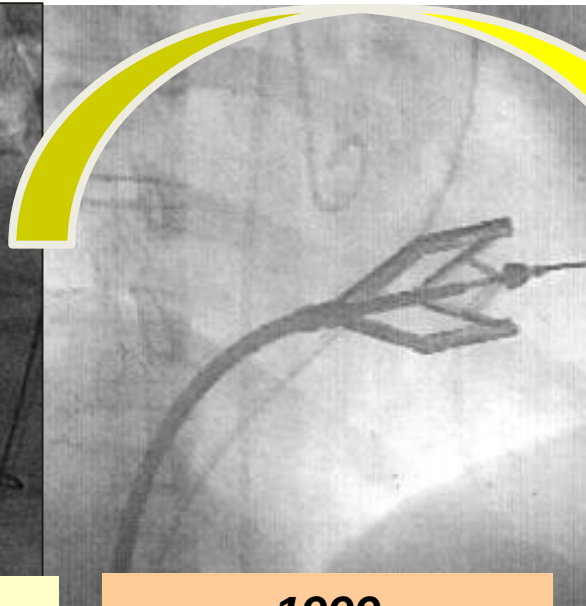


## Innovations rouennaises dans le domaine des maladies valvulaires



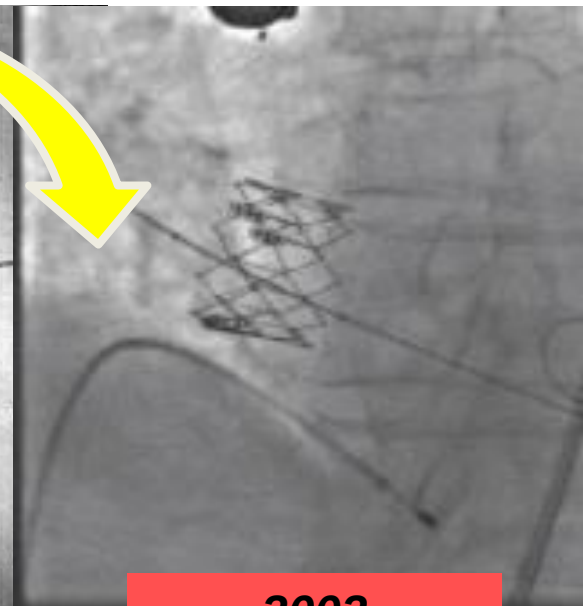
**1985**  
***Dilatation Valvulaire  
Aortique par Ballonnet***

**Rétrécissement aortique**



**1999**  
***Commissurotome  
Mitral***

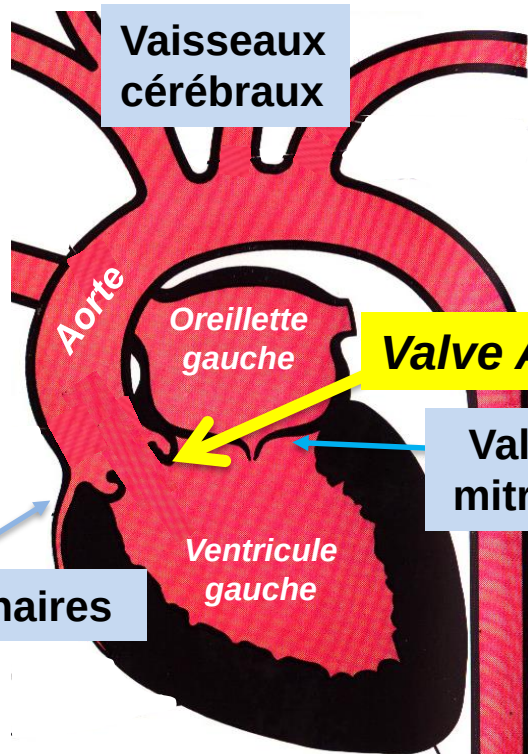
**Rétrécissement mitral**



**2002**  
***Valve Aortique  
Percutanée***

**Rétrécissement aortique**

***23 brevets en Europe et aux USA***



Vaisseaux  
cérébraux

Valve Aortique

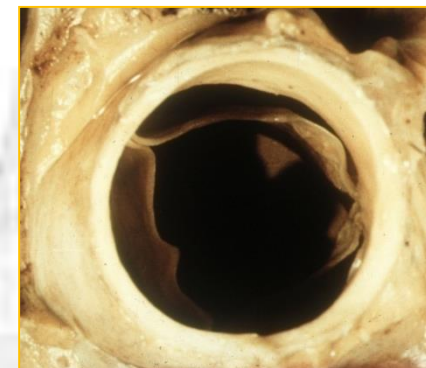
Valve  
mitrale

Oreillette  
gauche

Ventricule  
gauche

coronaires

**Rétrécissement aortique:  
épaississement et  
calcification valvulaire**



**Valve aortique normale**  
**Ouverture:  $4 \text{ cm}^2$**



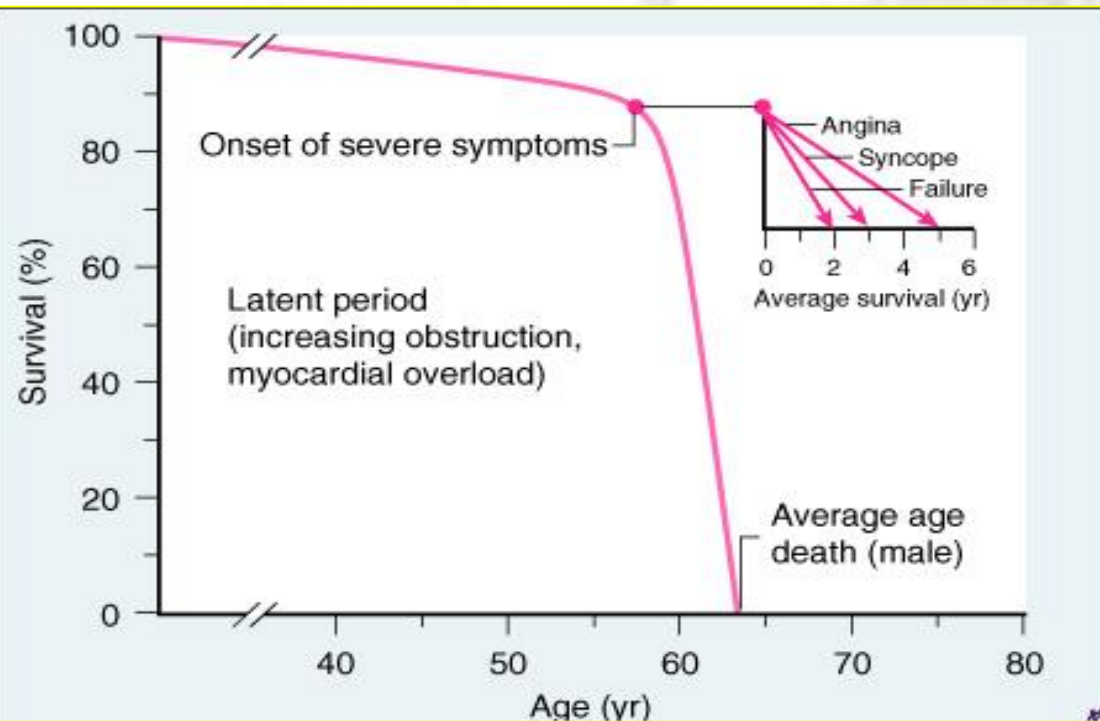
**Rétrécissement aortique**  
**Ouverture:  $< 1 \text{ cm}^2$**





# Rétrécissement aortique de l'adulte

## Histoire naturelle



***“Surgical intervention  
should be performed  
promptly once even  
minor symptoms  
occur”***

***Ross J Jr, Braunwald E.  
Aortic stenosis. Circulation. 1968***

***Le pronostic n'a pas changé depuis les années 60***



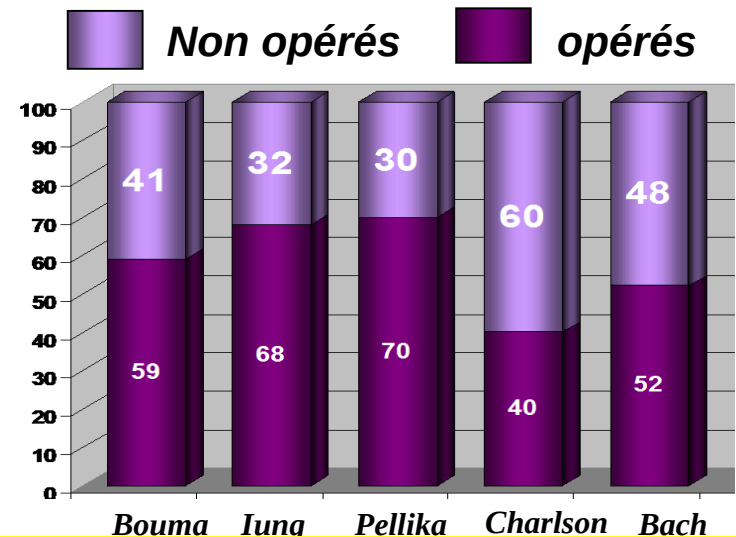
## Traitement non-chirurgical du RAC

*Répondre à un besoin clinique majeur*

**RAC: Incidence > 5% au delà de 65 ans,  
croissante avec l'âge**



**Traitement standard: RVA chirurgical**



**Dans les années 80, l'âge > 75 ans faisait partie des contre-indications chirurgicales habituelles: 95% des patients opérés à Rouen pour RAC avaient moins de 75 ans**

**Mortalité < 5%**

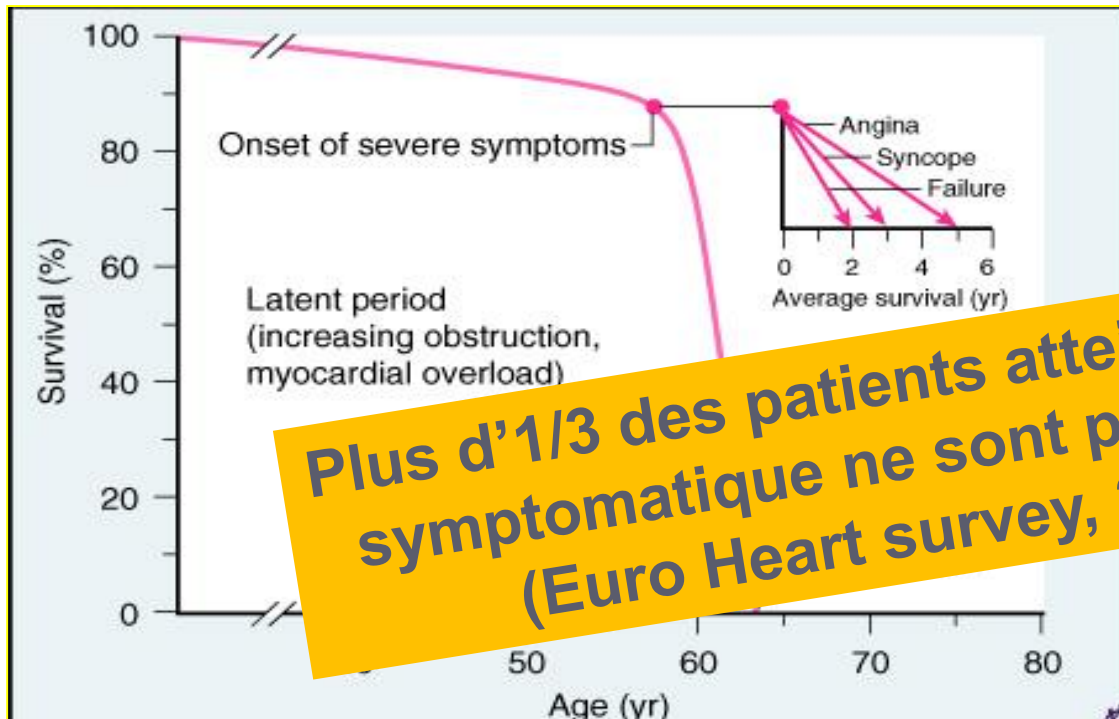
**Retour à une durée de vie normale**

**1/3 des patients non opérés**

**Aucun traitement efficace**

# Rétrécissement aortique de l'adulte

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



**Plus d'1/3 des patients atteints de RA  
symptomatique ne sont pas opérés  
(Euro Heart survey, 2004)**

***“Surgical intervention  
should be performed  
early once even  
symptoms  
occur”***

*Ross J Jr, Braunwald E.*

*Aortic stenosis. Circulation. 1968*

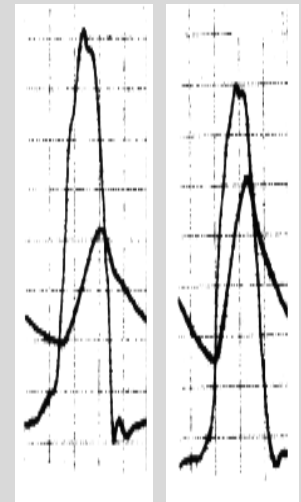
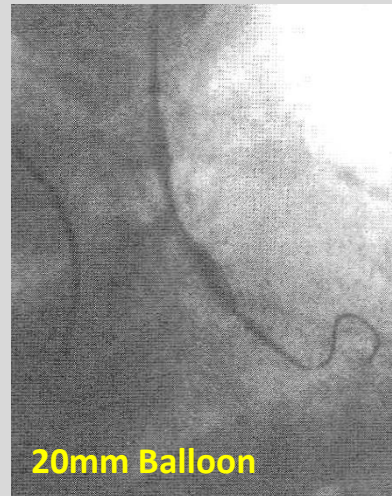
**Dans les années 80, l'âge > 75 ans faisait partie des contre-indications chirurgicales habituelles: 95% des patients opérés à Rouen pour RAC avaient moins de 75 ans**





## Une 1<sup>ère</sup> innovation moins invasive:

**ROUEN: Sept 1985 -1<sup>er</sup> cas de dilatation aortique au ballonnet**



**PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL  
VALVULOPLASTY OF ACQUIRED AORTIC  
STENOSIS IN ELDERLY PATIENTS: AN  
ALTERNATIVE TO VALVE REPLACEMENT?**

ALAIN CRIBIER  
NADIR SAOUDI  
JACQUES BERLAND

THIERRY SAVIN  
PAULO ROCHA  
BRICE LETAC

THE LANCET, JANUARY 11, 1986

- Deux années sans symptômes
- Retour à une vie normale

**Reaction enthousiaste de la  
communauté médicale:  
Un besoin clinique évident**





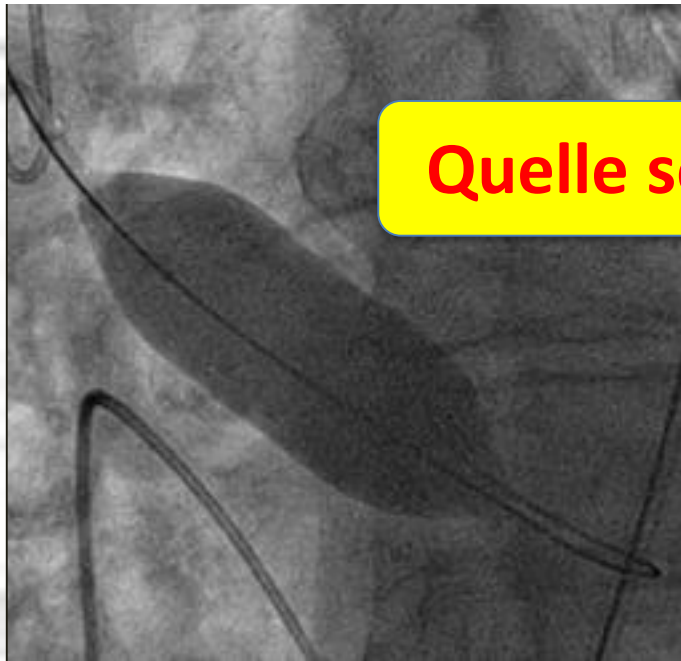


## **1986-1992: Balloon Aortic Valvuloplasty**

**Des milliers de cas dans le monde**

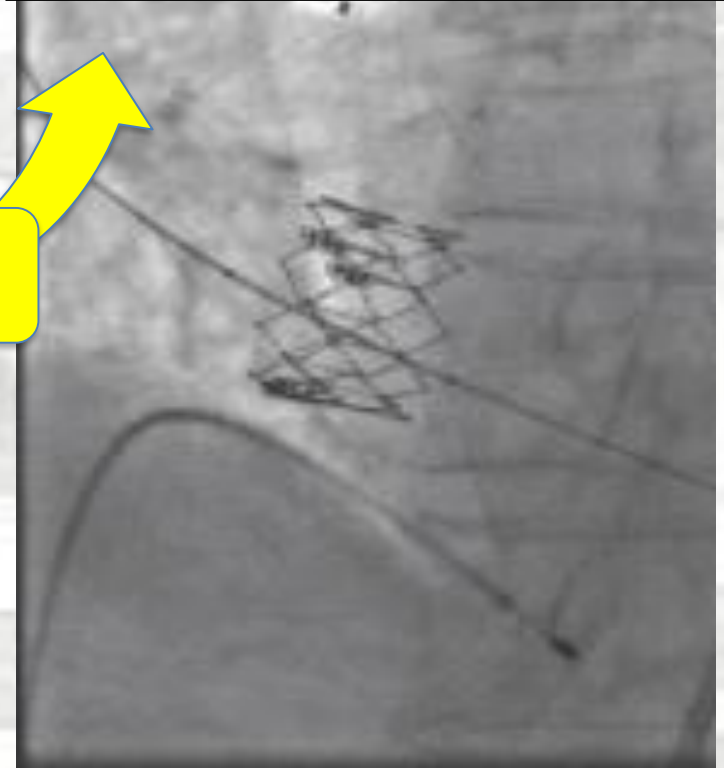
- 1250 articles indexés et registres EU et USA
- Accord FDA dans des indications limitées

**Une limitation majeure: la resténose**



**Quelle solution?**

**Une valve aortique  
percutanée !**





## **Le développement du TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation)**

**Un des exemples les plus remarquable de recherche translationnelle**

- 1) Du concept au banc d'essai
- 2) Du banc d'essai à l'évaluation animale
- 3) Des essais précliniques aux études de faisabilité chez l'homme
- 4) Des larges registres aux études randomisées
- 5) Aboutissant à une application clinique quotidienne expansive

**Partenariat permanent entre les médecins et l'industrie biomédicale**



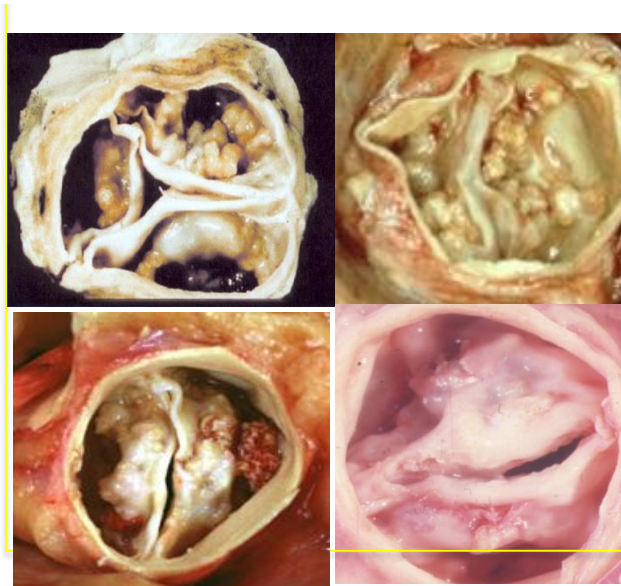
## Valve Percutanée Aortique: **le concept**

*“Implanter une valve artificielle aortique au sein de la valve malade, a coeur battant, en utilisant des techniques classiques de cathétérisme cardiaque, sous anesthésie locale.... A. Cribier, 1990*

**A première vue, une idée complètement utopique!**

**IMPOSSIBLE !**

*Calcifications  
valvulaires  
massives*



**DANGEREUX !**

*Proximité des ostia  
coronaires et de  
la valve mitrale*





## **1994-1999: Recherche d'un partenariat financier et industriel**

### ***Projet rejeté par toutes les compagnies***

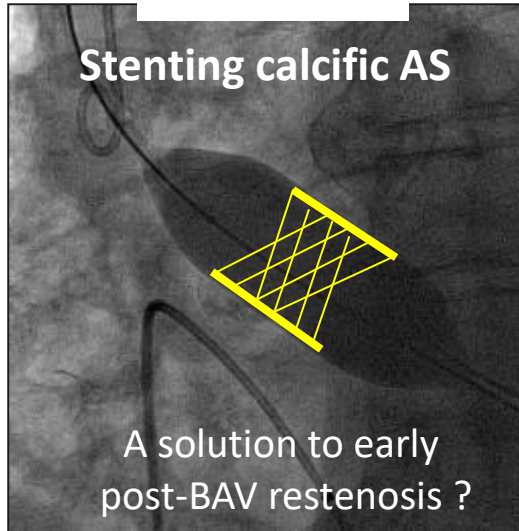
Tous les experts (chirurgiens cardiaques) opposés à l'idée:

- *Techniquement impossible et sans fondement clinique*
- *La meilleure façon de tuer les malades*
- *Risque majeur d'AVC, d'infarctus, d'insuffisance mitrale, d'insuffisance aortique, d'embolie de la prothèse, d'endocardite*

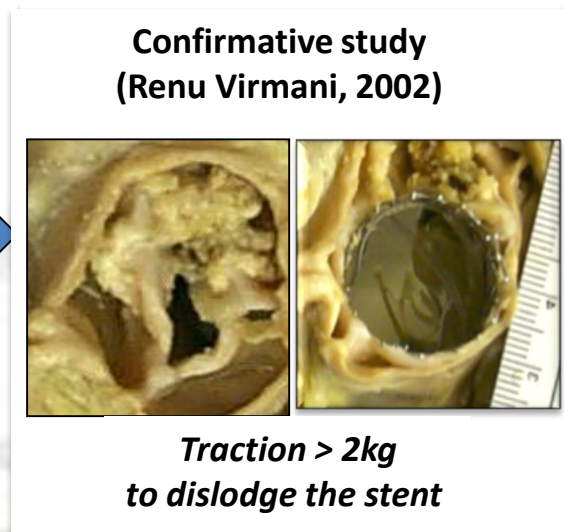
## **L'idée la plus stupide! Oubliez ça!**



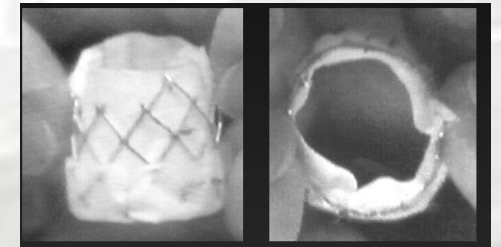
**1987: Idea**



**1994: autopsy study**



**1995: stented valve**



**The PVT Valve**

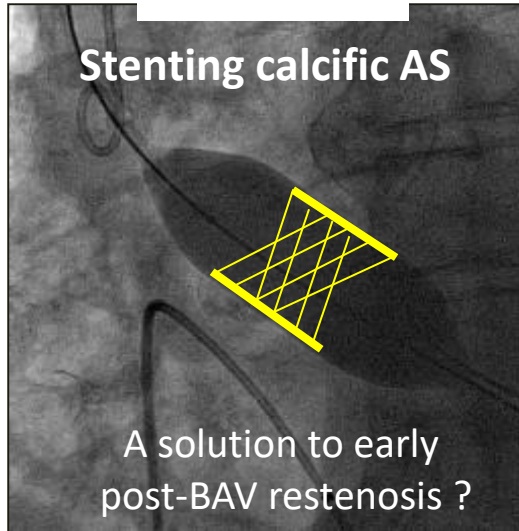


**Sheep implantation: 5 mos**

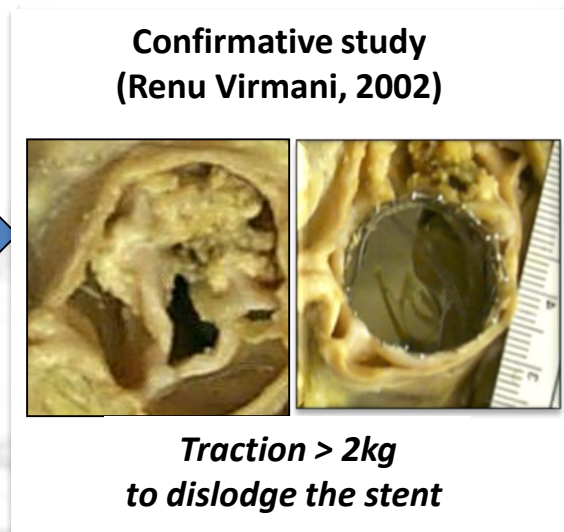




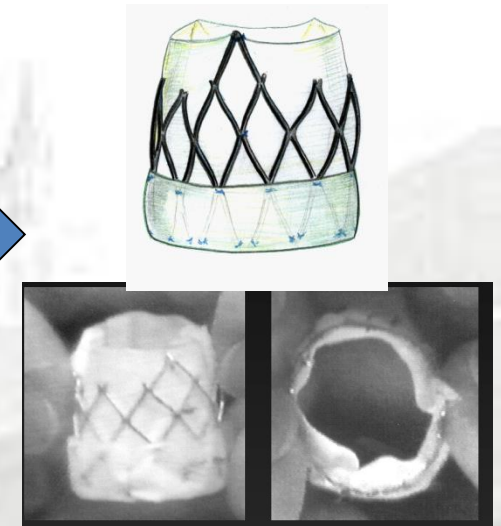
**1987: Idea**



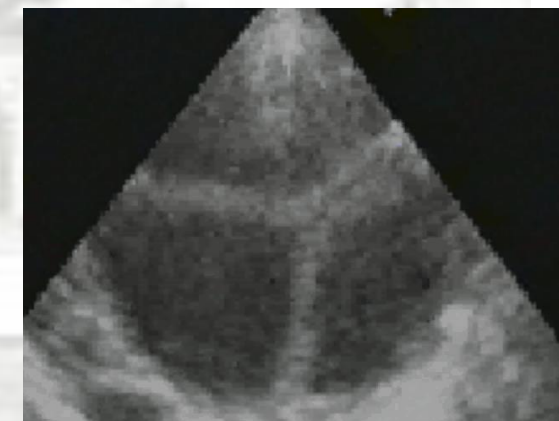
**1994: autopsy study**



**1995: stented valve**



**The PVT Valve**



**Sheep implantation: 5 mos**



**16 April 2002, Rouen, F.I.M –TAVI**

***Du rêve à la réalité avec la valve PVT***

*Homme de 57 ans, choc cardiogénique, FE 12%*

*Multiples comorbidités*

*Thrombus intraventriculaire gauche*

*Plusieurs épisodes d'arrêt cardiaque*

***Absence d'accès artériel, pontages aorto-iliaques occlus***

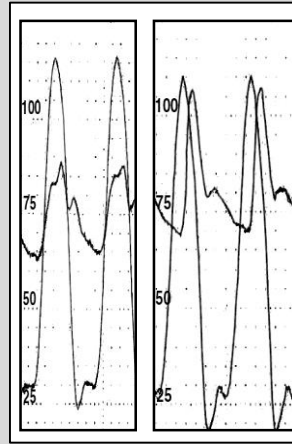
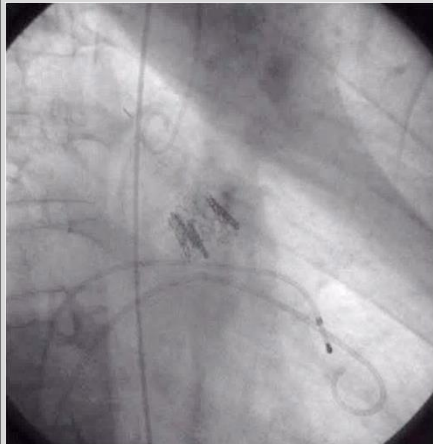
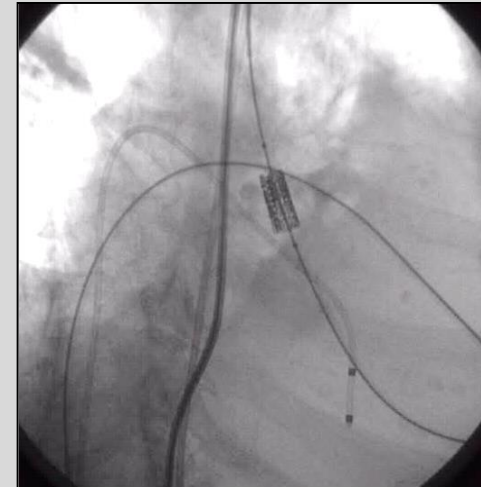
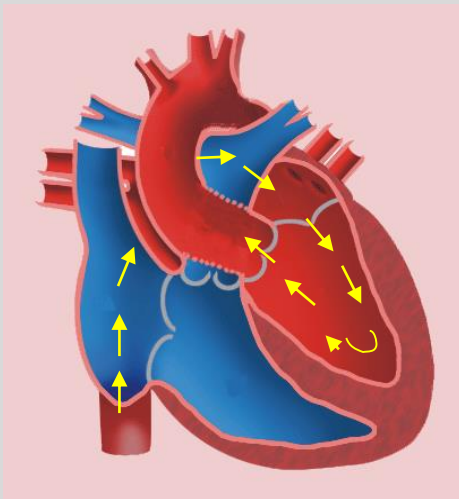
**➡ Approche trans-septale**

***Procédure de dernier recours***





## TAVI: FIM, Rouen, 16 Avril 2002





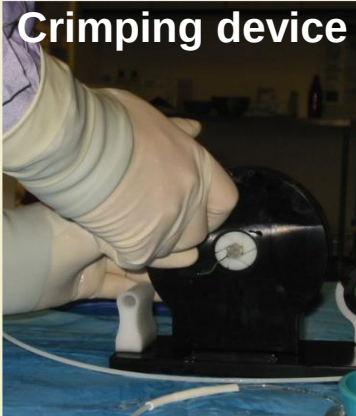
# 2002-2005: TAVI en compassionnel

## 40 patients, I-REVIVE & RECAST trials

THV



Crimping device



Numed Balloon



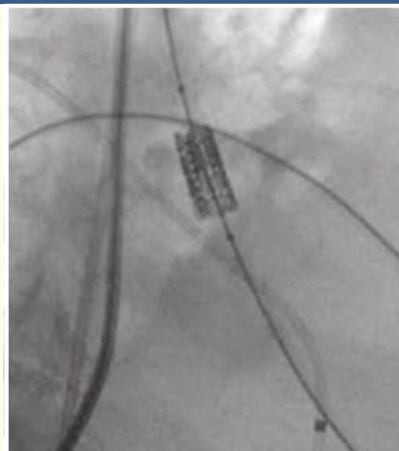
24F sheath in Femoral vein



Equine Pericardium



Single size 23mm



**4 Pts: survie > 5-y**

**1 Pt: survie 6.5-y**

- **Sans symptômes**
- **Excellente fonction valvulaire**





# 2003-2004: l'envol du TAVI dans le monde

**Indications purement compassionnelles**

**J. Webb**



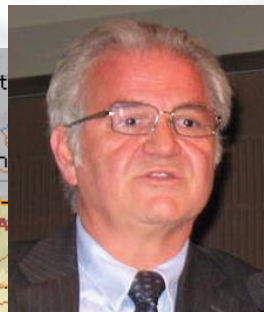
**A. Cribier**



**M. Leon**



**B. O' Neill**



**Milano**

**Vancouver**

**Rouen**

**New-York**

**A. Colombo**

**2004: 100 TAVI au total  
dans le monde**





## 2004: Edwards LifeSciences acquiert PVT

### Cribier-Edwards



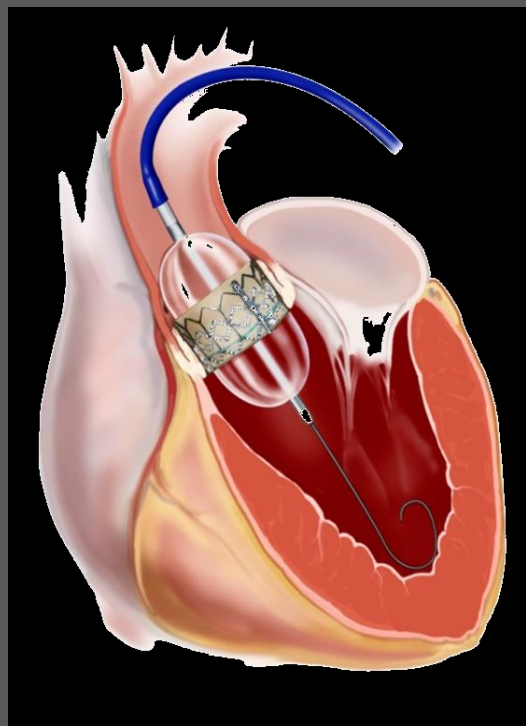
- 23mm size
- Equine pericardium
- 1/3 external coverage

### Edwards-SAPIEN

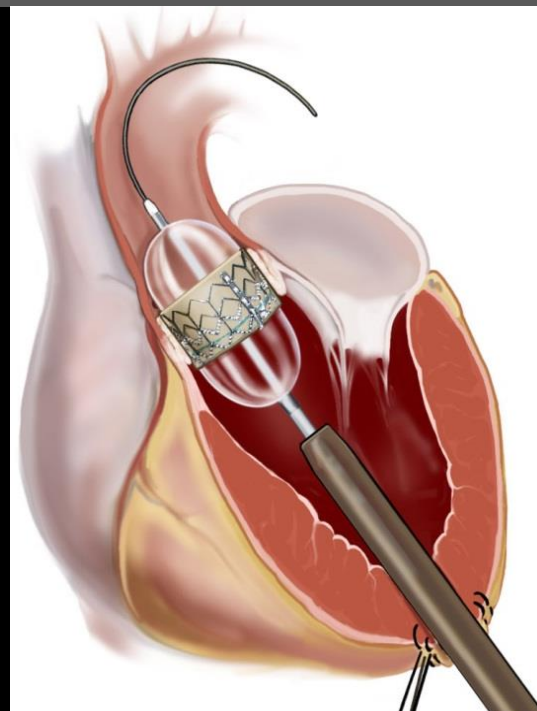


- 23 & 26mm
- Treated bovine pericardium
- 50% external coverage

### Transfemoral



### Transapical





## **TAVI: Développement clinique**

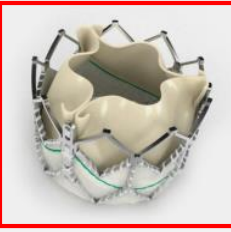
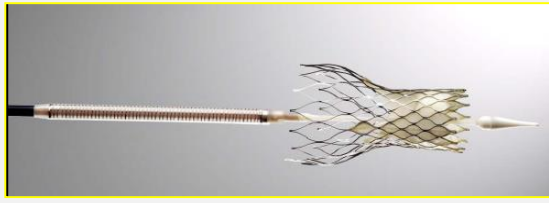
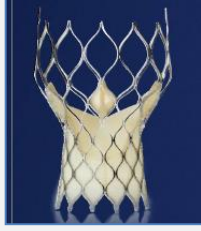
**A ce stade , personne n'aurait pu prévoir**

- 1- L'évolution rapide de la technologie
- 2- L'extraordinaire simplification de la procédure
- 3- L'accumulation des preuves scientifiques de l'efficacité du TAVI (études randomisées)**
- 4- L'acceptation fulgurante du TAVI dans le monde et la croissance mondiale des implantations



# Un premier élément clef pour le succès du TAVI

## *L' évolution constante de la technologie*

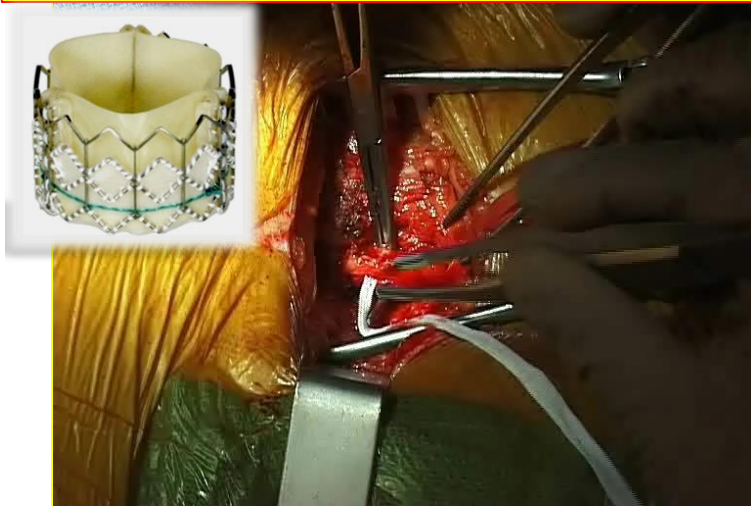
|                  |                                                                                     |   |                                                                                    |   |                                                                                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | 2005                                                                                | → | 2009                                                                               | → | 2012                                                                                 |
|                  | Edwards SAPIEN                                                                      |   | SAPIEN XT                                                                          |   | SAPIEN 3                                                                             |
| <b>Edwards</b>   |    |   |  |   |   |
| Sheath size      | <b>24F</b>                                                                          |   | <b>18-20F</b>                                                                      |   | <b>14-16F</b>                                                                        |
| Valve size       | 23, 26mm                                                                            |   | 23, 26, 29mm                                                                       |   | 20, 23, 26, 29mm                                                                     |
|                  | 2006                                                                                |   |                                                                                    |   | 2012                                                                                 |
| <b>CoreValve</b> |  |   |                                                                                    |   |  |
| Sheath           | <b>21F</b>                                                                          |   | <b>18F</b>                                                                         |   | <b>16F</b>                                                                           |
| Valve size       | 26, 29mm                                                                            |   |                                                                                    |   | 23, 26, 29, 31mm                                                                     |
|                  |                                                                                     |   |                                                                                    |   | <b>Evolut R</b>                                                                      |





## Le cheminement vers une simplification procédurale

**2005: Valve Edwards Sapien**



Dénudation fémorale

Durée: 2h

Sortie à 8 / 10 jours

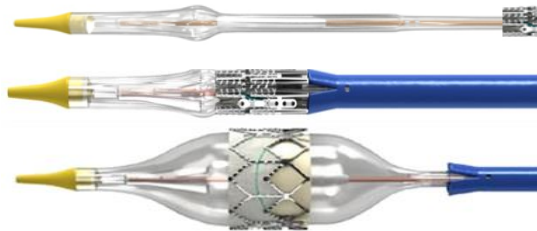
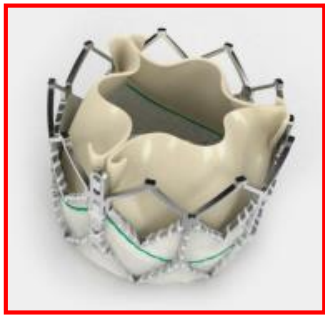


**TF dans 50% des cas seulement. Alternative trans-apicale**



## Le cheminement vers une simplification procédurale

**2009: Valve Sapien XT**



**Tailles 23, 26, 29mm  
16F, 18F, 20F e-Sheath**



3 opérateurs

**Rouen: équipe pionnière de la  
technique dite « minimaliste »**



**Durée: 1h  
Sortie < 3 J (50%)**

- Approche purement percutanée sous anesthésie locale
- Fermeture artérielle (Prostar 10F)

**TF dans 70% des cas. Alternative trans-apicale ou trans-Ao**



## Le cheminement vers une simplification procédurale

**Depuis 2012:  
Valve SAPIEN 3**



Tailles: 20, 23, 26, 29 mm



e-Sheath 14-16F

**TF dans 92%**

Procédure « stent-like ». Approche minimaliste



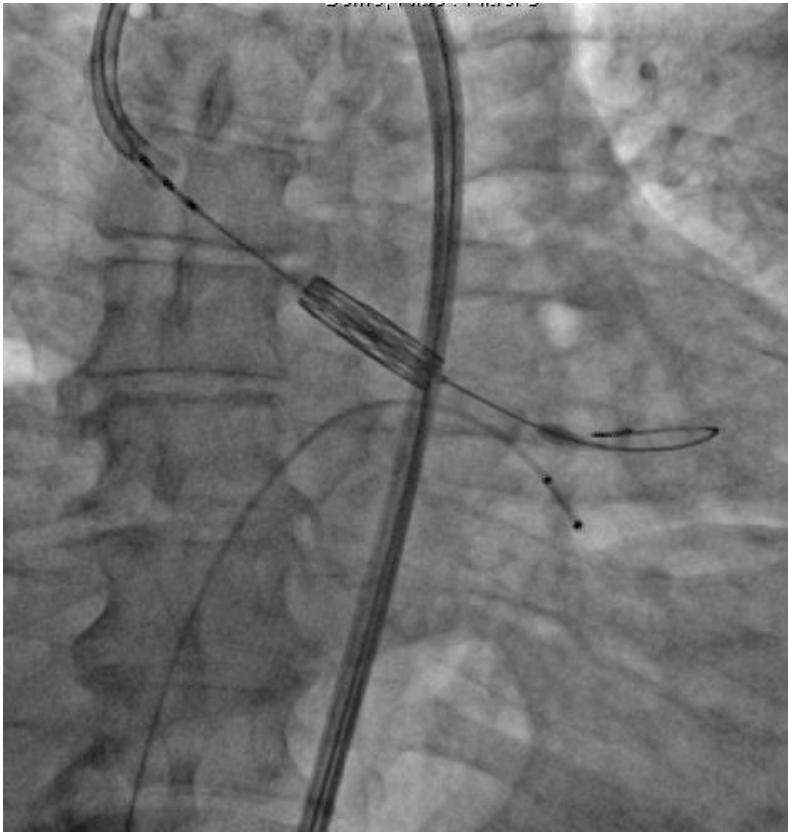
**Durée procédure: 30 / 45min  
Sortie précoce (< 3 j dans 75%)**





## SAPIEN 3

### La dernière génération de la valve d'Edwards



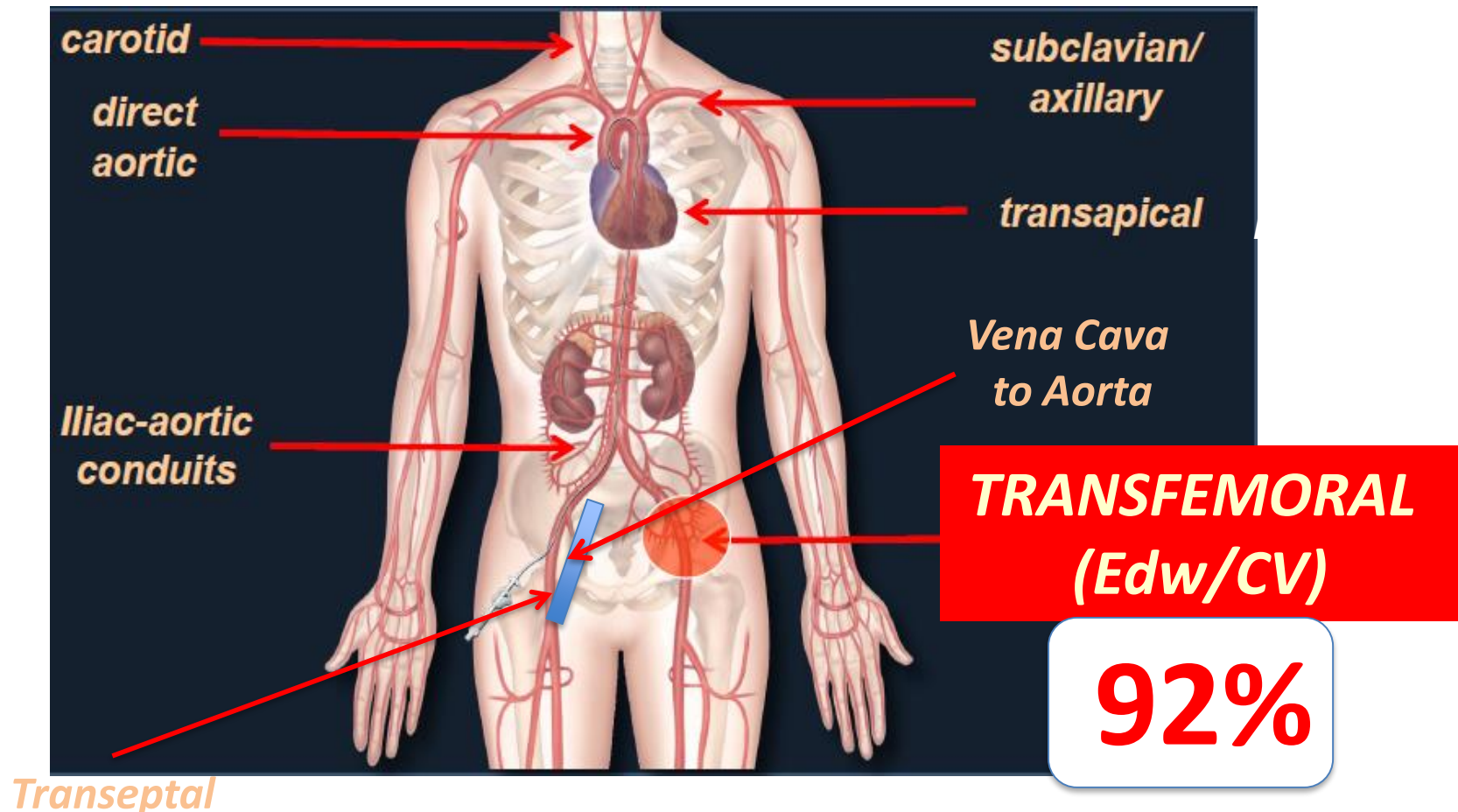
**Largage**



**Résultat**



## Avec les avancées technologiques, la voie transfémorale est devenue l'approche "par défaut"

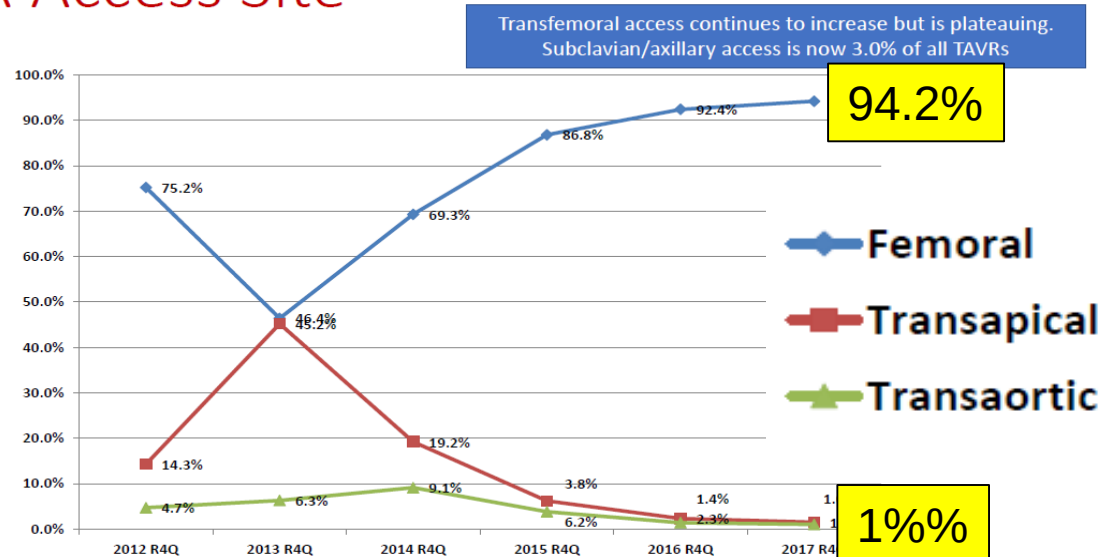




# TAVI: La voie percutanée transfémorale minimaliste s'impose, même aux USA

**STS/ACC TVT Registry, Octobre 2017**

## TAVR Access Site



Source: STS/ACC TVT Registry Outcomes Report as of Oct 17, 2017

**Anesthésie locale # 80% - Sortie précoce: 75% < 3 jours**

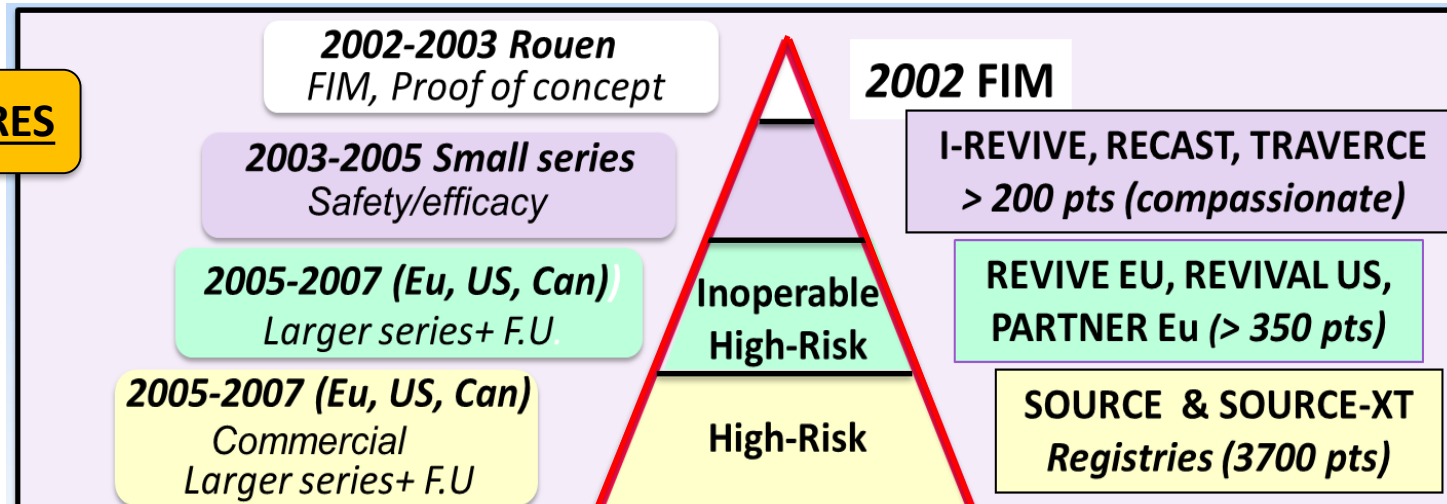




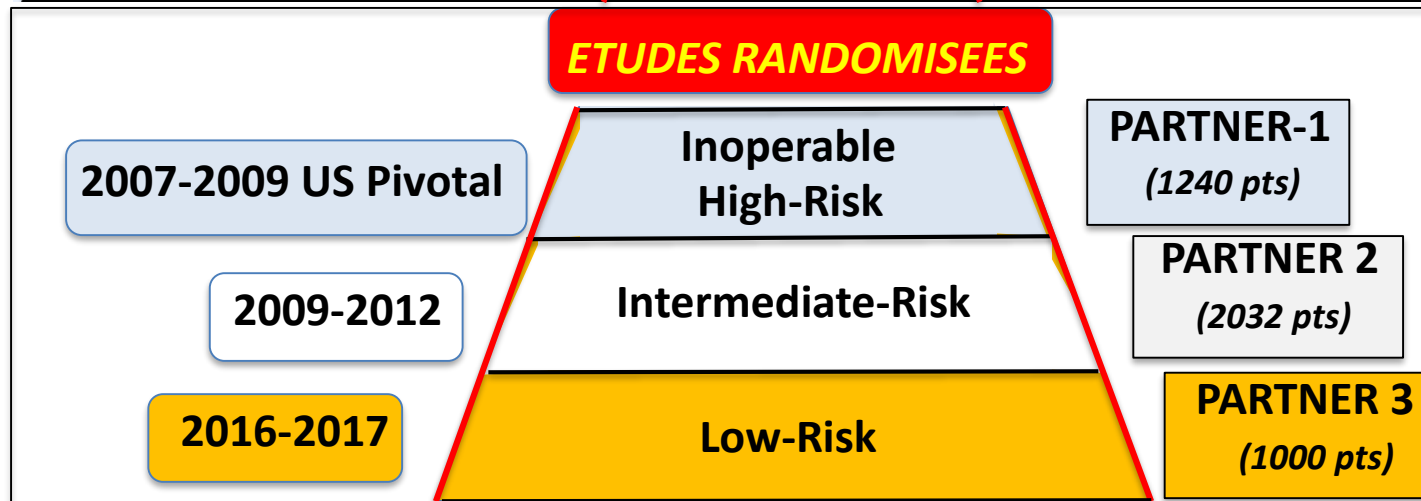
# Le second point clef pour l'expansion du TAVI:

## *Sa validation scientifique*

### **REGISTRES**



### **ETUDES RANDOMISEES**

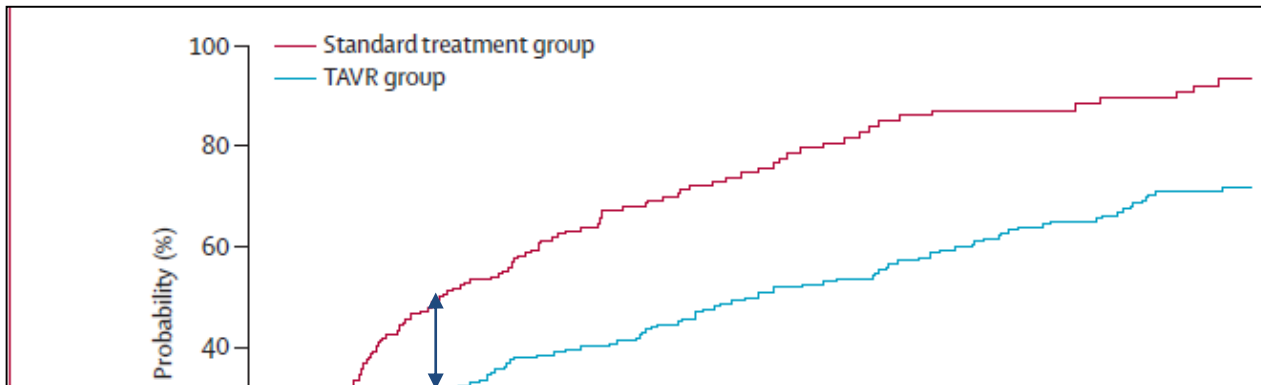




## **PARTNER 1B: TAVI in INOPERABLE Pts**

**2011**

**25% reduction in mortality at one year**



**TAVI largement supérieur au traitement médical  
chez les patients inopérables**

- Approuvé FDA
- Recommandations EU

***TAVI pour tout patient inopérable avec survie estimée > 1 an***

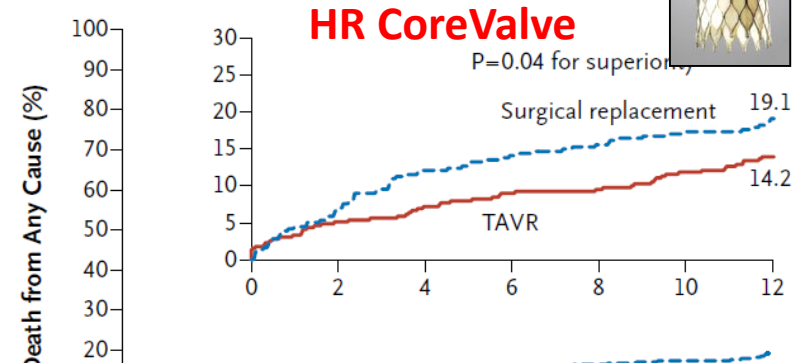
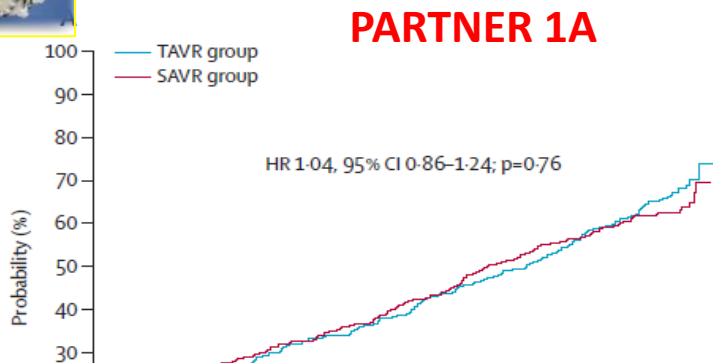
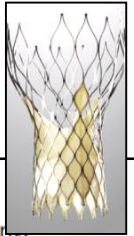


# TAVI vs Surgery in **HIGH-RISK** Pts

**2012**

*All cause mortality (ITT)*

**2014**



**TAVI comparable ou même supérieur à la chirurgie chez les patients à haut risque**

- Approuvé FDA
- Recommandations EU

***TAVI après évaluation de la Heart Team (âge, comorbidités)***





# TAVI vs surgery in **INTERMEDIATE** risk patients

## All-Cause Mortality or Disabling Stroke at 2 Years

**2016**

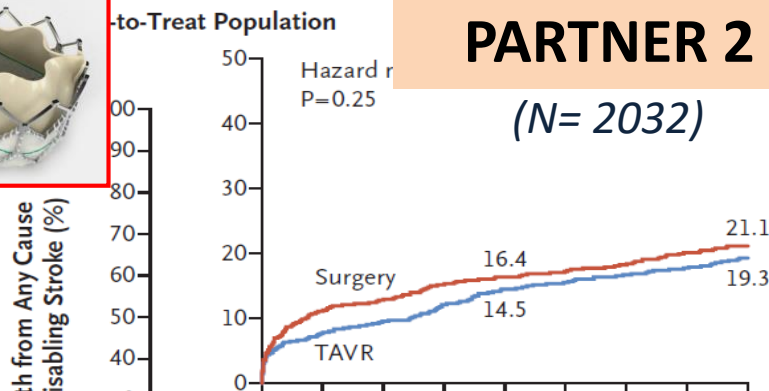
**SAPIEN-XT**

**PARTNER 2**

(N= 2032)

Intention-to-Treat Population

Hazard ratio  
P=0.25



**2017**

**Medtronic CoreValve**

**SURTAVI**



Primary Outcome

100

Death from Any Cause or Disabling Stroke (%)

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0

30

20

10

0



**2019:** Résultats très attendus des études randomisées  
chez les patients à **BAS RISQUE** CHIRURGICAL

**Le TAVI pour tous?**

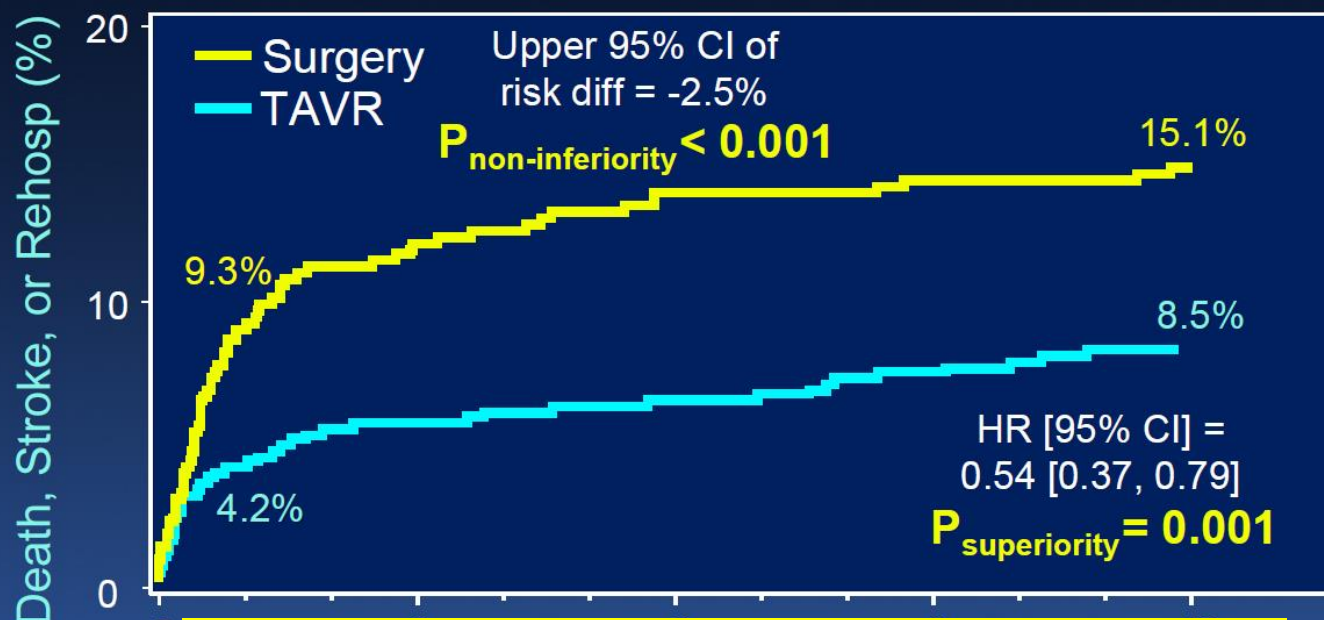
**Mars 2019: PARTNER 3**  
**L'apothéose du TAVI**

M.Mack et al: NEJM March 17, 2019  
M. Leon: ACC, March 18, 2019



# PARTNER 3: Results

*Primary endpoint: mortalité, AVC et réhospitalisation à 1 an*



Number at risk  
Surgery 454  
TAVR 496

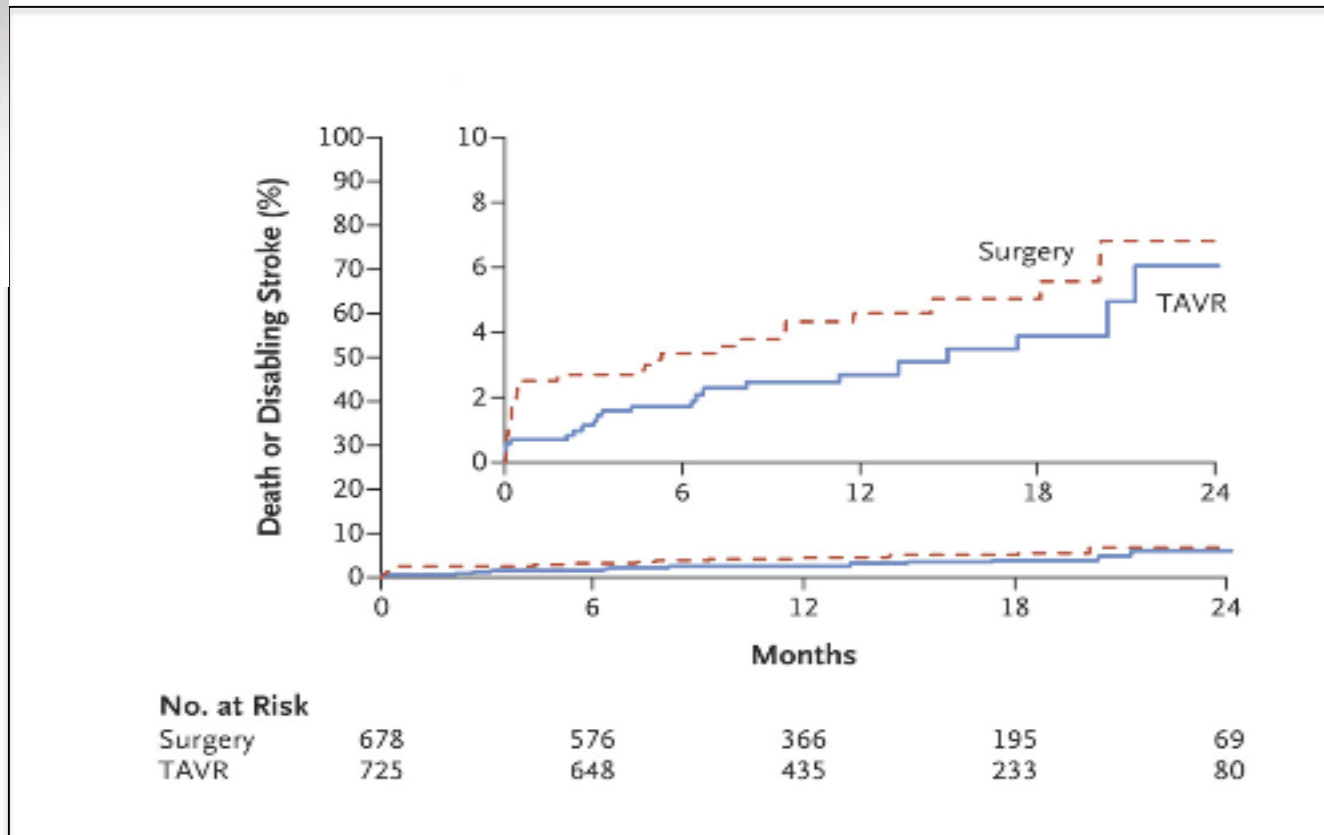
**SUPERIORITE du TAVI vs Chirurgie  
sur le critère principal à 1 an**





# ACC 2019: Medtronic CoreValve Low Risk

*Critères principaux: Décès ou AVC à 2 ans*



**NON-INFERIORITE DU TAVI vs Chirurgie**

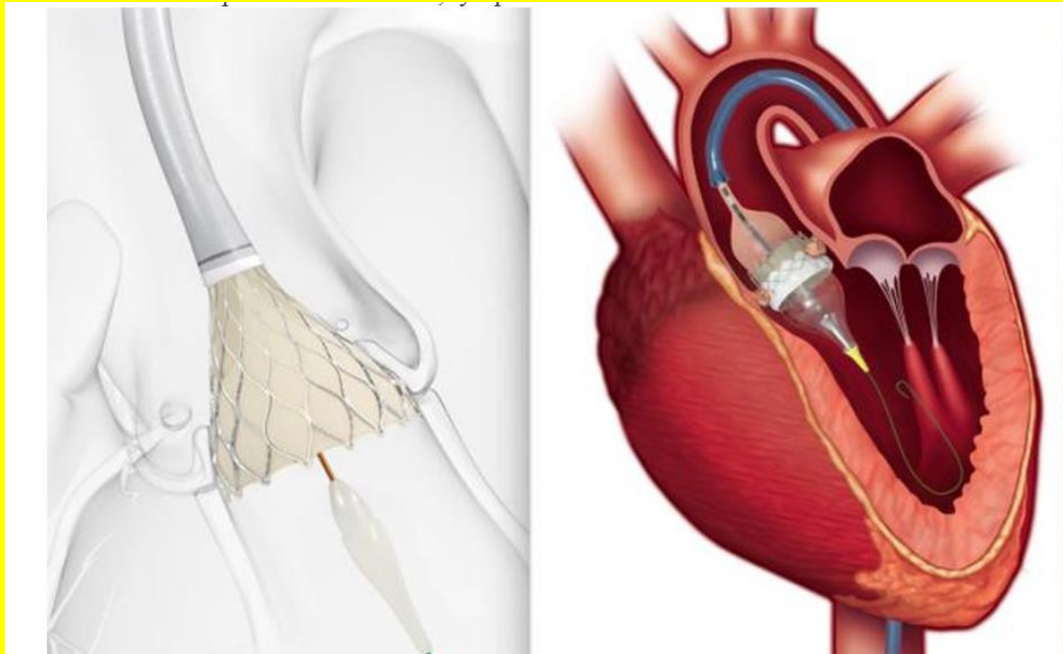


**August 16, 2019**

# **FDA Approved TAVI for LOW-RISK Patients**

**Medtronic Evolut**

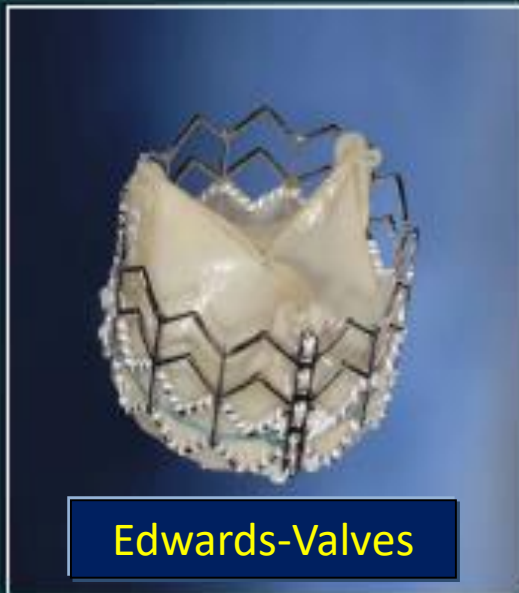
**SAPIEN 3**





# **TAVI: en est-t'on aujourd'hui ?**

## *Une incroyable expansion dans le monde*



Edwards-Valves



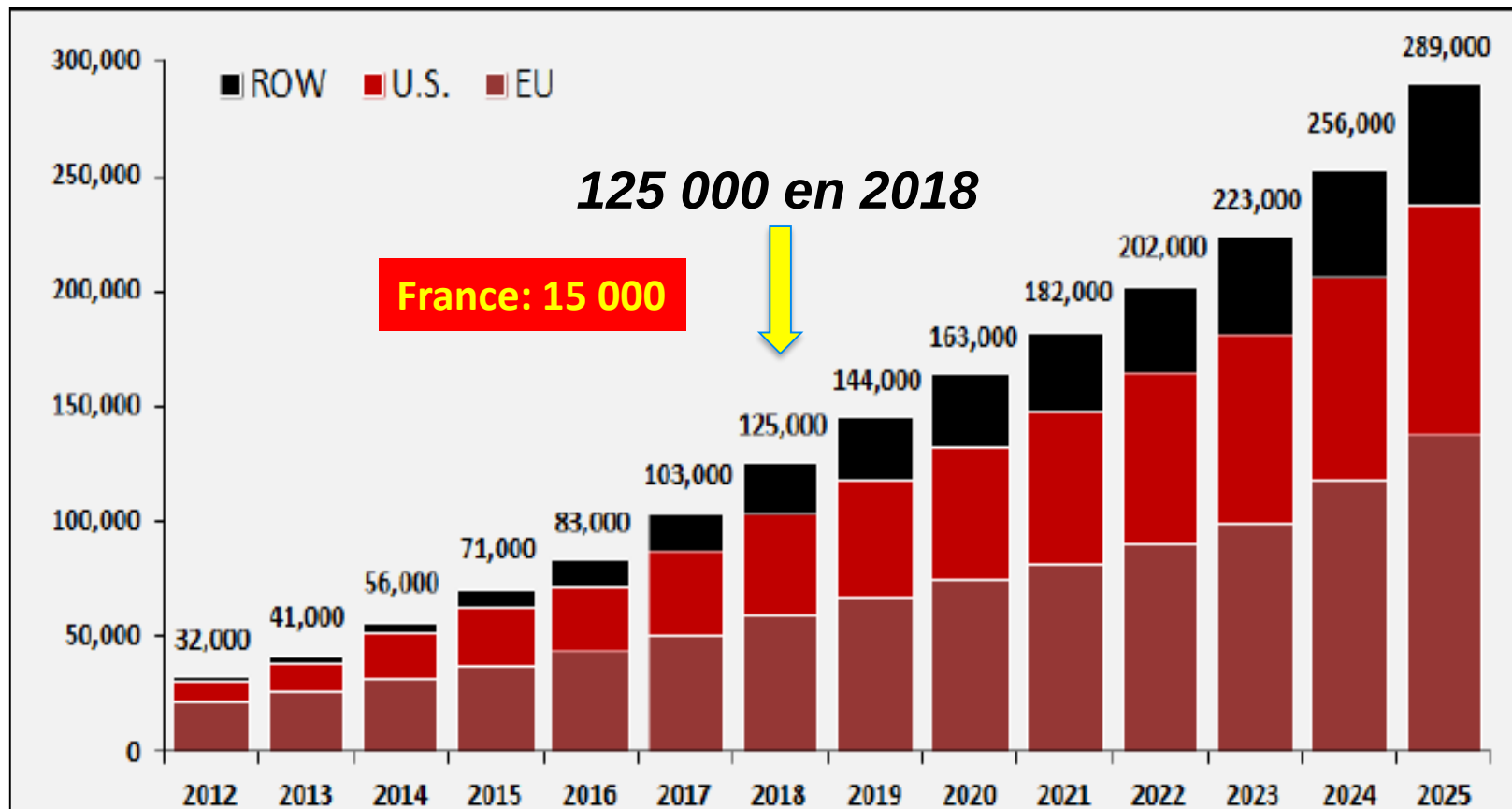
CoreValve

- > 400 000 TAVI en 17 ans, dans 65 pays
- > 700 centres en EU et hors USA
- > 500 centres aux USA





# Une envolée spectaculaire des procédures



**Dans les 10 ans, une croissance X 4**

# Plus de limites au TAVI



**One week post -TAVI**

*From M. Leon,  
Columbia University,, NYC, USA*



**92 ans, J2 post -TAVI**

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

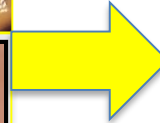


# TAVI: la stratégie standard pour tout patient même à bas risque?

Pour les patients, la réponse est OUI



- **Opération à cœur ouvert**
  - Ouverture du sternum
- **Circulation extra-corporelle**
  - Douleur, cicatrice
- **3- semaines de rééducation**



- **Ponction fémorale**
- **Anesthésie locale**
- **Indolore**
- **Pas de cicatrice**



- **Sortie précoce**
- **Pas de réadaptation**
- **Amélioration rapide**





## **TAVI: la stratégie standard pour tout patient même à bas risque?**

***Pour les médecins »: plusieurs questions résiduelles:***

- Accès fémoral possible et « sûr »? (92% des cas)
- Anatomie valvulaire/ calcification (ex: calcifications massives, bicuspidie sévèrement calcifiée, implantation basse des coronaires)
- Association à d'autres valvulopathies ou à une maladie coronaire nécessitant un pontage
- Pacemaker (mais taux équivalent vs chirurgie dans PARTNER 3)
- Accès aux ostia coronaire ultérieur (si coronaropathie)
- ***Durabilité à long terme des prothèses TAVI ?***



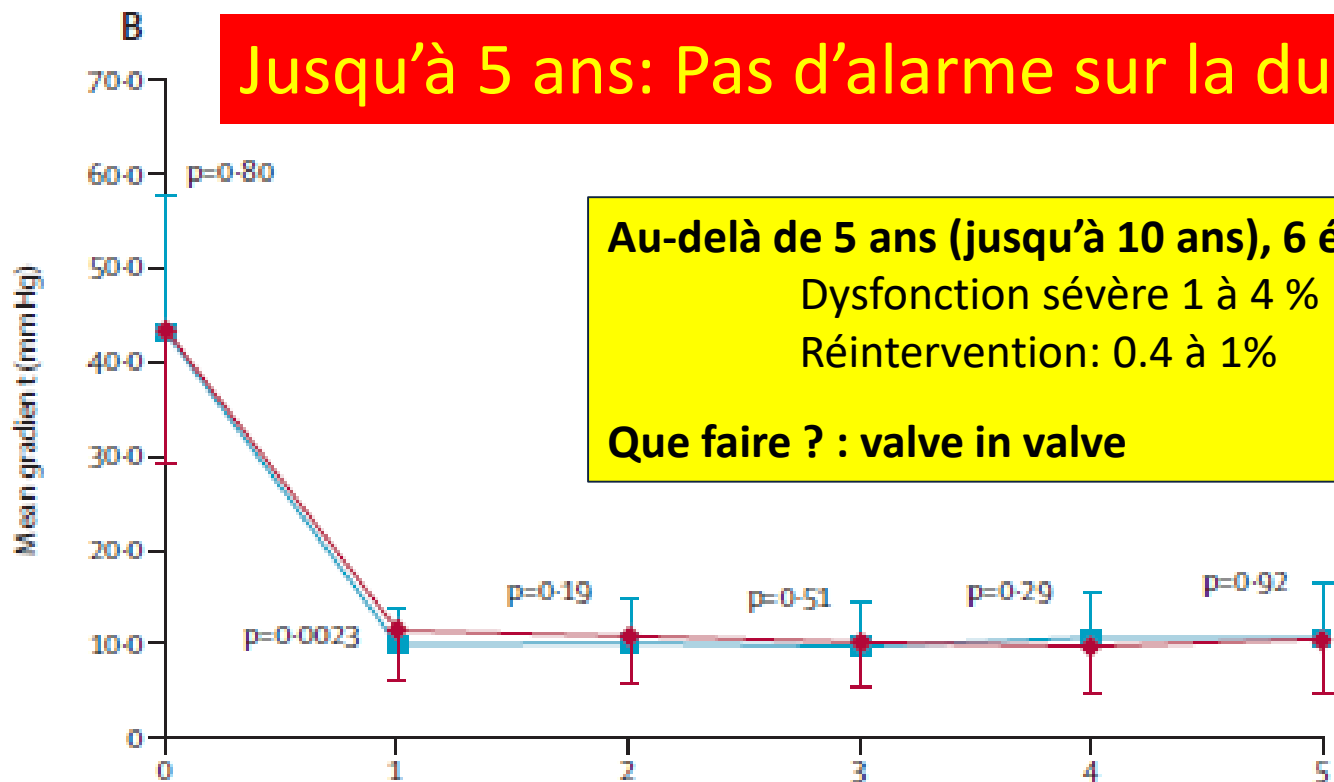
PARTNER 1 Trial - Mack et al, Lancet 2015

## Octogénaires à haut risque

**Jusqu'à 5 ans: Pas d'alarme sur la durabilité**

**Au-delà de 5 ans (jusqu'à 10 ans), 6 études:**  
Dysfonction sévère 1 à 4 %  
Réintervention: 0.4 à 1%

**Que faire ? : valve in valve**



# TAVI en France



European Heart Journal (2011) 32, 191–197  
doi:10.1093/eurheartj/ehq261

**Etude « FRANCE »**

**CLINICAL RESEARCH**

*Valvular medicine*

## Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

**Etude « France 2 »**

e<sup>8</sup>,  
ret<sup>12</sup>,

**H. Eltchaninoff**



**ORIGINAL ARTICLE**

## Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients

Martine Gilard, M.D., Ph.D., H  l  ne Eltchaninoff, M.D., Bernard Iung, M.D., Patrick Donzeau-Gouge, M.D., Ph.D., Karine Chevreul, M.D., Jean Fajadet, M.D., Pascal Leprince, M.D., Alain Leguerrier, M.D., Michel Lievre, Ph.D., Alain Prat, M.D., Emmanuel Teiger, M.D., Thierry Lefevre, M.D., Dominique Himbert, M.D., Didier Tchetch  , M.D., Didier Carri  , M.D., Bernard Albat, M.D., Alain Cribier, M.D., Gilles Rioufol, M.D., Ph.D., Arnaud Sudre, M.D., Didier Blanchard, M.D., Frederic Collet, M.D., Pierre Dos Santos, M.D., Nicolas Meneveau, M.D., Ph.D., Ashok Tirouvanziam, M.D., Christophe Caussin, M.D., Philippe Guyon, M.D., Jacques Bosch  t, M.D., Herve Le Breton, M.D., Frederic Collart, M.D., Remi Hou  l, M.D., Stephane Delpine, M.D., Geraud Souteyrand, M.D., Xavier Favereau, M.D., Patrick Ohlmann, M.D., Vincent Doisy, M.D., Gilles Grollier, M.D., Antoine Gommeaux, M.D., Jean-Philippe Claudel, M.D., Francois Boulton, M.D., Bernard Bertrand, M.D., Eric Van Belle, M.D., Ph.D., and Marc Laskar, M.D. for the FRANCE 2 Investigators  
N Engl J Med 2012; 366:1705-1715 | May 3, 2012

**M. Gilard**







## **Le TAVI est reconnu comme une avancée médicale majeure**

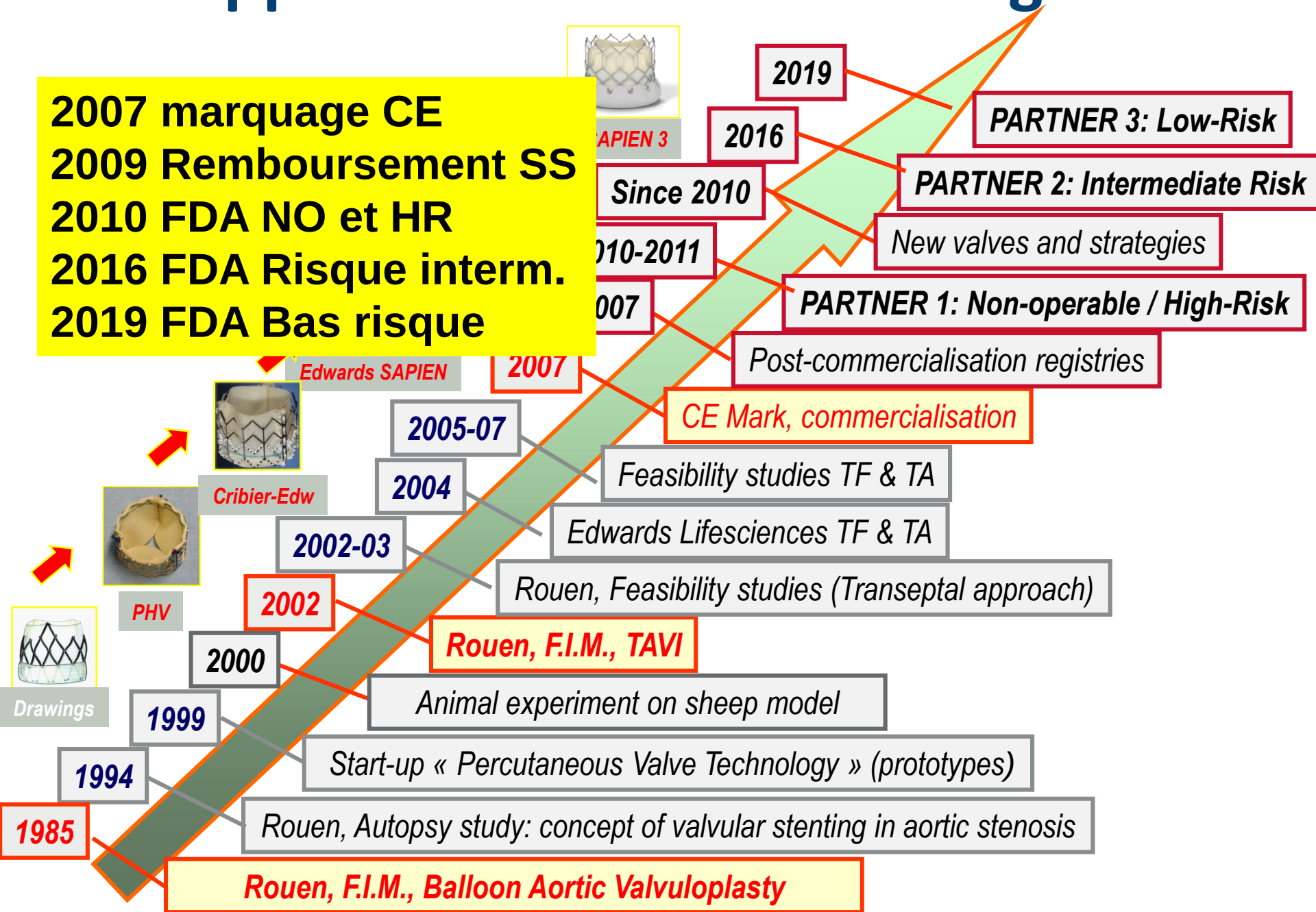
- Une technologie disruptive, largement applicable
- Une solution optimale face à un besoin clinique majeur
- Un bénéfice confirmé par des études randomisées
- Un impact durable sur les pratiques médicales

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

Le succès du TAVI a en outre généré une explosion d'autres technologies percutanées concernant les autres valves (mitrale, tricuspide) et les structures cardiaques

# Développement du TAVI: une longue route

**2007 marquage CE**  
**2009 Remboursement SS**  
**2010 FDA NO et HR**  
**2016 FDA Risque interm.**  
**2019 FDA Bas risque**





RHU STOP-AS

# Projet RHU: STOP-AS

*Search Treatment and improve Outcome  
of Patients with Aortic Stenosis*

INVESTISSEMENTS D'AVENIR



RECHERCHE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
EN SANTE (RHU)

21,1 millions

Coût complet



6,6 millions

Demande ANR



Projet 3<sup>ème</sup>/51  
Projet sur 5 ans

Bench



Bed

STOP-AS

Rang

1

Pathophysiologie

- Vulnérabilité de la valve
- Remodelage du VG

2

Dépistage

3

Pronostic

4

Innovations techniques

5

Optimisation parcours patient

6

Médico-économique

Formation

The background of the slide is a photograph of a sunset or sunrise. The sun is a bright, glowing orb in the center-right, casting a warm orange and yellow light across the sky. Silhouettes of trees are visible in the foreground and background, adding depth to the scene.

Transcatheter

Aortic

Valve

Implantation

*Merci beaucoup  
pour votre attention*

**17 ANS!**