

Valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et transapicale (bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter)

Décembre 2016

Introduction

Les bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter ainsi que les bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcathéter, sont des dispositifs médicaux implantables relevant de la Directive européenne 93/42/CEE. Les premières sont principalement destinées aux patients présentant un rétrécissement aortique calcifié serré (RAC) symptomatique de la valve cardiaque aortique ; les secondes sont quant à elles destinées au remplacement de la valve sur un conduit pulmonaire sténosé ou régurgitant et parfois sur des bioprothèses déjà en place.

En raison du vieillissement de la population, la sténose aortique constitue la valvulopathie primaire la plus fréquente dans les pays industrialisés occidentaux. En 2013, environ 300 000 personnes souffraient de cette pathologie dans le monde avec 1/3 de la population qui n'était pas éligible à une chirurgie à cœur ouvert du fait d'un trop haut risque chirurgical. En 2014, Tchetché et al. (1) avancent le chiffre de plus de 120 000 implantations de valves aortiques par voie transcathéter (TAVI) réalisées depuis 2002 dans le monde et une autre estimation du Pr Cribier (2) fait état de 200 000 en 2015.

Selon ce dernier, la France est le quatrième pays en nombre d'implantations par habitant, après l'Allemagne, la Suisse et l'Autriche et devant les Etats-Unis. Moins de 4000 procédures y ont été réalisées en 2013 versus plus de 5000 en 2014 (données du PMSI, 2015, Auffret et al. (3)).

La sténose aortique représente un enjeu sanitaire important car elle engage le pronostic vital à court et moyen terme, à savoir entre 2 à 5 ans.

Le remplacement de la valve pulmonaire intervient quant à lui chez des personnes souffrant de maladies cardiaques congénitales mais sa prévalence reste faible.

Conformément au rapport remis au Parlement en septembre 2012, l'ANSM a mis en place un programme de surveillance du marché renforcée sur certains dispositifs médicaux dont font partie les valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endovasculaire et transapical. Ce choix s'est basé sur les critères suivants :

- engagement du pronostic vital des patients auxquels sont destinés ces dispositifs médicaux,
- relative nouveauté de ces valves cardiaques (1^{er} TAVI en France implanté en 2002 par le Professeur Cribier et premier marquage CE en 2007),
- risque inhérent à leur utilisation (implantation dans le cœur, usage permanent).

Dans le cadre de ce programme spécifique, il a été prévu de réaliser un état des lieux des bioprothèses aortiques et pulmonaires par voie transcathéter, une évaluation technico réglementaire des notices d'utilisation, des certificats CE et de tout autre document accompagnant la mise sur le marché de ces dispositifs, une évaluation de données cliniques sélectionnées recueillies auprès de chaque fabricant pour l'ensemble des valves, une veille active de la bibliographie portant sur ces dispositifs médicaux et une évaluation des données de matériovigilance. Les données disponibles des registres français ont également été étudiées. Enfin, une campagne d'inspection a été réalisée sur ces dispositifs médicaux.

Le programme de surveillance a débuté en juin 2013. Les dernières données ont été recueillies jusqu'en juin 2015. Elles portent sur les bioprothèses marquées CE mises sur les marchés français jusqu'en juin 2015 et celles dont la mise sur le marché était envisagée par le fabricant à court terme en juin 2013 (certaines ne l'ont finalement pas été dans ce laps de temps).

Ce rapport ne traite pas des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter destinées au remplacement de la valve mitrale et ne fait qu'évoquer l'indication du remplacement de bioprothèses aortiques chirurgicales par les bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter (implantation en VIV (Valve in Valve)) en fin de rapport.

SOMMAIRE

Partie I : Présentation des valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endovasculaire et transapicale

1. Caractéristiques techniques
2. Etat des lieux des fabricants, des modèles de valve et volumes de ventes
3. Voies d'abord et indications
4. Encadrement par la Haute Autorité de Santé de l'utilisation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter en France

Partie II : Contrôle réglementaire

1. Certificats CE de conformité à la directive 93/42/CEE
2. Notices d'utilisation
3. Conformité au règlement européen 722/2012
4. Conformité aux normes internationales EN ISO 5840-3 et 14160 applicables
5. Données de durabilité

Partie III : Evaluation clinique

1. Descriptions des complications pour les bioprothèses aortiques
2. Taux de complications calculés à partir des chiffres recueillis auprès des fabricants
3. Données des registres sur les 4 complications sélectionnées
4. Autres données issues de la littérature

Partie IV : Analyse des données de matériovigilance de 2010 à 2015

1. Evolution annuelle du nombre d'incidents
2. Les principales alertes de sécurité
3. Les principaux incidents signalés

Partie V : Développements en cours et futurs

1. Evolution rapide de la conception et des modèles mis sur le marché
2. Elargissement de la population cible pour le traitement des RAC serrés
3. Indications du VIV et du traitement des régurgitations aortiques sévères

Synthèse

Annexes

- Annexe 1 : Bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter associées à leur système de pose, marquées CE.
- Annexe 2 : Tableaux des taux des 4 complications calculés sur la base des données fournies par les fabricants.
- Annexe 3 : Tableaux des taux des 4 complications sélectionnées dans le registre France 2.

Liste des acronymes

- AHA/ACC: American Heart Association / American College of Cardiology
- AOA: Acide Alpha-Amino Oléique
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BAV : Bloc Auriculo Ventriculaire
- EOA : Effective Orifice Area : surface valvulaire (cm²)
- ESC: European Society of Cardiology
- EUROSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
- GACI : Groupe Athérome coronaire et Cardiologie Interventionnelle
- LPPR : Liste des Prestations et Produits Remboursables
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- RAC : Rétrécissement aortique calcifié
- SFC : Société France de Cardiologie
- SFCTCV : Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
- Score STS: Society of Thoracic Surgeons
- Score STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality score
- STS: Society of Thoracic Surgeons
- TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation
- TAVR: Transcatheter Aortic Valve Replacement
- VARC / VARC-2: Valve Academic Research Consortium
- VIV: Valve-in-Valve

Partie I. Présentation des valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endovasculaire et transapicale

1. Caractéristiques techniques

La structure commune à toutes ces valves se compose de 3 feuillets d'origine animale montés sur un support type stent et d'un système de mise en place par cathéter pour le guidage et la pose de la valve. La valve est conçue en tant qu'implant permanent alors que le système de mise en place est un cathéter à usage unique. Le système de valve est dans la majorité des cas conçu pour une mise en place rétrograde sur un guide suite à une valvuloplastie par ballonnet.

Les différents modèles mis sur le marché en France se distinguent par :

- La nature des 3 feuillets : feuillets d'origine porcine et/ou bovine.
- La nature du support : structure en acier inoxydable, en nitinol ou en chrome cobalt. Plus rarement, le support peut être en platine/iridium ou en polymère.
- Le mécanisme d'ouverture du support lors de l'implantation de la valve : support auto expansible, déploiement par ballonnet ou remplissage de canaux gonflables pour une valve en particulier.
- L'indication de pose : remplacement de valve aortique ou de valve pulmonaire,
- La voie d'abord sélectionnée pour la pose : transfémorale, transapicale, sous clavière, transcarotidienne et transaortique, pour la valve aortique. Voies transfémorale et jugulaire, pour la valve pulmonaire.

2. Etat des lieux des fabricants, des modèles de valves et volumes de vente

Il a été décidé de limiter le recensement des fabricants en intégrant uniquement ceux dont les valves étaient marquées CE dès juin 2013 et mettant sur le marché français ces valves ou dont la mise sur le marché était programmée à court terme à cette date. A ce jour, ce nombre de fabricants reste d'actualité mais le nombre de références de valves par fabricant a quant à lui augmenté.

Au total 6 fabricants ont été dénombrés fin 2013 pour 12 bioprothèses aortiques et pulmonaires par voie transcathéter marquées CE. Les différents modèles de bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter associés à leur système de pose, marqués CE, sont répertoriés dans le premier tableau en annexe 1 et proviennent des données obtenues de juin 2013 à décembre 2015¹. Le deuxième tableau de l'annexe 1 répertorie les bioprothèses ayant obtenu le marquage CE entre décembre 2013 et décembre 2015 et mises sur le marché français sur cette période ou dont la mise sur le marché français était programmée à court terme par le fabricant.

¹ Une mise à jour de ce tableau a été effectuée en décembre 2015

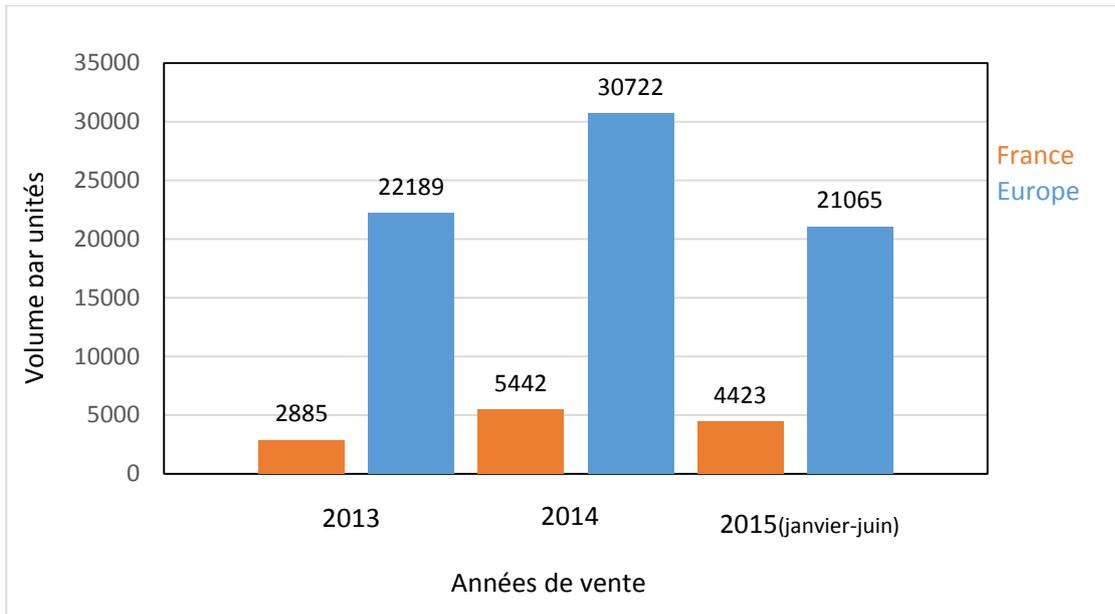


Figure 1 : Volumes de ventes fournis par l'ensemble des fabricants, en France et en Europe, de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter - Janvier 2013 à juin 2015

Les volumes de ventes fournis pour la période de janvier 2013 à juin 2015 sur le territoire français, de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter, sont en constante augmentation (extrapolation du volume du 1^{er} semestre 2015 au 2^{ième} semestre) avec un nombre total de 12750 dispositifs. Par ailleurs, elles représentaient environ 13% des ventes effectuées en Europe en 2013 et 21% pour le premier semestre 2015.

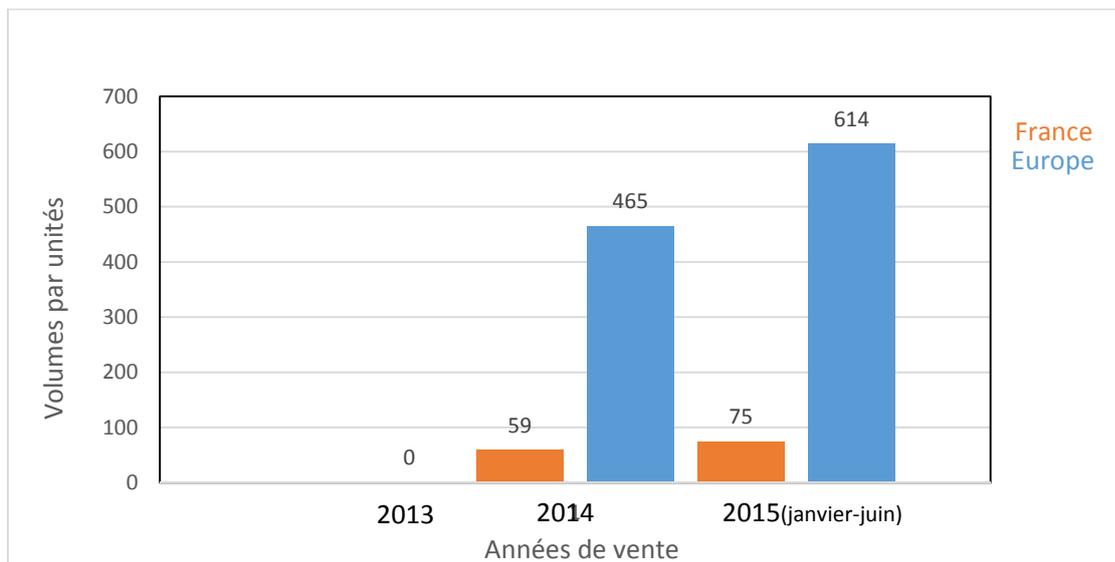


Figure 2 : Volumes de ventes fournis par l'ensemble des fabricants, en France et en Europe, de bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcathéter - Janvier 2013 à juin 2015.

Le volume de vente des bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcathéter est également en augmentation, que ce soit en France (avec un nombre total de 134 dispositifs) ou en Europe (extrapolation du chiffre de vente du 1^{er} semestre 2015 au 2^{ème} semestre). Il ne représente toutefois qu'une faible partie du volume total de vente incluant les bioprothèses aortiques et pulmonaires à savoir 1.42% des ventes totales de valves cardiaques bioprothétiques en France et 1.92% des ventes totales de valves cardiaques bioprothétiques en Europe, sur toute la période observée.

Par ailleurs, le volume de vente en France de ces bioprothèses pulmonaires ne représente qu'une part relativement faible des ventes effectuées en Europe sur cette période. Il reste effectivement stable à environ 13% du volume européen sur les trois années étudiées (2013, 2014 et 1^{er} moitié de l'année 2015).

3. Voies d'abord et indications

3.1 Les voies d'abord

Le système de pose ou cathéter de largage est adapté à la voie d'abord considérée. En France, 80 % des actes réalisés concernent la voie transfémorale (3) qui reste la voie privilégiée. Les taux de succès procéduraux sont communément annoncés dans la littérature comme supérieurs à 95%. En cas de calibre trop étroit des artères fémorales, de calcifications ou de tortuosités, des voies d'abord alternatives ont été développées pour les bioprothèses aortiques. La voie transapicale est la deuxième voie la plus utilisée pour ces valves et il existe d'autres voies dont l'utilisation reste moins courante comme les voies sous clavière, transcarotidienne ou transaortique directe.

3.2 Indications et populations cibles

Indications pour le remplacement de la valve aortique

a) RAC serré symptomatique sévère² :

Il s'agit de la première indication pour un TAVI chez les patients pour lesquels une intervention à cœur ouvert n'est pas envisageable ou est associée à un risque accru de mortalité chirurgicale (patients dits à « haut risque chirurgical »). Le rétrécissement est dû à la calcification des cuspidés qui s'opposent alors à l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte. Cela conduit à l'hypertrophie dudit ventricule et, en aval, à l'inadaptation du débit cardiaque à l'effort.

b) Remplacement d'une bioprothèse chirurgicale (VIV) :

Cette technique consiste à réaliser un TAVI sur une valve bioprothétique chirurgicale défaillante (sténose ou régurgitation ou une combinaison). Quatre gammes (incluant l'ensemble des tailles propres à chaque gamme) de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter étaient marquées CE dans l'indication du VIV en décembre 2015. La population cible de ces quatre gammes sont les patients à haut ou extrême risque opératoire chirurgical.

c) La régurgitation aortique pure sévère :

La régurgitation aortique pure correspond à une fermeture non complète des feuillets de la valve aortique (coaptation non optimale). Sa conséquence est que le sang qui vient d'être expulsé du ventricule gauche reflue, en partie, dans ce ventricule et n'est donc pas distribué correctement au reste du corps. Une régurgitation aortique sévère conduit généralement à une insuffisance cardiaque.

² Définition de la sténose aortique serrée sévère (ESC/EACTS, Guidelines, 2012): Surface valvulaire < 1 cm² (Surface valvulaire indexée < 0.6 cm²/m² de surface corporelle ; Gradient moyen transvalvulaire > 40 mmHg chez les patients avec un débit cardiaque/ flux transvalvulaire normal ; Vitesse maximale du jet aortique > 4.0 m/s chez les patients avec un débit cardiaque/ flux transvalvulaire normal).

En 2013, la réalisation d'un TAVI pour le traitement de la régurgitation aortique pure restait rare et aucune donnée collective n'avait été publiée. Depuis septembre 2013, une seule bioprothèse est marquée CE dans cette indication et est destinée aux patients considérés comme inopérables ou à haut risque chirurgical. La communication de la mise sur le marché de cette bioprothèse en France a été effectuée auprès de l'agence en mars 2013.

Quelques compléments sur cette indication sont disponibles dans la partie V de ce rapport, point 3.2.

Indications pour le remplacement de la valve pulmonaire

Les bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcathéter sont indiquées pour les patients souffrant de maladies congénitales cardiaques et nées avec une malformation de cette valve. Elles sont également indiquées pour les patients porteurs d'une voie prothétique (bioprothèse préalablement implantées ou voies natives avec patch d'élargissement) sténosée et/ou régurgitante, entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

Dans la première indication, la plupart de ces patients ont subi une ou des chirurgies à cœur ouvert durant leur enfance pour restaurer le flux sanguin jusqu'aux poumons. Ces patients nécessitent souvent, ultérieurement, une deuxième voire troisième intervention chirurgicale pour remplacer cette valve. La pose d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie transcathéter, en première intention, permet d'éviter ces interventions supplémentaires.

Dans la deuxième indication, les patients ont généralement subi une intervention de Ross par laquelle la valve aortique défaillante est remplacée par la valve pulmonaire native du patient qui est elle-même remplacée par la bioprothèse valvulaire.

A ce jour, deux bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcathéter sont marquées CE dans cette indication.

4. Encadrement par la Haute autorité de santé (HAS) de l'utilisation de ces valves en France

Dès 2007, la HAS a mis en place une évaluation anticipée des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter afin de ne pas retarder leur mise à disposition sur le marché français. En 2011, elle a publié un rapport d'évaluation portant sur les toutes premières bioprothèses prises en charge par l'Assurance maladie (4). Ces recommandations apparaissent également dans celles de l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EAPCI) en 2008 (5).

La prise en charge par l'Assurance maladie a ainsi été adoptée, en premier lieu, pour les patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie. En 2014, les patients dits à « haut risque chirurgical » ont été inclus dans cette prise en charge. Le haut risque chirurgical est décrété décision d'une équipe pluridisciplinaire comprenant : un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque, un anesthésiste ayant une expertise spécifique en cardiologie et un radiologue.

Un arrêté du 3 juillet 2012 a limité la pratique de l'acte de pose à certains établissements de santé³. La validité des critères de cet arrêté a été prolongée par l'arrêté du 5 février 2016 (7).

³ En application de l'article L1151-1 du code de la santé publique (6)

Résumé Partie I :

La surveillance du marché réalisée sur les bioprothèses valvulaires par voie transcathéter, initiée en 2013, a porté sur 12 dispositifs médicaux marqués CE dont la mise sur le marché français était effective en 2013 ou envisagée à court terme par les 6 fabricants interrogés.

Parmi ces dispositifs, on distingue les bioprothèses aortiques et pulmonaires.

Les bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter sont principalement indiquées pour les patients présentant un RAC serré symptomatique et jugés inopérables ou à haut risque chirurgical par une équipe médicale pluridisciplinaire. Elles sont à 80 % implantées par voie transfémorale.

Les bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcathéter sont indiquées pour les patients porteurs d'un conduit prothétique ou d'une allogreffe valvulaire, sténosé et/ou régurgitant, entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

Les volumes de ventes de ces deux types de valves en France, sur la période de 2013 à juin 2015, représentent près de 12 900 unités avec une part de moins de 2 % pour les bioprothèses pulmonaires. Les chiffres de ventes en France pour ces deux types de valves n'excèdent pas 20 % des chiffres de ventes en Europe pour la période étudiée (2013 à juin 2015).

La pose des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter est encadrée par l'arrêté du 3 juillet 2012 en application de l'article L.1151-1 du Code de la santé publique (6) dont la validité des critères a été prolongé par l'arrêté du 5 février 2016.

Partie II. Contrôle réglementaire

1. Certificats CE de conformité à la directive 93/42/CEE

L'ensemble des certificats CE de conformité à la directive 93/42/CEE des valves concernées par cette surveillance renforcée du marché a été étudié. Aucune remarque particulière d'ordre réglementaire n'est à faire sur cette partie.

2. Notices d'utilisation

2.1 Conformité à la directive 93/42/CEE

Les notices d'utilisation de chaque modèle de valves de chaque fabricant, ont été évaluées quant à leur conformité à la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux. Il est constaté que l'ensemble des notices d'utilisation sont conformes à la directive.

Cependant quelques modifications sur des notices ont été demandées à certains fabricants et des points ont nécessité une justification ou un développement. La liste ci-après mentionne quelques exemples :

- 1) Mise en cohérence des indications portées sur le matériel promotionnel et la notice d'utilisation relatives au traitement des régurgitations aortiques pures.
- 2) Modification du libellé des indications de la version française de la notice d'utilisation d'une bioprothèse aortique qui restreignait l'indication de pose de celle-ci au remplacement d'une valve prothétique, en omettant l'indication principale correspondant au remplacement de la valve native.
- 3) Harmonisation des notices d'une bioprothèse sur la recommandation de surveillance des patients souffrant de maladies coronaires significatives et éligibles au TAVI.
- 4) Justification de l'élargissement de la population cible à laquelle est destinée une bioprothèse valvulaire pulmonaire entre les versions de 2006 et de 2014 de la notice d'utilisation de ce dispositif. Le fabricant a indiqué avoir effectué cette modification sur des données cliniques de plus de 5 ans et une analyse de risque démontrant une balance favorable du rapport bénéfice/risque pour les patients nouvellement éligibles à la pose de ce dispositif médical.
- 5) Clarification d'une notice d'utilisation sur la biocompatibilité des matériaux constitutifs de la valve. Le fabricant a confirmé la biocompatibilité de tous les matériaux et procédé à la modification de la notice.
- 6) Justification du manque d'explication, sur la notice d'utilisation d'une bioprothèse aortique, des précautions à observer par l'utilisateur lors de l'implantation de cette bioprothèse par la voie sous-clavière chez les patients présentant une perméabilité pré-existante de la prothèse de l'artère mammaire interne gauche / artère mammaire interne droite. Le fabricant interrogé a fourni des éléments de réponse permettant de considérer que ce risque est maîtrisé ; par ailleurs, il indique qu'en complément du manuel d'utilisation, une information spécifique est fournie aux utilisateurs potentiels au cours de la formation obligatoire qu'il dispense.

2.2. Investigations plus approfondies sur certains points des notices d'utilisation

2.2.1 Recommandations des sociétés savantes sur les indications du TAVI

Lorsque la surveillance du marché des bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter a débuté à l'ANSM en 2013, les recommandations des sociétés savantes qui faisaient

référence étaient les recommandations européennes émises par l'ESC/EACTS en 2012 (8) après une première version publiée en 2008 (5).

Tout comme la version de 2008, les recommandations stipulent, entre autres, que « l'utilisation du TAVI est indiquée pour les patients contre-indiqués à la chirurgie par l'équipe pluridisciplinaire (incluant un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un radiologue et un anesthésiste-réanimateur) et pourrait être envisagée chez les patients à haut risque non contre indiqués à la chirurgie ».

Dans ce dernier cas, le texte met en avant le rôle primordial de l'équipe pluridisciplinaire en précisant que la décision de recourir à un TAVI est du seul ressort de cette équipe qui calculera le risque opératoire du patient (par rapport à la chirurgie) en se fondant principalement sur l'état clinique du patient (existence de comorbidités telles que des atteintes pulmonaires, cérébrovasculaires, insuffisance rénale, paralysie...), sur son anatomie (caractéristiques rendant difficile une intervention chirurgicale, telles qu'une aorte porcelaine, un thorax irradié ...). Le texte présente des scores de risques tels que l'Euroscore ou le score STS comme des aides à la décision de recourir ou non à un TAVI. Un Euroscore $\geq 20\%$ et/ou un score STS $\geq 10\%$ sont suggérés comme valeurs seuils, « malgré leur tendance connue à surestimer le risque opératoire ». Les auteurs indiquent que le score STS pourrait permettre une évaluation plus « réaliste » du risque opératoire du patient.

En 2014, l'AHA/ACC a également émis des recommandations sur la gestion des patients porteurs de maladie valvulaire cardiaque.

Les indications présentes sur la notice d'utilisation de chacune des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter listées en annexe 1 ont donc été analysées au regard des recommandations européennes et américaines citées ci-dessus.

Les discussions ont porté sur :

- Le score de risques : Lors de l'évaluation des notices d'utilisation, il a été noté une hétérogénéité au niveau des descriptions des patients auxquels est destinée chaque valve alors que cette population est la même pour toutes les valves. Cette hétérogénéité se situe notamment au niveau des scores de risques (Euroscore, STS, risque opératoire procédural suivant le consensus VARC-2 (9)) et de leur valeur seuil (recommandations européennes ou américaines). La principale conclusion, suite à cette évaluation, est que les notices intègrent généralement les principes des recommandations mais que le manque d'uniformité des indications d'utilisation de chacune des valves d'un fabricant à un autre, peut être source de difficulté pour les utilisateurs dans leur choix de valve. Aussi, l'indication de pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transcathéter, mentionnée dans la notice d'utilisation, nécessite une attention particulière de la part des utilisateurs.

- La mention à l'équipe pluridisciplinaire : Etant donné le rôle crucial de cette équipe telle qu'établie dans les recommandations européennes de 2012 (8) puis américaines en 2014 (10), il est souhaitable qu'un rappel de ce rôle soit fait par les fabricants auprès des utilisateurs. Parmi les 6 fabricants questionnés sur ce point, 2 mentionnent déjà le rôle de cette équipe dans les notices d'utilisation de leurs valves, 2 autres ont indiqué procéder à un ajout sur les notices d'utilisation de leurs valves et les 2 derniers confirment le rappel de ce rôle lors des formations dispensées aux professionnels de santé utilisateurs des TAVI.

- L'âge du patient éligible au TAVI : contrairement aux deux autres critères présentés ci-dessus, l'âge des patients auxquels est indiqué un TAVI n'est ni évoqué dans les recommandations européennes de l'ESC/EACTS (5) (8) ni dans les recommandations américaines de l'AHA/ACC (10).

Pourtant, la moitié des fabricants précisent, dans leurs notices d'utilisation, la catégorie des patients candidats au TAVI en fonction de l'âge: 1 des 3 fabricants mentionne des « patients âgés », 1 autre mentionne les patients de 70 ans et plus, et le troisième, les patients de 80 ans et plus (différence expliquée par l'existence de comorbidités pour les patients de 70 ans, alors que le seuil à 80 ans est présenté comme seul facteur d'éligibilité au TAVI chez le second fabricant).

L'OMS, dans son rapport mondial sur le vieillissement et la santé publié en 2015 (11), a proposé de définir la vieillesse en deux classes : les plus de 65 ans représentant les personnes âgées et les

plus de 80 ans, les personnes très âgées. Il existe donc une formalisation de la notion de « patient âgé » avec des valeurs seuils en nombre d'années. Les valeurs fournies par les 2 fabricants dans la notice sont cohérentes avec le document de l'OMS. Aucun commentaire aux fabricants n'a donc été fait sur ce point précis.

Considérant la grande hétérogénéité des notices d'utilisation dans la description des patients auxquels sont destinés les bioprothèses aortiques valvulaires par voie transcathéter, alors que la population cible est identique, à savoir les patients à haut risque chirurgical ou contre indiqués à la chirurgie, un effort d'harmonisation serait souhaitable et pourrait être discuté dans le cadre d'un futur travail européen.

2.2.2 Traitement anti-calcification de certaines bioprothèses aortiques étudiées

La formation de lésions calcifiées sur les péricardes d'origine animale est un phénomène connu mais non totalement expliqué à ce jour. Elle est due à l'activité métabolique phosphocalcique des sites récepteurs de la valve. Une des conséquences de la présence de lésions calcifiées sur les feuillets des valves biologiques est une détérioration structurelle de la valve qui implique souvent la limitation de sa durée de vie.

Dans le but d'obtenir un tissu non antigénique, un tissu résistant d'un point de vue mécanique et dont la dégradation xéno-génique est minimisée (12), les feuillets d'origine animale, utilisés pour la conception des bioprothèses valvulaires par voie transcathéter, subissent en premier lieu différentes étapes de traitement au glutaraldéhyde.

Les traitements anti-calcification peuvent ensuite être appliqués sur ces valves sans pour autant être obligatoires. Ces traitements sont décrits dans la littérature depuis une vingtaine d'années.

La majorité des traitements effectués par les fabricants interrogés lors de cette étude, sont à base de solutions alcooliques (éthanol, isopropanol, 1,2 octanediol). Ce procédé est bien décrit dans la littérature et permet de limiter les calcifications des feuillets par élimination des phospholipides présents sur le tissu et du glutaraldéhyde en excès et changement conformationnel du collagène (13, 14).

Sur l'ensemble des notices d'utilisation analysées, la moitié précise l'utilisation d'un traitement anti-calcification. Lorsque les notices indiquaient un nom de procédé, les fabricants ont été interrogés sur la nature de ces procédés.

Par ailleurs, le traitement du péricarde porcine par une molécule spécifique, à savoir l'AOA (composé dérivé de l'acide oléique, acide gras à longue chaîne d'origine naturelle), effectué par un des 5 fabricants a fait l'objet d'une recherche plus approfondie.

Les articles bibliographiques dédiés à la démonstration du bénéfice de ce traitement sont rares, s'étalent sur une période de 1994 à 2005 et concernent principalement des résultats de préclinique. Aussi, ce fabricant a été interrogé sur les éléments de démonstration du bénéfice clinique d'un tel traitement.

Des données précliniques ont été fournies par le fabricant, données qui n'appellent aucune remarque particulière. Des données cliniques ont également été fournies. Celles-ci ne portent toutefois pas sur les bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter du fabricant mais sur deux valves chirurgicales qu'il fabrique également. Le fabricant a donc été interrogé sur la justification de l'équivalence entre ces deux valves et les bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter et notamment sur les aspects liés à la nature des tissus animaux constitutifs de ces valves et la quantité d'AOA déposée sur chacune des valves.

Même si les éléments portés à la connaissance de l'ANSM, ne permettent pas à ce stade, de démontrer de façon scientifiquement rigoureuse un bénéfice du traitement des tissus d'origine animale à l'AOA par rapport aux tissus non traités, aucun élément n'a conduit à remettre en cause la sécurité du dispositif médical final ainsi traité.

2.2.3 Autre

Il a été demandé à un fabricant la transmission des éléments de démonstration de la biocompatibilité d'un polymère injecté dans l'anneau d'une bioprothèse valvulaire aortique au concept innovant. Un rapport complet d'évaluation de la biocompatibilité ainsi qu'une analyse de risque ont été fournis par le fabricant. L'analyse de ces documents ne nécessite pas de remarque particulière à ce stade.

3. Conformité au règlement européen 722/2012

Le règlement 722/2012 remplace la directive 2003/32/CE depuis le 29 août 2013 et traite du risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes animales à des patients ou autres personnes par l'intermédiaire de dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale non viables ou de dérivés rendus non viables.

Ce règlement se veut plus contraignant que la directive notamment au niveau de la justification de l'utilisation de tissu d'origine animale au regard d'alternatives n'en contenant pas. Les tissus d'origine animale visés par le règlement sont issus des espèces bovine, ovine et caprine ainsi que divers animaux (cerfs, élans, visons et chats).

Parmi les fabricants de bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter recensées lors de cette surveillance du marché, 8 modèles de valves sont concernés par ce texte (différentes tailles par modèle de valve) et sont fabriqués par 5 fabricants sur les 6 recensés dans ce rapport.

La revendication de la conformité au règlement 722/2012 a été vérifiée pour l'ensemble des valves de ces 5 fabricants.

4. Conformité aux normes internationales NF EN ISO 5840-3 et 14160 applicables

L'ensemble des fabricants interrogés revendiquent notamment le respect des normes ISO 5840-3 et ISO 14160 qui sont des normes harmonisées⁴.

4.1 NF EN ISO 5840-3 (2013) : « Implants cardiovasculaires – Prothèses valvulaires – Partie 3 : Valves cardiaques de substitution implantées par des techniques transcathéter »

Cette norme internationale reprend, dans plusieurs domaines, les dispositions de l'EN ISO 5840 publiée en 2005 intitulée « Implants cardiovasculaires-Prothèses valvulaires » (remplacée par l'EN ISO 5840-1 publiée en novembre 2015) mais de façon délibérément moins définie afin de ne pas entraver les démarches de développement et d'innovation du TAVI. Par exemple : alors que le nombre de patients minimum à intégrer dans une étude clinique est défini pour une valve biologique chirurgicale suturée, celui-ci ne l'est pas pour un TAVI ; de même, un nombre de centres implantateurs pour mener une étude clinique est défini pour une valve biologique chirurgicale mais ne l'est pas pour un TAVI.

La norme 5840-3 (2013) est en cours de révision.

⁴ Une norme harmonisée est une norme européenne développée par une organisation normative européenne désignée par la Commission européenne (CEN, CENELEC ou ETSI) et dont la prise en compte (non obligatoire) présume de la conformité des DM à la législation européenne.

4.2 NF EN ISO 14160 (2011) : « Stérilisation des produits de santé – Agents stérilisants chimiques liquides pour dispositifs médicaux non réutilisables utilisant des tissus animaux et leurs dérivés »

Toutes les bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter sont stérilisées par trempage dans du glutaraldéhyde qui est connu comme ayant un effet microbicide tout en permettant de préserver les tissus d'origine biologique. La norme ISO 14160 spécifie les exigences relatives à la caractérisation d'un agent stérilisant chimique liquide et à la mise au point, à la validation, au contrôle et à la surveillance du procédé de stérilisation.

5. Données de durabilité

L'implantation chez l'homme de tissus d'origine animale pose la question de la durabilité de ces tissus avec, pour les bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter, des facteurs de limitation connus qui sont les phénomènes dits de dégénérescence et les phénomènes de calcification.

Le chapitre 2.2.2 de ce rapport traite des phénomènes de calcifications. Les phénomènes de dégénérescence seraient, quant à eux, dus à la détérioration du collagène constitutif des feuillets avec, notamment, une altération de la morphologie de ces derniers et des dommages structurels (fragmentation des fibres collagènes et élastiques lors de la compression dans le système de pose). Les conséquences cliniques seraient l'apparition de régurgitations au moins de grade 3 (importantes) et/ou de sténoses valvulaires.

Les fabricants ont été sollicités sur les données disponibles en termes de durabilité de leurs gammes de bioprothèses valvulaires par voie transcathéter. La totalité des fabricants ont positionné leurs réponses sur le respect du point 7.2.4.1 de la norme ISO 5840-3 :2013 et de l'annexe associée, c'est-à-dire par rapport à des tests in vitro. Ce texte exige le fonctionnement de la valve pendant au moins 200 millions de « cycles d'essais in vitro », et plus de 200 millions de cycle lorsque les matériaux n'ont pas d'historique clinique établi comme un feuillet/un obturateur de valve. Pour les composants structurels de support de la prothèse si existants, la norme indique au moins 400 millions de cycles.

En ce qui concerne la durabilité des bioprothèses valvulaires par voie transcathéter une fois implantées chez l'homme, les données fournies par les fabricants sont rares. Une recherche bibliographique a donc été nécessaire.

Le consensus VARC-2 (9) propose la mesure des régurgitations aortiques paravalvulaires et centrales post-procédurales par échocardiographie doppler comme paramètre initial significatif d'un dysfonctionnement de la bioprothèse. Dans le cas de suspicion d'un dysfonctionnement, le consensus recommande une évaluation attentive de la morphologie de la valve afin de confirmer une anomalie structurelle de celle-ci. Il a été constaté, lors de la recherche bibliographique effectuée, que la plupart des études/registres publiés comportent des mesures post procédurales des gradients transvalvulaires aortiques, comme propose le consensus. Toutefois, la majorité de ces études ne proposent pas une évaluation approfondie en termes de structure de la bioprothèse.

Les études/registres analysés dans cette recherche bibliographique documentent un suivi dit « long terme » qui est d'environ 7 ans (15, 16, 17). A cette période post implantation, les conclusions des études/registres sont relativement uniformes avec peu ou pas de dysfonctionnement de la bioprothèse. Il est à noter toutefois l'étude réalisée par le Pr Dvir (hôpital Saint Paul de Vancouver) et présentée au mois de mai 2016 à l'EuroPCR à Paris (18) qui montrerait, pour la première fois, des signes de dégénérescence sur 50 % des bioprothèses aortiques par voie transcathéter implantées après 8 ans d'implantation. Ces résultats restent cependant à confirmer.

Si le taux de survie médian des patients implantés renseignés dans les études/registres publiés est retenu, à savoir 3 à 4 ans (15, 16,17), les données cliniques long terme disponibles permettent de conclure que la durabilité des bioprothèses n'est pas, à ce stade, un facteur limitant pour l'utilisation de ces dispositifs médicaux. Cette conclusion n'est toutefois valable que lorsqu'il s'agit de patients considérés comme inopérables ou dits à haut risque chirurgical.

Des résultats à plus long terme sont attendus, notamment du fait de la pose de plus en plus fréquente de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter chez les patients à risque intermédiaire, qui sont des patients généralement plus jeunes (60 ans) (voir chapitre V).

Résumé Partie II :

L'ANSM a procédé au contrôle des certificats CE et des notices d'utilisation des bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter listées en annexe 1, au regard de la directive 93/42/CEE. Les résultats de ce contrôle n'appellent aucune remarque de nature à remettre en cause la conformité des DM aux exigences essentielles de la directive spécifiquement relatives à ces deux documents.

Des modifications de notice ont toutefois été réalisées par les fabricants à la demande de l'ANSM afin principalement de compléter des informations, d'apporter des précisions ou de rectifier des erreurs. De plus, l'analyse des indications portées sur les notices d'utilisation de chacune des bioprothèses aortiques par voie transcathéter amène au constat d'une grande hétérogénéité des descriptions des profils de patients auxquels les bioprothèses valvulaires aortiques sont destinées et ce, malgré une population cible visée identique pour l'ensemble des valves (le patient contre indiqué à la chirurgie ou à haut risque chirurgical. Cette hétérogénéité étant de nature à apporter de la confusion dans le choix d'une valve, les utilisateurs sont invités à la plus grande attention aux indications portées par les fabricants sur les notices d'utilisation.

Un effort d'harmonisation serait souhaitable et pourrait être discuté dans le cadre d'un projet futur de rédaction d'un guide spécifique consacré au TAVI et impulsé par la Commission Européenne. L'ANSM s'est positionnée pour participer à ce groupe de travail.

Le contrôle effectué par l'Agence a également porté sur la conformité des bioprothèses valvulaires par voie transcathéter au règlement européen 722/2012 relatif aux risques associés aux encéphalies spongiformes. Il est noté que l'ensemble des fabricants revendiquent le respect de ce règlement pour leurs bioprothèses par voie transcathéter.

Enfin, une des caractéristiques importantes de ces dispositifs médicaux, parce que constitués de tissus d'origine animale est leur durabilité une fois implantés. L'ensemble des fabricants revendiquent le respect de la norme ISO 5840-3 (2013) à savoir un fonctionnement correct après avoir subi un nombre défini de cycles de tests in vitro mais les données cliniques sont rares. Une recherche bibliographique effectuée permet de disposer de données relativement étoffées avec un recul de 7 ans post implantation et peu ou pas de dégénérescence observée des bioprothèses (sous réserve de confirmation des derniers travaux publiés du Pr Dvir(18)). Avec 7 ans de durabilité rapportée pour ces bioprothèses, ce paramètre n'est pas à ce stade un facteur limitant pour l'utilisation de ces dispositifs médicaux, chez les patients à haut risque chirurgical ou contre indiqués à la chirurgie. Il faudra néanmoins disposer de données à plus long terme notamment parce que les patients à risque chirurgical intermédiaire bénéficient déjà, dans la pratique, de ces dispositifs médicaux.

Partie III. Evaluation clinique

Dans le cadre de la surveillance du marché des bioprothèses valvulaires par voie transcathéter, il a été demandé à chaque fabricant de transmettre les taux des principales complications liées à ces dispositifs médicaux.

Il a été décidé de ne pas réaliser ce travail sur les bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcathéter de par le très faible volume de vente de ces valves en France mais ce sujet pourrait faire l'objet de travaux ultérieurs. A titre informatif, les principales complications de ces valves pulmonaires, citées dans la littérature, seraient : l'endocardite, les fractures de stent, la migration de la valve une fois implantée, la thromboembolisation pulmonaire, la régurgitation pulmonaire.

De plus, le travail de l'ANSM s'est focalisé sur l'aspect sécurité du patient vis-à-vis du TAVI. L'aspect performance, principalement caractérisé par deux paramètres, qui sont la diminution du gradient transvalvulaire et le rétablissement d'une surface valvulaire efficace, n'est pas abordé dans ce rapport. Les résultats présentés dans la littérature montrent pour la grande majorité des bénéficiaires cliniques certains au TAVI dans le traitement d'un RAC serré symptomatique.

Concernant les bioprothèses aortiques, les complications ont été retenues des données cliniques issues de la matériovigilance et des essais cliniques enregistrés à l'Agence. Parmi les complications observées, le choix a été fait de retenir les principales complications citées dans la littérature et ayant un impact direct sur le taux de mortalité ou entraînant des handicaps permanents (accidents vasculaires cérébraux, fuites paravalvulaires importantes à sévères), et les principales complications nécessitant des reprises endovasculaires ou chirurgicales ou l'implantation d'un dispositif médical (complications vasculaires majeures et troubles conductifs par exemple).

1. Descriptions des complications observées avec les bioprothèses aortiques

Les descriptions fournies ci-dessous sont volontairement générales. Pour avoir des définitions plus précises, il est possible de se référer aux publications du VARC et du VARC-2 (9).

- Accidents vasculaires cérébraux (AVC): le passage du TAVI dans les artères et en particulier, les phases de mise en place et le déploiement de ce dispositif au niveau d'un anneau aortique calcifié, sont susceptibles de libérer des embols à l'origine d'AVC. La majorité des AVC surviennent en péri et post procédure (dans les 30 jours après implantation) mais il existe une proportion non négligeable d'événements tardifs dont l'origine est davantage thrombogénique. Les AVC peuvent être ischémiques ou hémorragiques.
- Complications vasculaires majeures: ces complications ont généralement lieu dans le premier mois suivant la procédure et sont liées à l'accès ou au site d'accès. Elles sont fréquentes après implantation d'un TAVI, notamment par voie rétrograde transfémorale. Il s'agit généralement de dissections ilio-fémorales, dissections aortiques, saignements secondaires, perforations de l'artère iliaque, faux anévrismes, embolisations distales... Toutes ces complications nécessitent une réparation chirurgicale ou endovasculaire.
- Fuites paravalvulaires importantes à sévères : Celles-ci se produisent entre l'anneau natif et le cadre de la prothèse lorsque l'apposition de la prothèse n'est pas optimale comme, par exemple, lors d'un sous dimensionnement du TAVI, de la présence de calcification sur l'anneau aortique natif, d'une dilatation insuffisante de la prothèse, d'une profondeur d'implantation du TAVI inadaptée. Les fuites paravalvulaires sont connues comme étant un facteur prédictif de mauvais résultats cliniques après implantation d'un TAVI.

- Troubles de la conduction: Le risque engendré par l'existence des troubles de conduction est la survenue de blocs de branche gauche et ultérieurement de BAV. Ce risque est géré, en préventif ou en curatif, par la pose d'un stimulateur cardiaque en péri-opératoire ou plus tardivement. Les facteurs prédictifs identifiés pour l'apparition et le maintien de ces troubles sont : la profondeur d'implantation de la valve, l'adaptation prothèse-anneau aortique, l'épaisseur du septum, la calcification des feuillets non coronaires et la présence d'un bloc de branche droit préexistant.

2. Taux de complications calculés à partir des chiffres recueillis auprès des fabricants

2.1 Présentation des données fournies

L'ANSM a demandé aux fabricants de fournir les taux de chacune des 4 complications sélectionnées pour chaque étude/registre mené. La demande portait sur 3 périodes post implantation : 30 jours, 1 an et 2 ans. Afin de faciliter les comparaisons de chiffres et les conclusions, il a été décidé de transformer les taux fournis en nombre de patients.

L'ensemble des fabricants interrogés dans le cadre de cette surveillance du marché a transmis les taux de troubles de la conduction ayant nécessité la pose de stimulateurs cardiaques. Les calculs ont donc été réalisés sur ces taux de pose de stimulateur cardiaque. L'ANSM tient toutefois à souligner que le consensus VARC-2 proposait, dès 2012, de recueillir de façon distincte les taux de trouble de conduction et les taux de pose de stimulateurs cardiaques.

2.2 Limites de précision des données fournies et des calculs effectués

Certaines études/registres menés incluent des données « différentes » qui n'ont pas pu être écartées dans les calculs réalisés par l'ANSM et restent donc incluses dans les conclusions finales.

Il s'agit de :

- L'inclusion de patients implantés par des voies autres que la voie principale de l'étude/registre (fémorale ou transapicale) telles que la voie transaortique directe et/ou la voie sous clavière notamment (environ 20% des patients).
- L'inclusion, à la population des patients contre indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical, de patients à risque chirurgical moindre (risque intermédiaire et/ou faible).
- L'utilisation de définitions différentes des taux de complications en fonction, notamment, de la période à laquelle l'étude/registre a été mené : certaines données cliniques fournies par les fabricants ont été effectivement recueillies avant la publication des définitions standardisées établies pour les complications des TAVI par le VARC, d'autres l'ont été suivant ce système VARC et d'autres suivant une nouvelle version nommée VARC-2.
- L'inclusion de différentes générations de TAVI au sein d'une même étude/registre, sans distinction faite au niveau des résultats chiffrés présentés entre les différentes versions.

Les calculs effectués par l'ANSM contiennent également des approximations :

- Le nombre de patients, pour chaque complication et à chaque période, a été calculé en multipliant les valeurs des taux de complications fournis par le nombre de patients « encore en vie » à chaque période. Cette dernière donnée n'a pas toujours été disponible. Lorsque non fournie, le nombre de patients « encore en vie » à chaque période a été remplacé par le nombre de patients initialement inclus dans l'étude/registre (à t=0).
- Il a été supposé que les taux de complications fournis représentent « le nombre de patients ayant au moins un évènement indésirable ». Exemple : un taux d'AVC annoncé à 2 % est compris comme 2 patients sur 100 présentent 1 AVC. Le cas de patients présentant plusieurs complications n'a pas pu être considéré compte tenu des données disponibles.

Par ailleurs, pour les calculs réalisés, les principes ci-après ont été suivis :

- Les taux de complications fournis à des périodes autres que celles demandées pour cette surveillance du marché, à savoir par exemple 6 mois postopératoire, n'ont pas été pris en compte.
- Les résultats sur les études de faisabilité n'ont pas été pris en compte car ces études n'incluent qu'un nombre restreint de patients.

Enfin, la qualité statistique des études, dont sont issus les taux de complications fournis par les fabricants, n'a pas fait l'objet d'une évaluation de la part de l'ANSM dans le cadre de cette surveillance du marché (puissance de l'étude, adéquation du nombre de patients à l'objectif de l'étude, adéquation du critère de jugement principal...).

2.3 Résultats

Au total les données fournies sont issues:

- pour la voie transfémorale, de 14 études ou registres.
- pour la voie transapicale, de 6 études ou registres.

Toutefois, il a été constaté dans les études/registres transmis, l'absence de renseignement de taux de complications à certaines dates d'implantation. Les figures 3 et 4 ci-après présentent le nombre d'études et/ou registres pour lesquels les taux de chacune des 4 complications cliniques sélectionnées ont été fournis.

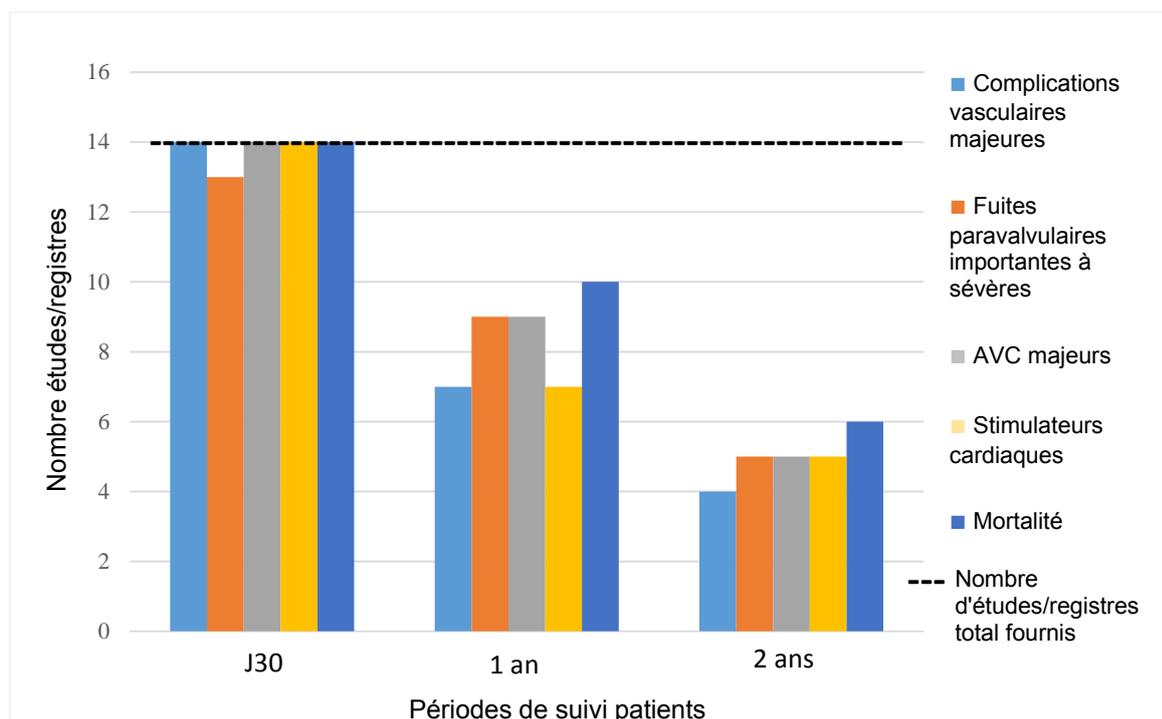


Figure 3 : Nombre études/registres par complication et par date d'implantation - Voie transfémorale

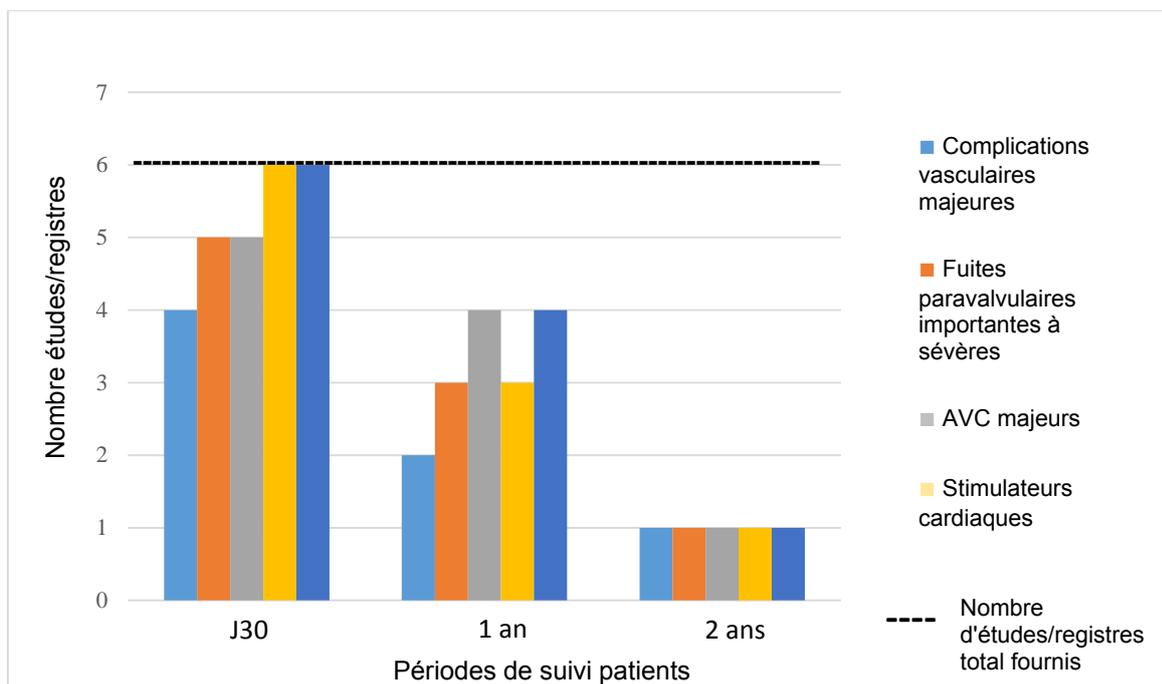


Figure 4 : Nombre études/registres par complication et par date d'implantation - Voie transapicale

Les tableaux présentés en Annexe 2 compilent les valeurs calculées, à partir des données fournies par les fabricants interrogés lors de cette surveillance de marché et considérant le point 2.2 ci-dessus. Les figures 5 et 6 ci-après illustrent les résultats chiffrés des tableaux de l'Annexe 2 :

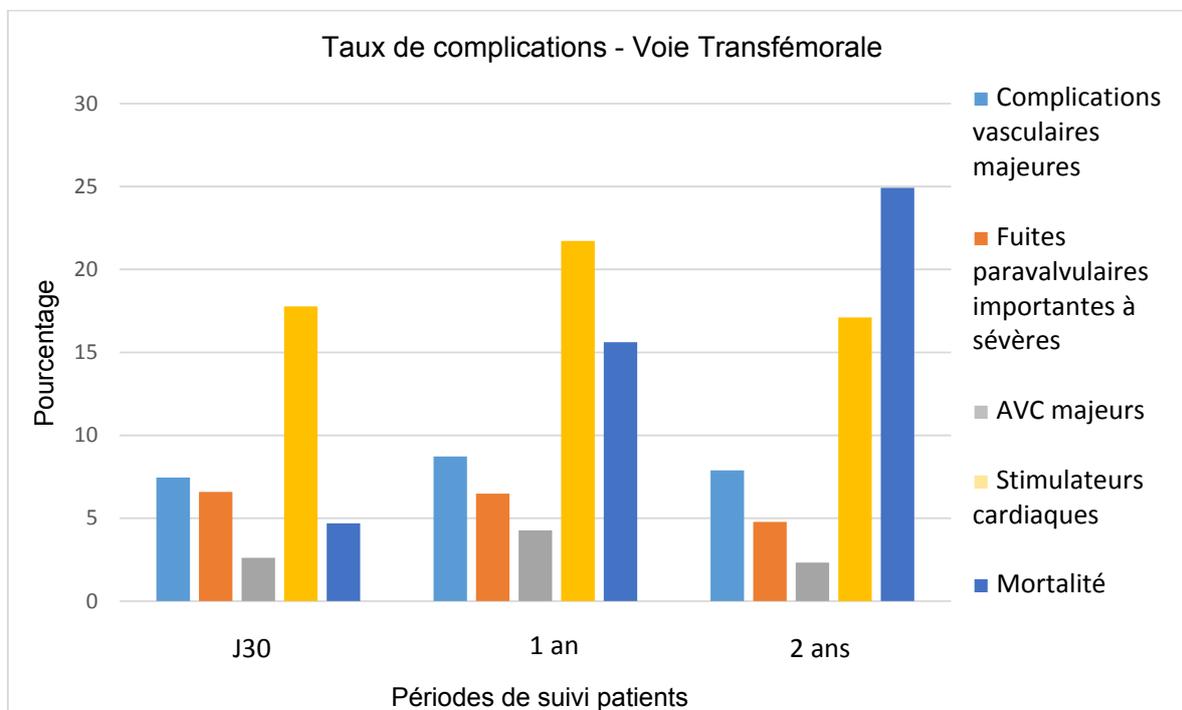


Figure 5 : Taux des 4 complications sélectionnées et mortalité – voie Transfémorale – Données calculées à partir des chiffres fournis par les fabricants.

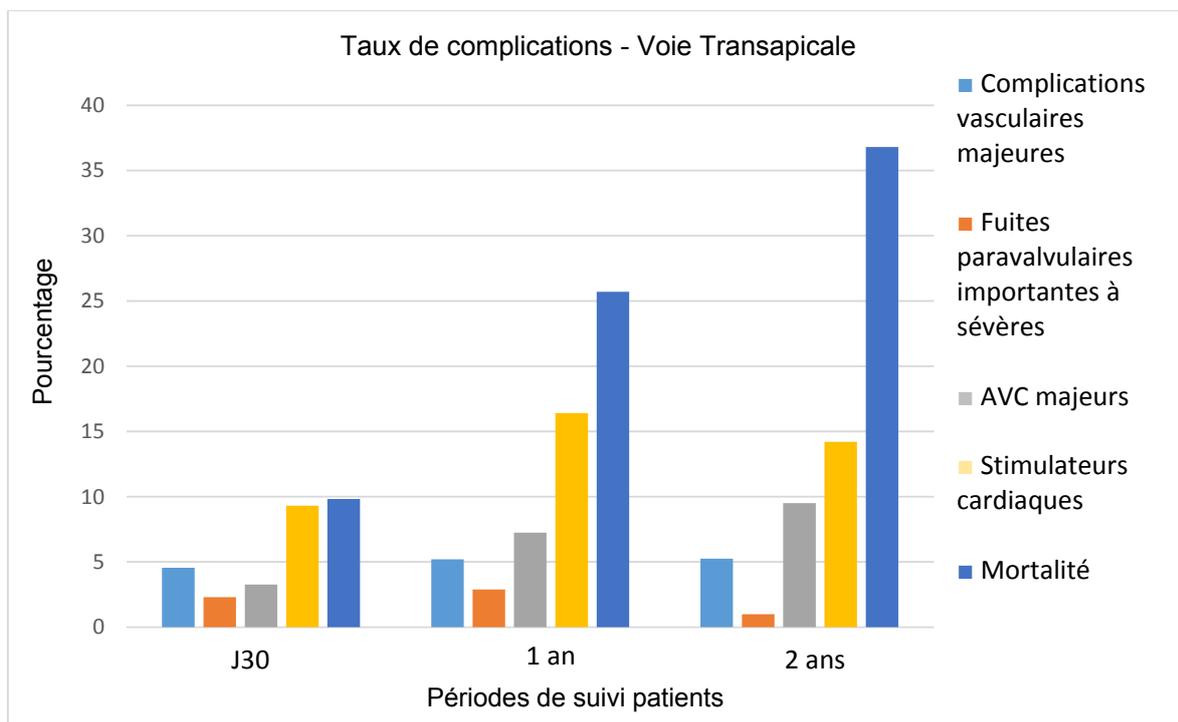


Figure 6 : Taux des 4 complications sélectionnées et mortalité – voie Transapicale – Données calculées à partir des chiffres fournis par les fabricants.

2.4 Discussion

La première constatation qui peut être faite des figures 3 et 4 est le caractère incomplet des données transmises par les fabricants. En effet, si à 30 jours post implantation, tous les taux de complications ont été transmis, pour chacune des périodes demandées, sur 13 des 14 études/registres menés pour la voie transfémorale, seules 4 études/registres renseignent l'intégralité des taux après 2 ans de suivi post implantation pour cette voie. Ce constat est également exact pour les études/registres menés pour la voie transapicale avec, à 2 ans de suivi, 1 seule étude/registre sur les 6 fournies au départ, renseignant la totalité des taux de complications demandés et taux de mortalité.

Aussi, une attention particulière des fabricants au recueil des données post implantation semble nécessaire à rappeler alors que les TAVI sont des dispositifs médicaux à haut risque car implantables et de classe III selon la directive 93/42/CEE et qu'un recul de 2 ans ne constitue pas un recul important pour un dispositif de ce type voué à un usage permanent.

Le deuxième constat principal est le taux de pose de stimulateurs cardiaques post implantation, quelle que soit la voie d'abord utilisée, et qui représente la « complication » prépondérante dans les données fournies par les fabricants.

Ce constat est connu et a été largement discuté et rapporté dans la littérature.

Une recherche sur l'impact clinique potentiel que pourrait avoir la pose d'un stimulateur cardiaque permanent après implantation d'un TAVI a été menée. Ce sujet n'a, à ce stade, fait l'objet que de rares publications malgré des taux de pose parfois supérieurs à 40%. Dans une étude de 2013 portant sur 1556 patients ayant bénéficié d'un TAVI avec pose d'un stimulateur durant les 30 jours post opératoire, Urena et al.(19) constatent que l'implantation d'un stimulateur n'est associée à aucune augmentation du taux de mortalité global ou cardiovasculaire ou de ré hospitalisation due à une défaillance cardiaque avec un suivi moyen post opératoire de 2 ans. Ce constat semble partagé, à ce jour, par la communauté scientifique (congrès EuroPCR 2016).

Toutefois, dans la littérature, la mention d'effet négatif de la présence d'un stimulateur cardiaque sur la fonction ventriculaire gauche au cours du temps est évoquée (19, 20). En juin 2016, Bourantas et al (21) font état de résultats discordants sur l'impact de la présence d'anomalies de conduction sur la mortalité des patients implantés par TAVI. Les auteurs citent trois études ne montrant pas d'association et une étude montrant une mortalité accrue chez des patients ayant développé un bloc auriculaire gauche durant la procédure. Sans parler donc de lien direct entre ces deux paramètres, comme discuté auparavant dans ce rapport, un effet négatif des dysfonctionnements de conduction sur la fonction systolique du ventricule gauche et sur l'état fonctionnel du patient ne peut être exclu.

Aussi, si aucune remarque particulière quant à ces taux de pose de stimulateurs élevés n'est faite à ce stade dans ce rapport, l'influence potentielle que pourrait avoir un stimulateur cardiaque sur la fonction ventriculaire gauche devrait donc faire l'objet d'études plus approfondies.

La troisième remarque concerne les taux non négligeables de complications vasculaires majeures pour la voie transfémorale. Un des axes de développement mis en place par les fabricants de TAVI pour réduire ces taux est la diminution des diamètres des cathéters de pose de ces dispositifs. Les diamètres sont ainsi passés en quelques années de 18Fr (French) de diamètre à 14Fr. Les résultats présentés en figures 5 et 6 étant issus d'études portant sur toutes les générations de valve y compris les toutes premières versions, il est possible que cela ait pu avoir un impact sur les taux.

Considérant la prévalence observée de l'utilisation de la voie transfémorale, à savoir, d'après les données confirmées dans la littérature, environ 80 % des patients subissant un TAVI, la réduction de ce taux devrait rester un des axes de développement futur des TAVI.

Par ailleurs, il est noté que tous les taux de complications, pour la voie transfémorale, à l'exception du taux de mortalité, auraient des valeurs plus élevées (sous réserve de la significativité statistique des différences trouvées) 1 an après implantation par rapport aux valeurs à 2 ans d'implantation. Ce serait également le cas pour le taux de fuites paravalvulaires et le taux de stimulateurs cardiaques pour la voie transapicale. Ce constat pourrait s'expliquer par le manque de données à 2 ans d'implantation.

Enfin, les taux de mortalité observés à 2 ans de suivi, à savoir autour de 25 % pour la voie transfémorale et légèrement inférieurs à 40% pour la voie transapicale, restent inférieurs aux taux référencés dans la littérature chez les patients à haut risque, présentant un RAC, et traités médicalement : 50 % de mortalité à 2 ans et 80% à 5 ans (3). Les taux de mortalité calculés à 1 an de suivi, pour la voie transfémorale et transapicale, sur les données fournies par les fabricants (autour de 15% et 25% respectivement), sont similaires à ceux des patients à haut risque chirurgical traités par chirurgie (autour de 25%) (4, 22). Le rapport bénéfice/risque de ces techniques reste donc favorable selon ces données.

3. Données des registres sur les 4 complications sélectionnées

Les données des registres ont été regardées au travers des quatre complications sélectionnées pour le présent rapport, à savoir les complications vasculaires majeures, les fuites paravalvulaires importantes à sévères, les AVC majeurs et les taux de stimulateurs cardiaques. Le taux de mortalité a également été retenu.

3.1 Registre France 2

Dans le cadre de la surveillance renforcée des TAVI, le rapport intermédiaire de décembre 2014 sur le registre France 2 a été transmis à l'ANSM (23). Ce registre a été initié par la Ministère en charge de la santé après avis de la HAS dans le but de recueillir des données cliniques sur ces dispositifs et a été réalisé sous l'égide des sociétés savantes de Cardiologie et de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV). C'est un registre prospectif, observationnel, ayant porté sur les 34 centres autorisés à implanter des TAVI. 4100 à 4200 patients porteurs d'un RAC dégénératif serré symptomatique ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 janvier 2012.

L'objectif principal du registre était la survie à 1 mois, 6 mois et le suivi chaque année jusqu'à 5 ans. Les objectifs secondaires étaient la survie sans évènement clinique et la survenue d'un dysfonctionnement de la bioprothèse aortique ou de la valve mitrale.

Il est important de noter que ce registre portait sur deux valves et que celles-ci étaient de première génération.

Le présent rapport s'est focalisé sur les taux des 4 complications cliniques sélectionnées (AVC, complications vasculaires majeures, stimulateurs cardiaques et fuites paravalvulaires importantes à sévères) présentés dans le registre. Les chiffres présentés en Annexe 3 ont été calculés à partir de chiffres tirés des tableaux 309 à 338 du rapport d'étude intermédiaire du registre France 2 (22). Les figures 7 et 8 illustrent ces résultats.

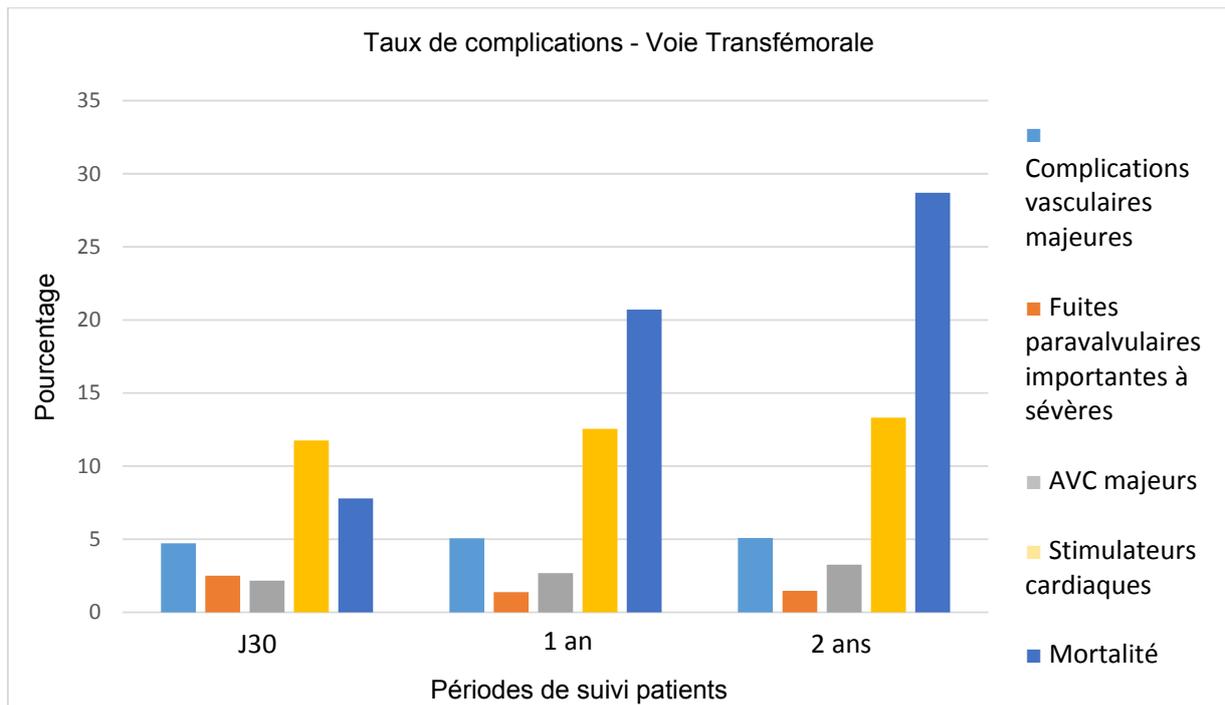


Figure 7 : Taux des 4 complications sélectionnées et mortalité – voie Transfémorale – Données registre France 2

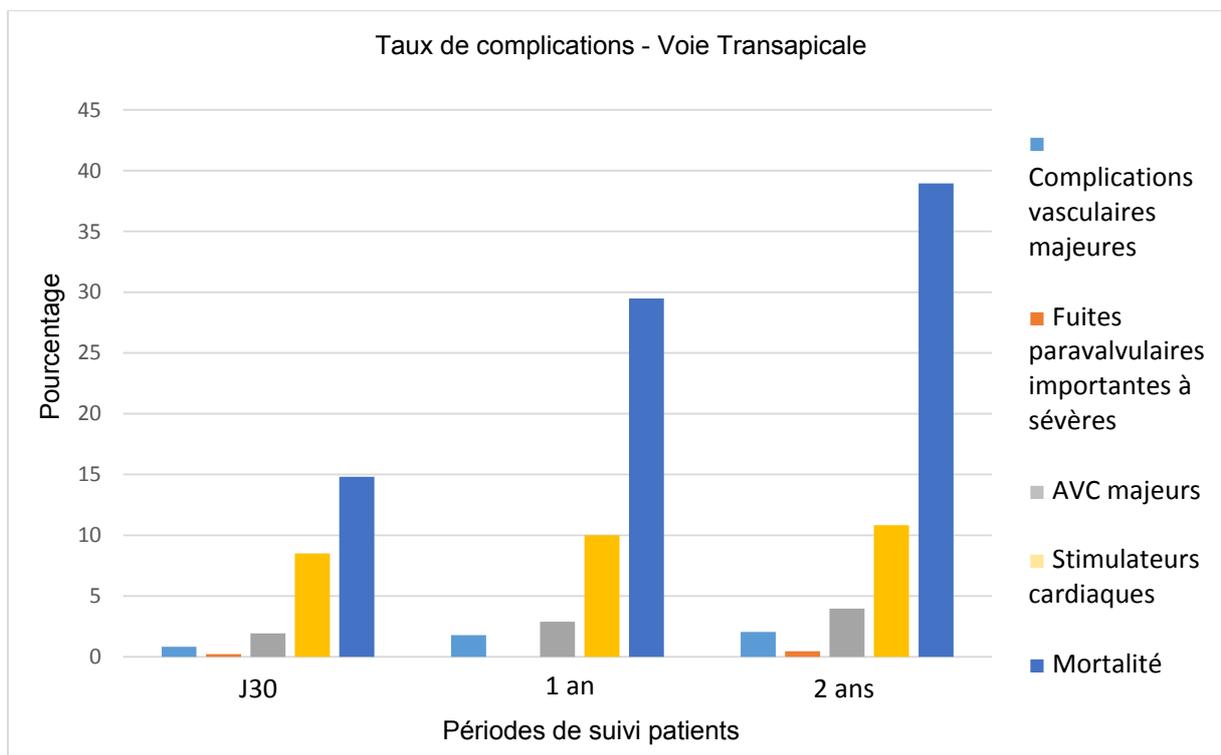


Figure 8 : Taux des 4 complications sélectionnées et mortalité – voie Transapicale – Données registre France 2

Discussion sur les résultats des figures 7 et 8 :

Le registre France 2 bénéficie d'un taux de suivi très élevé. Ainsi, contrairement aux données fournies par l'ensemble des fabricants pour le besoin de cette surveillance renforcée, les données sur les quatre complications sélectionnées sont ici disponibles, que ce soit à J30, 1 an et 2 ans de suivi post implantation. Comme pour les résultats obtenus à partir des données fabricants, les taux de pose de stimulateurs cardiaques sont les plus élevés, que ce soit pour la voie transfémorale et transapicale, parmi les 4 complications sélectionnées. Les complications vasculaires majeures restent également, pour la voie transfémorale, la deuxième complication la plus fréquemment observée.

La proportion entre patients opérés par voie transfémorale (73 %) et patients opérés par voie transapicale (18%) est également similaire à celle constatée à partir des données fournies par les fabricants et plus largement dans la littérature.

Par ailleurs, il a été noté dans le rapport du registre, que 3,5 % du total des patients inclus ont eu un TAVI suite à leur refus de subir une intervention chirurgicale. Selon une analyse univariée réalisée par les auteurs du rapport, le taux de mortalité à 1 mois après pose du TAVI serait, pour partie, influencé par ces patients. Il est à noter, dans un avis d'octobre 2015 relatif à la réévaluation des critères d'éligibilité des centres, que la HAS a rappelé que le refus de la chirurgie par le patient ne constitue pas une indication de la pose de TAVI et qu'un effort de renforcement de la communication vers les praticiens implanteurs sur les indications éligibles à la prise en charge LPPR notamment est nécessaire.

Comparaison des résultats des figures 5 et 6 (issues des données fabricants) et des figures 7 et 8 (registre France 2) :

Tenant compte des limites évoquées au point 2.2 et de l'absence d'évaluation de la qualité statistique des différentes études/registres fournis par les fabricants, la comparaison reste ici, sur le fond, qualitative.

Il est observé des taux de mortalité globalement plus élevés pour le registre France 2 (Voie transfémorale : 7,8 % à J30, 20,7% à 1 an et 28,7 % à 2 ans – Voie transapicale : 14,8 % à J30, 29,5 % à 1 an et 38,9 % à 2 ans) par rapport aux résultats calculés sur les données fabricants (Voie transfémorale : 4,7 % à J30, 15,6 % à 1 an et 24,9 % à 2 ans – Voie transapicale : 9.8 % à J30, 25.7 % à 1 an et 36.8 % à 2 ans). Ces différences semblent plus prononcées pour la voie transfémorale par rapport à la voie transapicale.

Pour expliquer ce constat, il est possible d'avancer le facteur lié au risque chirurgical du patient : le registre France 2 a inclus 34,9% de patient à risque intermédiaire ou faible mais les auteurs du rapport indiquent que la plupart présentaient un état concomitant de contre-indication chirurgicale et, les autres une contre-indication technique pour la circulation extracorporelle ; dans les études/registres fournies, il est probable qu'une proportion non négligeable de patients à risque intermédiaire aient été inclus sans pour autant qu'ils présentent un état concomitant de contre-indication chirurgicale, ce qui pourrait avoir influencé directement les taux de mortalité observés.

A contrario, il a été observé que la plupart des taux de complications étaient plus élevés dans les données issues des fabricants par rapport aux données du registre France 2: pour la voie transapicale, l'ensemble des taux sont légèrement supérieurs tandis que, pour la voie transfémorale, une différence serait encore plus notable pour les taux de stimulateurs cardiaques, de complications vasculaires majeures et de fuites paravalvulaires.

Une des explications pourrait être l'hétérogénéité des sources des données fournies par les fabricants en termes de nature de l'étude (étude clinique mais aussi registres, rétrospectifs, prospectifs..), d'origine des données (différents pays avec de multiples centres implantateurs), de pratiques cliniques suivant les centres implantateurs.

Résultats à 3 ans de suivi du registre

En octobre 2016, les auteurs du registre ont publié les résultats avec 3.8 ans de suivi moyen (24) et qui portent sur 90% des patients inclus initialement, à savoir 3781 patients. Les auteurs renseignent une mortalité toutes causes de 42% et l'absence de nouvelle opération ou ré intervention due à une dégradation structurelle de la valve. Les données présentées ne permettent pas de déterminer les taux à 3 ans des 4 complications sélectionnées dans le présent rapport.

Une de ces 4 complications est citée par les auteurs comme un des facteurs prédictifs de la mortalité toutes causes à 3 ans à savoir l'implantation d'un stimulateur cardiaque. Les auteurs indiquent en effet un taux de mortalité à 3 ans de 41.4% chez les patients non implantés avec un stimulateur suite à une procédure TAVI et 45.4 % pour les patients implantés avec un stimulateur ($p < 0.02$). Les auteurs concluent, à ce stade, à la nécessité de collecter des données à plus long terme sur des études spécifiquement centrées sur le lien potentiel entre ces deux paramètres. Les taux présentés restent inférieurs à ceux décrits dans la littérature pour les patients à haut risque chirurgical traités médicalement à savoir 50 % à 2 ans et 80% à 5 ans selon Auffret et al (3) et restent au même niveau que les taux présentés dans l'étude PARTNER I pour les patients à haut risque chirurgical opérés par voie chirurgicale (mortalité à 3 ans de 44.8 % pour les patients opérés par voie chirurgicale).

3.2 Autres registres

A titre informatif, un deuxième registre français a été initié en février 2013. Il s'agit du registre France TAVI, établi sous l'égide de la SFC et de la SFCTCV. Les objectifs de ce registre sont d'étudier en pratique le respect des indications de pose des TAVI telles que définies par la LPPR, d'observer la bonne tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et de rendre compte en vie réelle du type de valve posée ainsi que la voie d'abord associée.

En septembre 2016, le registre France TAVI incluait plus de 16200 patients dans 50 centres. Les premiers résultats de ce registre ne sont pas publiés à la date de rédaction de ce rapport.

Au niveau européen, de nombreux registres ont également été initiés sur les bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter. Le tableau 1 présente succinctement ces registres et le tableau 2, les taux des 4 complications sélectionnées.

Les données sont issues de la méta analyse publiée par Zeinah et al. en 2015 (25).

Tableau 1 : Présentation des registres européens portant sur les TAVI

Registres	Période	Nombre patients inclus	Nombre centres implantateurs
Registre Belgique	2007-2010	328	15
Registre France 2	2010-2011	3150	34
Registre Allemagne	2009-2010	1310	22
Registre Italie	2008-2012	774	21
Registre Espagne	2010-2011	1416	44
Registre Suisse	2011-2013	556	8
Registre Angleterre	2007-2010	1593	30

Il est à noter que le registre France 2 reste le plus large à ce jour en Europe en termes de patients inclus et de centres implantateurs (hormis le registre France TAVI actuellement en cours).

Tableau 2 : Taux à J30 des 4 complications sélectionnées tous registres confondus

Registres	% complications vasculaires majeures	% stimulateurs cardiaques	% AVC	% fuites paravalvulaires	% Mortalité J30
Tous	/	7%	3%	7%	8%

Les auteurs notent une hétérogénéité marquée dans les résultats, entre les états membres. Ils expliquent cela en partie par les différences en termes de pratiques sur la sélection des patients et le profil du risque des patients. Ce constat les amène à souligner l'urgence de définir des critères standardisés pour la sélection des patients bénéficiant d'une procédure TAVI. Ils indiquent également le manque d'efficacité de l'Euroscore (>20%) dans la prédiction, pour la pratique clinique quotidienne, de la mortalité à J30 et considèrent important de développer un score de risque TAVI pour permettre cette sélection des patients.

Comparaison avec les chiffres France 2 à J30 post procédure:

Les taux sur les 4 complications sélectionnées ainsi que sur le taux de mortalité à J30 entre le registre France 2 et l'ensemble des registres européens compilés par Zeinah et al. sont cohérents entre eux.

4. Autres données issues de la littérature

Au-delà des 4 complications sélectionnées et qui ont été discutées au préalable dans ce rapport, l'ANSM a regardé, dans la littérature, s'il existait d'autres problématiques propres aux bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter en termes de sécurité.

La veille bibliographique réalisée entre juin 2013 et décembre 2015 sur EMBASE (mot clé : TAVI) a révélé d'autres complications liées à la procédure TAVI mais celles-ci restent relativement rares à savoir, notamment, les obstructions coronaires, les embolisations de valve, la fibrillation atriale, les infarctus du myocarde.

Parmi les méta-analyses les plus récentes, celle de Garguilo et al (26) est retenue car elle porte sur une période relativement longue de procédure TAVI, à savoir 14 ans (avril 2002 à avril 2016) et sur un total de 16638 patients. Les auteurs ont réalisé cette analyse suivant le protocole PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta analyses). 5 études randomisées (dont de grandes études américaines PARTNER, PARTNER 2A, US Corevalve) et 31 études observationnelles ont été sélectionnées. Aucune problématique de sécurité, autre que celles mentionnées dans le présent rapport, n'a été soulevé.

En mai 2016, l'autorité compétente anglaise pour les médicaments et dispositifs médicaux (MHRA) a rédigé un rapport (27) présentant les forces et limites des bioprothèses aortiques par voie transcathéter ainsi qu'une vue d'ensemble sur ces dispositifs médicaux. Une recherche bibliographique a été menée sur les mots clés « TAVI » et « Complications » sur des articles internationaux parus entre janvier 2015 et avril 2016 et a permis de sélectionner 72 publications incluant plusieurs méta-analyses et revues systématiques sur le sujet.

La MHRA cite comme complications les plus sérieuses suite à un TAVI, les 4 complications sélectionnées dans le présent rapport. De plus, les constats faits par la MHRA sur les complications connues de la procédure TAVI sont similaires à ceux faits dans le présent rapport avec, peut-être, une recommandation supplémentaire faite sur les complications vasculaires. En effet, la MHRA souligne la nécessité de mener des études complémentaires au sujet d'une influence potentielle de ces complications sur le taux de mortalité à J30 post-TAVI.

Tout comme dans la méta analyse de Garguilo et al, aucune problématique touchant à la sécurité de ces dispositifs médicaux, autre que celles déjà citées dans le rapport présent, n'a été mise en évidence dans le rapport rédigé par la MHRA.

De plus, parmi les références bibliographiques citées dans ce dernier rapport, il est noté la publication des résultats du registre TVT (Transcatheter Valve Therapy) par Holmes et al (28). Ce registre est important car il a été initié et est suivi par les deux grandes sociétés savantes américaines à savoir la STS (The Society of Thoracic Surgeons) et l'ACC (American College of Cardiology). Il regroupe les résultats de 348 centres aux Etats Unis sur 26414 patients ayant subi une procédure TAVI entre 2012 et 2014 et fait référence, pour la FDA. Ce registre n'aborde pas de problématique de sécurité autre que celles mises en évidence dans le présent rapport.

Enfin, outre l'implantation d'un stimulateur cardiaque, les auteurs du Registre France 2 mettent en évidence 8 autres facteurs prédictifs du taux de mortalité des patients implantés dont 6 facteurs de comorbidités pré procédurales (sexe masculin, indice de masse corporelle, fibrillation atriale, patient dialysé, classement fonctionnel du patient, Euroscore), 1 facteur post procédural à savoir les régurgitations aortiques importantes à sévères et 1 facteur procédural (l'utilisation des voies transapicale ou transclavière).

Les auteurs soulignent la nouveauté du constat d'une relation entre le taux de mortalité à 3 ans et l'utilisation de la voie sous clavière pour la procédure TAVI avec un taux de mortalité plus élevé pour cette voie. De ce fait, ils rappellent que la voie transfémorale reste la voie privilégiée pour l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter. Ce point n'a pas fait l'objet, à ce stade et à la connaissance des auteurs de ce rapport, d'autres études publiées.

Résumé Partie III :

L'étude des données cliniques relatives aux bioprothèses aortiques par voie transcathéter a été centrée sur 4 complications sélectionnées pour leur prévalence et/ou leur impact clinique. Il s'agit des accidents vasculaires cérébraux, des complications vasculaires majeures, des fuites paravalvulaires importantes à sévères et des troubles de la conduction (remplacées par le taux de pose de stimulateurs cardiaques).

Un des premiers constats est la quantité très importante de données cliniques recueillies et disponibles pour ces dispositifs médicaux. Toutefois, malgré ce constat, il a été observé un manque de données complètes fournies par les fabricants concernés par cette surveillance du marché (renseignement des taux des 4 complications aux trois périodes de suivi définies pour cette surveillance du marché). Etant donné le haut niveau de risque que représentent les TAVI (DM de classe III implantables à usage permanent), un suivi plus cadré est attendu. Une attention particulière doit donc être apportée par les fabricants au recueil des données post commercialisation dans le cadre de leur surveillance du marché.

De l'analyse des données, il a été également noté que la pose de stimulateurs cardiaques post implantation TAVI est la complication la plus fréquente des 4 analysées. Les complications vasculaires majeures représentent quant à elles la deuxième source de complications chez les patients ayant reçu un TAVI pour la voie transfémorale.

Bien que les données recueillies sur ces deux taux de complications n'aient pas mis en évidence, à ce stade, de problématique justifiant la prise de mesure, elles doivent attirer l'attention des fabricants et des utilisateurs dans leur pratique quotidienne.

Par ailleurs, des études spécifiques pourraient être utiles pour étudier l'influence potentielle de l'implantation d'un stimulateur cardiaque sur la mortalité des patients, suite aux résultats enregistrés à 3 ans de suivi dans le registre France 2. Plus précisément, l'impact de la présence d'un trouble de la conduction et de l'implantation d'un stimulateur sur la fonction systolique du ventricule gauche devrait être exploré.

De même, il serait souhaitable que les taux de troubles de la conduction, pré ou post implantation d'un TAVI, soient des données collectées et disponibles, comme recommandé dans le document du VARC-2 notamment.

La maîtrise du taux de complications vasculaires majeures devrait également rester un des axes de développement futur des TAVI et des études complémentaires permettraient d'éclaircir le lien qu'il peut exister entre cette complication et le taux de mortalité post TAVI. L'influence de la voie sous clavière sur le taux de mortalité pourrait également être un axe d'étude.

Enfin, aucune problématique liée à la sécurité des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter, autre que celles mentionnées dans le rapport présent, n'a pu être relevée à ce stade par les recherches bibliographiques telles qu'effectuées dans le cadre de cette surveillance du marché.

PARTIE IV. Analyse des données de matériovigilance de 2010 à 2015

La matériovigilance consiste à surveiller et analyser les déclarations d'incidents graves ou de risques d'incidents graves (définis à l'article L.5212-2 du code de la santé publique) mettant en cause des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.

La déclaration de ces événements permet de discriminer les incidents de fréquence ou de typologie inattendue et de détecter les signaux d'alerte. Il est donc nécessaire de signaler systématiquement à l'ANSM tout incident grave ou risque d'incident grave ou toute information relative à la sécurité des dispositifs médicaux afin de faciliter la détection de signaux d'alerte.

Une analyse des signalements de matériovigilance rapportés sur des TAVI aortiques ou pulmonaires a été effectuée sur une période de 6 ans : de début 2010 à fin 2015.

Entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015, les déclarations d'incidents concernant les TAVI proviennent pour environ 78 % des fabricants et pour 22 % des établissements ou des professionnels de santé.

Cette tendance est inversée par rapport au bilan d'activité 2014 de l'ANSM. Ce dernier montrait que sur 13817 incidents de matériovigilance déclarés cette même année pour les dispositifs médicaux hors implants mammaires, près de 54 % étaient remontés par les établissements de santé, 37 % par les fabricants et 9 % par les autres acteurs, tels que les professionnels de santé non hospitaliers ou les associations de patients par exemple.

La raison de cette inversion pour les incidents liés aux TAVI n'est pas connue. Une explication possible viendrait du fait qu'il s'agit d'une technologie sensible encore récente, ce qui peut inciter les industriels à recueillir un maximum de données de surveillance du marché. Néanmoins, cela peut introduire un filtre : en effet l'ANSM peut ne pas être informée d'un incident ou risque d'incident grave si le fabricant le considère comme non reportable alors que l'interprétation de l'agence aurait été différente.

1. Evolution annuelle du nombre d'incidents

Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2015, 176 signalements relatifs à des TAVI aortiques ou pulmonaires ont été enregistrés à l'ANSM, dont 13 actions correctives de sécurité et 163 incidents.

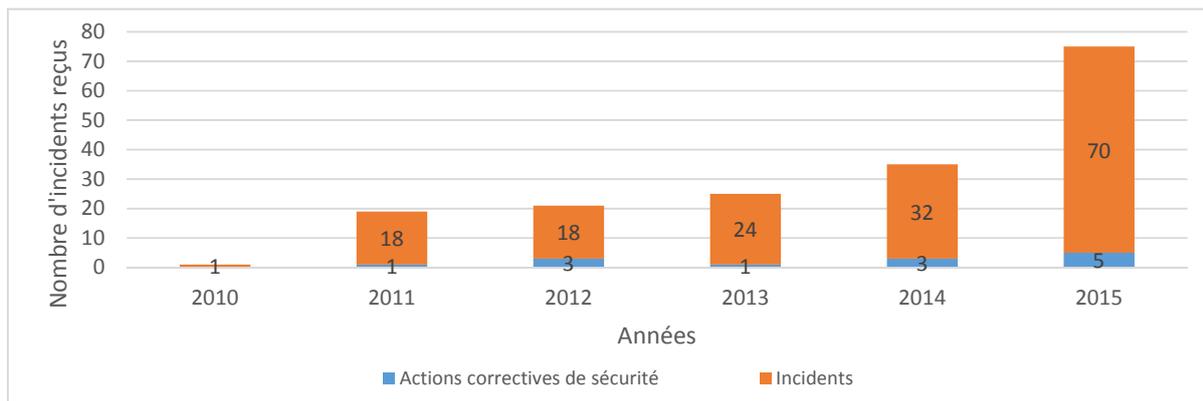


Figure 9 : Evolution entre 2010 et 2015 du nombre annuel de signalements d'incidents ou d'actions de sécurité reçus à l'ANSM

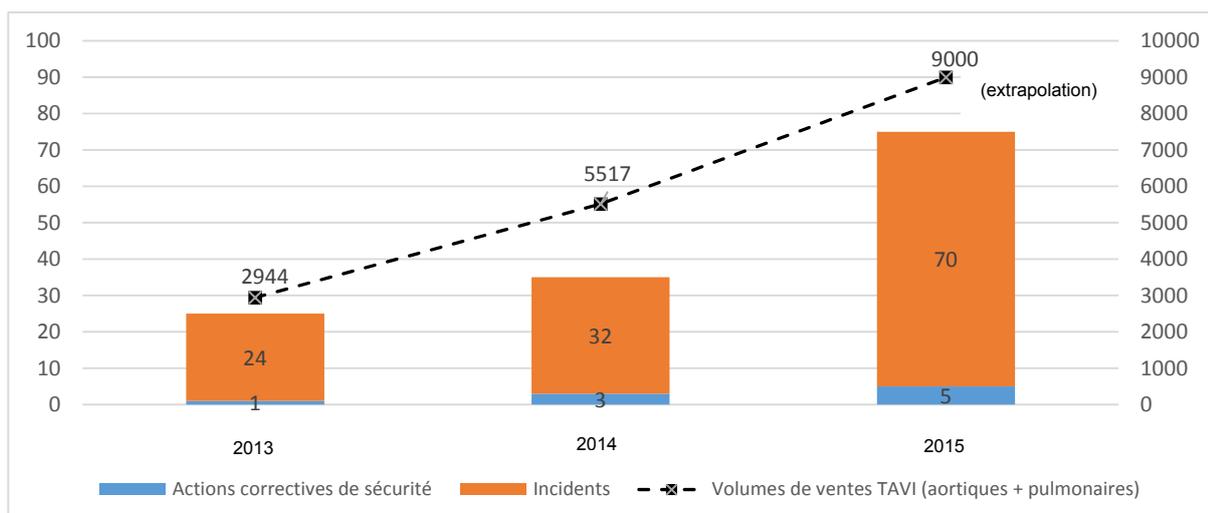


Figure 10 : Progression des volumes de vente des bioprothèses aortiques par voie transcathéter et du nombre d'incidents en France entre 2013 et 2015. Le volume de ventes 2015 a été extrapolé à partir des données de ventes sur les 6 premiers mois de l'année.

La figure 9 ci-dessus montre l'évolution du nombre de signalements, toutes TAVI confondues, sur la période analysée. Le nombre de signalements est en augmentation progressive de 2010 à 2014, passant de 1 en 2010 à 32 en 2014. En 2015, le nombre de signalements a plus que doublé par rapport à l'année précédente.

Cette augmentation pourrait s'expliquer par deux facteurs :

- le nombre croissant d'implantations en France d'une part, la technique étant en plein essor comme exposé au chapitre 2 de la partie I (voir page 4). L'augmentation du nombre de signalements semble d'ailleurs suivre la progression des volumes de ventes des TAVI en France, comme le montre la figure 10.

- La diversité récente des modèles de bioprothèses aortiques par voie transcathéter sur le marché d'autre part. En effet, de 2010 à 2013, la quasi-totalité des signalements porte sur les 2 modèles historiques de bioprothèses, ou sur leurs systèmes de pose. C'est à partir de 2014 que les modèles de bioprothèses plus récents font également l'objet de signalements de matériovigilance. Cette diversité des modèles représentés en matériovigilance est davantage marquée en 2015.

Il faut s'attendre à ce que cette tendance se poursuive dans les années à venir.

2. Les principales alertes de sécurité

2.1 Système de pose pour valve Lotus de Boston Scientific

Les valves Lotus et leur système de pose ont obtenu le marquage CE en octobre 2013. Suite à plusieurs signalements faisant état de détachements imprévus de la valve de son système de pose en cours de procédure, la société Boston Scientific a diffusé une information de sécurité en août 2014 aux utilisateurs les informant des risques associés à ce problème et des moyens de limiter sa survenue.

A l'issue de ses investigations, le fabricant a procédé à une modification de la conception du système de pose pour corriger ce problème et a procédé, en novembre 2014, au rappel des systèmes de pose non corrigés.

2.2 Valves Portico de St Jude Medical

Les valves Portico ont obtenu le marquage CE en novembre 2012 (diamètre de 23 mm) et en décembre 2013 (diamètre de 25 mm). En septembre 2014, la société St Jude Medical a décidé de suspendre temporairement l'utilisation de ces dispositifs au niveau mondial suite à plusieurs signalements faisant état d'une mobilité réduite des feuillets des valves détectée par un scanner 4D.

A l'issue de ses investigations, le fabricant a estimé que l'analyse globale du rapport bénéfice / risque de la valve Portico n'était pas modifiée par cette anomalie et a décidé de lever la suspension d'utilisation.

Par la suite, des travaux de plusieurs équipes dans le monde ont montré que la problématique de mobilité réduite des feuillets n'était pas spécifique aux valves Portico mais concernait l'ensemble des valves biologiques, chirurgicales ou par voie transcathéter, disponibles sur le marché.

Après analyse des données disponibles sur cette anomalie, l'ANSM conclut qu'il n'y a pas d'élément justifiant la prise de mesures à ce stade.

En effet, la mobilité réduite des feuillets ne semble pas avoir de répercussion sur le fonctionnement des valves et n'aurait pas de conséquence clinique connue pour les patients. De plus, ce phénomène semble être sensible à une modification du traitement anticoagulant usuel. L'ANSM continue de suivre les données disponibles sur ce sujet, et notamment les études actuellement en cours visant à optimiser les régimes d'anticoagulation associés aux prothèses valvulaires biologiques, ce qui devrait permettre de diminuer ce phénomène.

2.3 Système de pose Edwards Commander pour valve Sapien 3

Les systèmes de mise en place Commander d'Edwards ont obtenu le marquage CE en janvier 2014. En février 2015, après avoir détecté une dérive du nombre de signalements concernant des défaillances d'un mécanisme interne du système Commander susceptible de compliquer son utilisation, Edwards a diffusé une information de sécurité. En parallèle, ce fabricant a mis en œuvre des solutions afin de corriger cette défaillance.

Suite aux investigations menées par l'ANSM et aux échanges avec le fabricant Edwards, ce dernier a pris des mesures complémentaires afin de garantir la sécurité des patients. En conséquence, le fabricant a diffusé une nouvelle information en juin 2015 précisant aux utilisateurs que des systèmes Commander corrigés étaient disponibles sur le marché et s'est engagé à procéder, dès que les contraintes logistiques le permettraient, au rappel de l'ensemble des systèmes Commander non corrigés qui n'ont pas été utilisés. Ce rappel a eu lieu en août 2015.

3. Les principaux incidents signalés

Les 176 incidents et alertes de sécurité signalés à l'ANSM peuvent être regroupés en 4 grandes catégories :

- les complications cliniques,
- les problèmes techniques ou mécaniques liés à l'utilisation des systèmes de pose ou aux accessoires,
- les problèmes fonctionnels de la valve,
- les défauts relevant de la qualité.

Il est important de noter que les données présentées ici ne sont pas superposables à celles issues des études cliniques ou des registres du chapitre 3.

En effet, ce sont principalement des incidents graves ou risque d'incidents graves mettant en cause les bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter, qui sont signalés dans le cadre de la matériovigilance, tandis que les études cliniques et les registres visent à prendre en compte l'ensemble des

complications cliniques graves observées, qu'elles soient liées ou non à une éventuelle défaillance des dispositifs.

Le tableau 3 ci-dessous montre, pour chaque catégorie, des exemples des principales typologies⁵ d'incidents signalés.

Tableau 3 : Principales typologies d'incidents signalés entre 2010 et 2015

Catégories d'incidents	Nombre de signalements reçus entre 2010 et 2015	Les principales typologies d'incidents
Complications cliniques	77	Trouble de la conduction Décès Accident vasculaire cérébral Thrombose Dissection aortique
Problèmes techniques ou mécaniques associés aux systèmes de pose ou aux accessoires	86	Positionnement non-optimal de la valve, Problèmes de déploiement ou de largage de la valve, Fuite de liquide via le système de pose, Rupture du ballon porteur de la valve (pour les modèles dont la valve se déploie à l'aide d'un ballon)
Problèmes fonctionnels des valves	8	Dégénérescence précoces des feuillets biologiques Fuite valvulaire
Défauts qualité	5	Problème d'étiquetage ou erreur de conditionnement

Contrairement aux défauts qualités, pour lesquels la cause est évidente (problème en cours de production ou de distribution), il n'est pas toujours possible de déterminer la cause des autres catégories d'incidents.

Ceci vient du fait que ces incidents résultent généralement d'une combinaison de plusieurs facteurs, les plus fréquemment rapportés étant :

- les contraintes anatomiques du patient (aorte tortueuse, angulation importante entre l'aorte et l'artère fémorale, etc.),
- la présence d'obstacles vasculaires sur le trajet jusqu'à la valve native qui peuvent rendre la procédure complexe (exemple : sténoses, calcifications),
- l'existence d'éventuelles pathologies sous-jacentes,
- une défaillance des dispositifs utilisés en cours d'implantation.

Résumé Partie IV

A ce jour, les données de vigilance de 2010 à 2015, n'ont pas mis en évidence de nouvelle problématique particulière sur les bioprothèses aortiques par voie transcathéter justifiant la prise de mesures.

Le nombre de signalements d'incidents concernant les TAVI augmente depuis 2010 mais semble suivre la progression des volumes de vente de ces dispositifs en France.

L'ANSM poursuit la surveillance des incidents concernant ces dispositifs.

⁵Définition de la typologie d'un incident : dénomination du dysfonctionnement ou de la complication rapporté à l'ANSM dans le cadre de la vigilance (ex : Thrombose, défaut de déploiement de la valve, etc)

1. Evolution rapide de la conception et des modèles mis sur le marché

Les modèles de bioprothèses aortiques par voie transcathéter sont en constante évolution pour répondre aux attentes des professionnels de santé et tenter de pallier les complications les plus fréquemment rencontrées. Parmi ces évolutions, sont notées :

- La réduction des fuites paravalvulaires importantes à sévères par, notamment, l'évolution de l'architecture des prothèses (ajout de jupe externe permettant de limiter l'espace entre la prothèse et l'anneau), de la mesure de la racine aortique et du déploiement de la bioprothèse,
- La réduction du risque d'occlusion coronaire (par une position de la valve dite anatomique) ou de rupture de l'anneau aortique,
- La réduction du taux de complications vasculaires avec, notamment, la diminution du diamètre des cathéters de pose,
- La limitation du taux de troubles conductifs par un placement optimal de la valve. Certaines bioprothèses de deuxième génération présentées par les fabricants interrogés, ont la capacité d'être repositionnables et recapturables.

A ce titre, les données fournies par les fabricants font apparaître la mise sur le marché d'une version modifiée d'une valve existante tous les 3 à 4 ans environ. Ce renouvellement rapide pose la question du recul en termes de données cliniques pour l'obtention du marquage CE.

De nombreuses études cliniques sont en cours sur des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter et sur leurs évolutions, dont plusieurs ont fait l'objet de demandes d'autorisation d'essai clinique déposées à l'ANSM.

Il est constaté que pour l'ensemble des bioprothèses aortiques par voie transcathéter étudiées dans ce rapport, le marquage CE a été obtenu avec des données cliniques à 30 jours post implantation (ces études sont pour la plupart poursuivies par les fabricants, après obtention du marquage CE, sur des durées de 2 à 5 ans). Cette durée se justifiait, pour les premières générations de bioprothèses, suite à la démonstration de taux de mortalité à 1 an inférieurs entre patients opérés par TAVI et patients ayant reçu un traitement médicamenteux et donc à la décision de non perte de chance pour le patient contre indiqué à la chirurgie. Toutefois, l'ANSM estime que le marquage CE des versions ultérieures devrait être supporté par un recul clinique plus long que celui actuellement observé. Ce point a été discuté avec les autorités compétentes européennes dans le cadre des travaux de révision du guide d'application MEDDEV 2.7.1 consacré à l'évaluation clinique et destiné aux fabricants et organismes notifiés. La nouvelle version de ce guide a été adoptée et publiée en juin 2016 (29) et stipule (Annexe 8 consacrée aux dispositifs destinés à couvrir des besoins médicaux non satisfaits) que pour la mise sur le marché de dispositifs médicaux consécutivement à la mise sur le marché du premier DM innovant, les fabricants devraient notamment tenir compte des preuves cliniques recueillies sur ce premier DM.

Un prochain travail européen devrait porter sur la rédaction d'un guide spécifique à l'attention des fabricants pour les bioprothèses aortiques par voie transcathéter. Ce travail, amorcé début 2016, pourrait correspondre à l'exigence du nouveau règlement européen DM portant sur ce point spécifique. L'ANSM a intégré le groupe européen chargé de la rédaction de ce guide.

2. Elargissement de la population cible pour le traitement des RAC serrés

2.1 Définition du risque chirurgical d'un patient par les scores de risques

Les scores de risques tels que l'Euroscore, le STS, et plus récemment l'Euroscore II et le STS-PROM, restent des indicateurs qui viennent en support de l'estimation du risque chirurgical du patient. Toutefois, ces scores seraient inadaptés pour prédire les conséquences cliniques à long terme et les complications procédurales d'un TAVI. Ils ont effectivement été développés et validés dans les populations à risque chirurgical dit « standard » et servent à prédire la mortalité à court terme (à l'hôpital ou 30 jours après implantation) après une intervention chirurgicale de remplacement de la valve aortique (Zeinah et al. (25)). Ils sont indiqués comme présentant des insuffisances importantes notamment lorsqu'il s'agit d'estimer le risque d'une population aussi hétérogène que celle éligible au TAVI.

A ce titre, des discussions sont en cours au sein de la communauté scientifique sur la manière d'adapter les scores de risque au TAVI. Les questions débattues sont:

- 1) comment améliorer la discrimination entre le faible risque chirurgical et le haut risque chirurgical,
- 2) comment identifier les patients qui devraient être dirigés vers un TAVI,
- 3) comment prédire les risques procéduraux et les conséquences cliniques des candidats au TAVI.

De même, certains auteurs proposent une stratification pragmatique du risque des patients avec une sténose aortique sévère en prenant en critère principal l'âge du patient (ou bien l'espérance de vie du patient) et l'existence de facteurs de risque.

A ce stade, ce qui semble important de retenir, comme évoqué au point 2.2 de la partie II de ce rapport, est le rôle joué par l'équipe pluridisciplinaire qui seule apprécie le risque chirurgical du patient et reste primordiale dans la décision de recourir à un TAVI. L'établissement de critères standardisés pour la sélection des patients, comme souligné par Zeinah et al (25), est néanmoins souhaitable.

2.2 Evolution du niveau de risque chirurgical

En 2012, les recommandations de l'ESC indiquaient que le TAVI ne devrait pas être réalisé chez des patients à risque intermédiaire pour la chirurgie et que des études étaient nécessaires sur cette population. En 2014, les recommandations américaines réitérèrent ce message.

Pourtant, dans la pratique clinique, de 2011 à 2016, l'évolution du risque chirurgical vers le niveau intermédiaire voire faible s'est effectuée. D'après les données du registre France 2, l'Euroscore des patients bénéficiant d'un TAVI en France a régulièrement diminué depuis 2010 – 2011 et serait passé de 21,9 en 2011 à 18,8 en 2014. Selon Popma (30), les patients à risque intermédiaire pourraient représenter 40 à 50% du volume actuel des remplacements valvulaires aortiques par chirurgie.

Ce phénomène n'est pas spécifiquement français car il en est de même dans les autres pays européens et ce, depuis quelques années : score STS passé de $7,1 \pm 5,4\%$ à $4,8 \pm 2,6\%$ dans une étude monocentrique sur 420 patients menée par le German Heart Center Munich (Lange et al. (31)) ; 65,3% de patients à risque intermédiaire et 10,5 % de patients à faible risque, inclus dans une étude monocentrique prospective en Suisse sur 389 patients (Wenaweser et al. (32)); score moyen STS de 4,5% sur 182 patients dans une étude monocentrique rétrospective en Italie (Latib et al. (33)).

Afin d'obtenir des données cliniques appropriées, des essais cliniques ont été ou sont toujours menés sur des patients dits à risque intermédiaire avec en comparateur des patients opérés par voie chirurgicale. Les critères primaires étudiés dans ces études sont le taux de mortalité toute cause et le taux d'AVC handicapant, à 2 ans de recul. Il peut être cité l'étude PARTNER II (cohorte A) dont l'une des conclusions est la non infériorité du TAVI par rapport à la chirurgie sur les deux critères principaux définis (résultats publiés en avril 2016 par Leon et al. (34)), l'étude NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention) qui conclut de façon similaire sur les résultats à 1 an post implantation et l'étude SURTAVI (Surgical replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation) actuellement en cours de recrutement de patients et dont l'objectif est d'inclure 2500 patients. Certaines ont fait l'objet de demandes d'autorisation d'essais cliniques auprès de l'ANSM.

A la date de rédaction de ce rapport, la pose de TAVI chez les patients à risque intermédiaire reste débattue au sein de la communauté scientifique quant au rapport bénéfice/risque entre cette procédure et une procédure chirurgicale.

Il ressort de ces débats que même si les études des taux d'AVC et de mortalité sont essentielles, l'amélioration des résultats en termes de réduction des fuites paravalvulaires, des complications vasculaires, des poses de stimulateurs cardiaques seront nécessaires pour généraliser le TAVI aux patients à risque chirurgical intermédiaire.

De plus, l'un des sujets principaux débattu est celui de la durabilité des bioprothèses aortiques par voie transcathéter une fois implantées chez l'homme. Cette problématique, soulevée pour les patients à haut risque chirurgical, l'est d'autant plus avec des patients à risque intermédiaire dont l'espérance de vie est plus élevée. Des données de durabilité sur le long terme s'avèrent donc nécessaires pour permettre une extension des indications actuelles du TAVI.

3. Indications du VIV et du traitement des régurgitations aortiques pures sévères

3.1 Valve in valve

Ye et al. (35) a été la première équipe à réaliser un VIV en transapical sur un patient dont la prothèse chirurgicale était défaillante. D'avril 2007 à décembre 2013, 459 patients ont été inclus dans le registre VIVID initié en 2010 (Valve in Valve International data) mené par l'équipe du Pr Dvir (18). Ce registre est à ce jour le plus important en termes de nombre de patients suivis sur cette technique. Le recrutement a eu lieu dans 55 centres internationaux.

Les résultats du suivi à 2 ans de ces patients, publiés par Ye et al. (36) indiquent un taux de survie de 82,8% des patients, un taux de survie de 40.1% à 5 ans de suivi et une amélioration sensible de leur état de santé (score NYHA). Les auteurs de l'article indiquaient alors des résultats à moyen terme encourageants chez les patients jugés à haut risque chirurgical et le fait que le VIV pouvait constituer une thérapie alternative acceptable lorsqu'une prothèse chirurgicale aortique nécessitait un remplacement. Il est noté toutefois, dans cet article, l'attention particulière qui doit être portée à la définition du type de population pour lequel le VIV représente réellement un bénéfice.

La technique VIV n'a pas fait l'objet d'investigation plus poussée dans le cadre du programme de surveillance renforcée sur les bioprothèses valvulaires cardiaques par voie transcathéter. L'ANSM ne dispose pas de chiffres permettant de quantifier le nombre de procédures VIV ayant été réalisées en France. Un rapport de la HAS de 2011 indique toutefois un nombre de procédures VIV de 0,5 à 5 % du nombre de procédures TAVI décrites dans les études. Le sujet des VIV est développé en partie V point 3.1. A ce jour, 2 fabricants ont obtenu le marquage CE dans l'indication du VIV pour certaines de leurs bioprothèses.

3.2 Traitement des régurgitations aortiques pures

L'anatomie des patients souffrant de régurgitation aortique pure sévère est complexe : généralement la racine aortique est dilatée ainsi que l'aorte ascendante et souvent l'anneau aortique est de forme elliptique. Le traitement de référence pour traiter ces patients, généralement jeunes, reste la chirurgie, favorisée par l'implication de l'aorte descendante chez beaucoup de patients. L'utilisation d'un TAVI dans ce cas, concernerait donc les patients récusés à la chirurgie. Le principal enjeu du TAVI dans le traitement de cette pathologie de la valve aortique réside dans son ancrage au niveau de l'anneau aortique qui n'est pas calcifié.

L'indication de traitement d'une régurgitation pure sévère par TAVI est décrite dans la partie I de ce rapport au point 3.2.c.

Il est à noter que la littérature cite, avant tout, la réalisation de TAVI avec des bioprothèses aortiques par voie transcathéter non marquées CE dans cette indication. La publication Roy et al. (37) en 2013 présente

un recueil rétrospectif et prospectif de cas de 43 patients récusés à la chirurgie et donc implantés avec un TAVI dans cette indication (voie fémorale principalement), dans 14 centres en Europe (Angleterre, Allemagne, France, Belgique, Italie, Espagne, Pologne). Même si les résultats sont jugés acceptables (taux AVC à 30 jours post implantation, taux de mortalité toutes causes confondues à 1 an), les auteurs soulignent le taux non négligeable de patients ayant nécessité l'implantation d'une deuxième valve durant la procédure d'implantation de la première (18.6%) et le taux très élevé de patients souffrant toujours de régurgitations aortiques post implantation mais toutefois de faible intensité (79.1 %). Ils insistent sur l'attention particulière à porter à la sélection des patients et soulignent que le traitement de référence reste la chirurgie.

De même, l'étude clinique réalisée par Testa et al. (38) a été menée sur 1583 patients dont 26 souffrant de régurgitations aortiques pures, lesquels ayant été implantés avec une bioprothèse aortique par voie transcathéter non marquée CE dans cette indication. Les auteurs soulignent également ici la nécessité d'une sélection attentive des patients qui restent, à ce stade, des patients récusés à la chirurgie.

En 2016, tout comme cela était le cas en 2013, seule une bioprothèse aortique par voie transcathéter a obtenu le marquage CE dans le traitement de la régurgitation aortique pure de la valve aortique native. Outre une étude de faisabilité ne regroupant qu'un nombre faible de patients, une étude a été publiée par Seiffert et al. en 2014 et concerne 30 patients (39). Dans cette série, seulement 3.3 % des patients ont nécessité la pose d'une seconde valve durant la procédure, et 10% présentaient des régurgitations faibles post procédurales. Les auteurs indiquent que les résultats à 6 mois de suivi démontrent l'adéquation de la valve à la pathologie mais soulignent un taux de mortalité précoce non cardiaque significatif lié au risque chirurgical extrême des patients sélectionnés. Comme dans les autres publications, il est souligné ici l'importance de la sélection des patients.

Les conclusions des auteurs des rares articles existants sur le traitement de cette pathologie par TAVI, décrivent des taux de mortalité 30 jours après implantation non négligeables. Elles soulignent le caractère sombre du pronostic de vie des patients traités par médicament dans cette pathologie et les bénéfices du TAVI mais insistent sur la qualité de la sélection des patients éligibles à cette technique.

Résumé Partie V :

Les données fournies par les fabricants à l'ANSM font apparaître la mise sur le marché d'une version modifiée d'une valve existante à peu près tous les 3 à 4 ans. Les modifications apportées visent principalement :

- à diminuer les fuites paravalvulaires par un comblement optimisé entre la paroi artérielle de l'anneau aortique et la bioprothèse,
- à réduire le taux de complications vasculaires majeurs par la conception de cathéters de pose de diamètres de plus en plus petits,
- à limiter les taux de troubles conductifs par la capacité à recapturer et repositionner une bioprothèse avant sa pose définitive.

La mise sur le marché de versions consécutives de bioprothèses à des fréquences rapprochées pose la question du recul clinique disponible sur chaque version. Ce recul est, à ce jour, généralement de 30 jours post implantation. Il serait souhaitable que ce recul soit plus important. C'est pourquoi ce point pourrait être abordé dans le cadre du travail européen amorcé fin 2015 et auquel participe l'ANSM, sur la rédaction d'un guide spécifique à l'attention des fabricants pour ces dispositifs. Outre des prescriptions techniques et/ou cliniques, ce guide pourrait aborder les questions liées à l'établissement de critères standardisés pour la sélection des patients éligibles au TAVI et, notamment, à l'adaptation des scores de risques à la technique du TAVI.

Le sujet de l'implantation d'un TAVI chez les patients à risque intermédiaire pourrait également être abordé dans ce guide. Effectivement, bien qu'actuellement la prise en charge par l'Assurance maladie en France soit réservée aux patients contre indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical, l'implantation de TAVI chez les patients à risque intermédiaire semble répandue depuis quelques années. Toutefois, il reste sujet à débat au sein de la communauté scientifique quant au rapport bénéfice/risque entre cette procédure et une procédure chirurgicale. En effet, il ressort de ces débats que même si les études des taux d'AVC et de mortalité sont essentielles, l'amélioration des résultats en termes de réduction des fuites paravalvulaires, des complications vasculaires, des poses de stimulateurs cardiaques seront nécessaires pour généraliser le TAVI aux patients à risque chirurgical intermédiaire.

L'un des points saillants de ces débats est l'absence de données cliniques à long terme sur ces dispositifs médicaux, point d'autant plus important que les patients à risque intermédiaire sont généralement plus jeunes que les patients contre indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical.

Enfin, il est noté qu'à ce jour, 2 fabricants ont obtenu le marquage CE dans l'indication du VIV pour certaines de leurs bioprothèses et que le traitement de la régurgitation pure sévère par TAVI ne semble pas devoir devenir une indication prépondérante à ce stade.

Synthèse

Les bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter sont l'une des 5 catégories de dispositifs médicaux inscrits dans le plan de surveillance renforcée défini par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011. Elles ont été choisies du fait de l'engagement du pronostic vital des patients auxquels elles sont destinées, de leur relative nouveauté (1er TAVI en France en 2002) et du risque inhérent à leur utilisation (implantation dans le cœur, usage permanent).

Six fabricants de bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter, marquées CE, et mises sur le marché français en 2013 (date de début de la surveillance renforcée) ou dont la mise sur le marché était programmée à court terme, ont été interrogés par l'ANSM pour réaliser un état des lieux sur ces dispositifs médicaux. L'état des lieux a été ensuite élargi jusqu'à fin décembre 2015. Au total 12 gammes de dispositifs médicaux ont été inclus dans cette surveillance du marché. Pour ces dispositifs, l'ANSM a évalué les documents accompagnant leur mise sur le marché (certificat CE, notices d'utilisation) ainsi que certaines données cliniques. Etant donné les faibles volumes d'unités de bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcathéter mises sur le marché en France par rapport aux bioprothèses aortiques (moins de 2% en 2014), la partie évaluation des données cliniques n'a pas été abordée pour ces dernières valves.

Pour la période incluant les années 2013, 2014 et le 1^{er} semestre 2015, d'après les chiffres fournis par les fabricants, près de 12900 bioprothèses aortiques et pulmonaires par voie transcathéter ont été mises sur le marché français, incluant 11 gammes différentes (1 gamme n'était toujours pas mise sur le marché en juin 2015). Ce chiffre représentait environ 17% du volume de bioprothèses par voie transcathéter mises sur le marché européen.

L'analyse des certificats CE effectuée par l'ANSM n'a donné lieu à aucune remarque particulière. L'évaluation des notices d'utilisation n'a quant à elle pas démontré de non-conformité à la directive 93/42/CEE mais a toutefois donné lieu à des discussions avec les fabricants et des demandes de modifications. Parmi les différents points discutés, il est retenu le manque d'uniformité des descriptions de la population cible à laquelle est destinée chaque bioprothèse aortique alors même que la population cible est identique (dans l'indication du RAC serré). Ce manque d'uniformité pouvant être source de difficulté pour les utilisateurs dans leur choix de valve, une attention particulière de ceux-ci paraît nécessaire. L'autre point à retenir de ce contrôle des notices, est le rôle principal de l'équipe pluridisciplinaire dans le choix du recours à un TAVI. L'ANSM s'est assurée que ce recours soit mentionné au niveau des notices d'utilisation ou à défaut soit intégré dans le programme de formation des utilisateurs.

Enfin, le troisième point important de ce contrôle est la question de la durabilité des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter. Les données cliniques de suivi au-delà de 2 ans post implantation restent rares ou du moins incomplètes. La littérature renseigne des suivis d'environ 7 ans, chez les patients contre indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical, avec généralement pas ou peu de dégénérescence de la bioprothèse. Des données à plus long terme sont nécessaires.

L'analyse des données cliniques fournies par les fabricants s'est aussi concentrée sur quatre complications sélectionnées pour leur prévalence et/ou impact clinique, à savoir les accidents vasculaires cérébraux, les complications vasculaires majeures, les fuites paravalvulaires importantes à sévères et les troubles de la conduction (remplacé par la pose de stimulateurs cardiaques). Pour cette analyse aussi, le manque de données complètes fournies sur les 2 ans de suivi, demandé sur chaque étude, a été noté, ce qui peut poser également question quant à la qualité des surveillances post commercialisation effectuées sur ces dispositifs médicaux.

De l'analyse des données fournies il ressort également que les taux de pose de stimulateurs cardiaques ainsi que les taux de complications vasculaires majeurs semblent être les deux « complications » prépondérantes d'un TAVI, sans qu'à ce stade, elles représentent des problématiques justifiant la prise de mesures correctives.

Toutefois, les fabricants doivent poursuivre leurs efforts pour diminuer l'impact du système de pose sur le système vasculaire du patient et, la réalisation d'études spécifiques pour étudier l'influence potentielle de l'implantation d'un stimulateur cardiaque sur la fonction systolique du ventricule gauche et sur la mortalité des patients pourrait s'avérer nécessaire. L'influence de la voie sous clavière sur le taux de mortalité pourrait également être un axe d'étude.

Il serait également souhaitable que les taux de troubles de la conduction, pré ou post implantation d'un TAVI, soient des données collectées et disponibles, comme recommandé dans le document du VARC-2 notamment.

L'analyse des données de vigilance de 2010 à 2015, à l'exception des alertes de sécurité, décrites au point 2 du chapitre IV, qui sont d'ores et déjà identifiées et suivies, n'a pas mis en évidence de problématique sur les TAVI justifiant la prise de mesures. Le nombre de signalements d'incident concernant les TAVI augmente depuis 2010 mais semble suivre la progression des volumes de vente de ces dispositifs médicaux en France. L'ANSM poursuit néanmoins la surveillance des incidents les concernant.

Enfin, il a été noté des évolutions rapides des bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter, que ce soit en terme de conception de valve (jupe externe, capacité au repositionnement et à la recapture), d'indication (Valve-in-Valve, régurgitation aortique pure), de population cible (patients à risque intermédiaire). La mise sur le marché de versions consécutives de bioprothèses à des fréquences rapprochées pose la question du recul clinique disponible sur chaque version. Ce recul est, à ce jour, généralement de 30 jours post implantation. Il serait souhaitable que ce recul soit plus important. Aussi, ces évolutions appellent une attention particulière des organismes notifiés, notamment en termes de recul sur les données cliniques pour le marquage CE.

Une discussion sur un projet de rédaction d'un guide spécifique pour les bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter, à l'attention des fabricants et organismes notifiés, a débuté en décembre 2015 sous l'impulsion de la Commission Européenne. Le but est de préciser les données attendues dans le cadre de la démonstration de la sécurité et des performances de ces dispositifs médicaux aux exigences de la directive 93/42/CEE et par la suite du règlement DM. L'ANSM a participé à la première réunion du groupe de travail mené par l'autorité compétente anglaise. Les différents points d'amélioration mis en évidence dans le présent rapport pourraient être discutés lors de ce travail de rédaction de guide.

Bibliographie

- (1) Tchetché D. et al. « New generation TAVI devices: description and specifications », *EuroIntervention*, 10 Suppl U: U90-U100; 2014.
- (2) Cribier : « Valves aortiques percutanées : l'expansion de la technique est irréversible », *Brève APM international*, novembre 2015.
- (3) Auffret et al. « De France 2 à France TAVI: les indications, la technique et les résultats du remplacement aortique percutané sont-ils les mêmes ? », *La Presse Médicale*, 2015.
- (4) HAS, service évaluation des dispositifs : « Réévaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcathéter ou par voie transapicale », *Rapport d'évaluation* ; www.has-sante.fr, octobre 2011.
- (5) Vahanian et al.: « Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis : a position statement from the European Association of Cardio-thoracic Surgery (EACST) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) », *European Heart Journal*, Vol.29, Issue 11, 2008, p.1463-1470.
- (6) Arrêté du 3 juillet 2012 limitant la pratique de l'acte de pose de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcathéter ou par voie transapicale à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L.1151-1 du code de la santé publique, *JORF* n°0159 du 10 juillet 2012, page 11254.
- (7) Arrêté du 5 février 2016 relatif à la prolongation de la validité des critères fixés par l'arrêté du 3 juillet 2012 limitant la pratique de l'acte de pose de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcathéter ou par voie transapicale à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L.1151-1 du code de la santé publique
- (8) ESC/EACTS: « Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) », *European Heart Journal*, 33, 2451-2496; 2012.
- (9) Kappetein et al.: « Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) consensus document », *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 0 S1-S16; 2012.
- (10) AHA/ACC: « Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines », *J. Am.Coll. Cardio.* ; 2014.
- (11) OMS, *Rapport mondial sur le vieillissement et la santé*, 2015.
- (12) Remi et al.: « Pericardial processing: challenges, outcomes and Future prospects », chapter 22 "materials Science-Biomaterials –Biomaterials Science and Engineering », ISBN 978-953-609-6, Rosario Pignatello; September 2011.
- (13) Pathak et al.: « Treatment of bioprosthetic heart valve tissue with long chain alcohol solution to lower calcification potential », *Wiley Periodicals*; 2004.

- (14) Vyavahare et al.: « Prevention of calcification of glutaraldehyde - crosslinked porcine aortic cusps by ethanol pre-incubation: mechanistic studies of protein structure and water-biomaterial relationship », *Journal of Biomedical Materials Research*, 577-585, 1998.
- (15) Salinas et al.: « Long term follow up after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis », *Rev.Esp.Cardiol.*, 2015.
- (16) Ruparelia et al.: « Long term outcomes after transcatheter aortic valve implantation from a single high volume center (The Milan experience) », *Am. J. Cardiol.*, Mar 1: 813-819, 2016.
- (17) Alos et al.: « Seven-year outcome after TAVI », *Archives of cardiovascular diseases Supplements*, 8, 258-261, 2016.
- (18) Dvir et al.: « Transcatheter aortic VIV implantation for patients with degenerative surgical bioprosthesis valves », *Curr. Probl. Cardiol.* Jan 39(1): 7-27; 2014.
- (19) Urena et al.: « Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter aortic valve implantation: Impact on Late Clinical Outcomes and Left Ventricular Function », *Circulation AHA*; décembre 2013.
- (20) Renilla et al.: « Long-term evolution of pacemaker dependency after percutaneous aortic valve implantation with the Corevalve prosthesis », *Int. J. Cardiol.*, 201; 61-3; Dec 2015.
- (21) Bourantas et al.: « Evolution of transcatheter aortic valve replacement », *Circulation Research*, 114, 1307-1051, 2014.
- (22) Vanhuyse et al.: « Chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez l'octogénaire: implications pour le TAVI », *Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire*, 16(2), 82-87, 2012.
- (23) Gilard M. et Laskar M. : *Registre France 2 - Rapport d'étude intermédiaire –Version Finale, société AXONAL*, décembre 2014.
- (24) Gilard M. et al.: « Late outcomes of Transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients : the France-2 registry », *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.68, N°15, 2016.
- (25) Zeinah et al.: « European real world transcatheter aortic valve implantation: Systematic review and meta-analysis of European national registries », *Annals of cardiovascular and Thoracic Academy (ACTA)*, 18:1-11; December 2015.
- (26) Garguilo et al.: « Transcatheter aortic valve implantation versus surgical oartic valve replacement », *Ann.Intern. Med.*, Review, June 2016, 1-13.
- (27) MHRA, « Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): strengths and limitations –the current landscape », May 2016.
- (28) Holmes et al.: « Annual Outcomes with transcatheter valve therapy: From the STS/ACC TVT Registry », *Ann.Thorac Surg*, 101:789-800, 2016.
- (29) European Commission, Health technology and Cosmetics: « Meddev 2.7.1 rev.4: Guidelines on medical devices: clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC », June 2016.
- (30) Popma et al.: « TAVR will soon be preferred in intermediate risk patients », www.aats.org, presentation, 2013.
- (31) Lange et al.: « Improvements in transcatheter aortic valve implantation outcomes in lower surgical risk patients », *Journal of American College of Cardiology*, Vol.59, N°3, 280-287, 2012.

- (32) Wenaweser et al.: « Clinical outcomes of patients with estimated low or intermediate surgical risk undergoing transcatheter aortic valve implantation », *European heart Journal*, 34 (25), 1894-905, Jul. 2013.
- (33) Latib et al.: « Transcatheter vs surgical aortic valve replacement in intermediate-surgical risk patients with aortic stenosis: e propensity score-matched case control study », *Am.Heart J*, 164 (6), 910-7, Dec 2012.
- (34) Leon et al.: « Transcatheter or surgical aortic Valve replacement in intermediate risk patients», *The New England Journal of Medecine*, Vol.134 N°17, 1609-1620, Avril 2016.
- (35) Ye et al.: « Transcatheter valve-in-valve aortic valve implantation: 16 month follow up », *Ann Thorac Surg*, 88 (4), 1322-4, Oct 2009.
- (36) Ye et al.: « Transcatheter aortic and mitral valve in valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves», *JACC*, 8 (13), 1735-1744, 2015.
- (37) Roy et al., « Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation », *J.Am.AI.Cardiol*, Apr 16; 61 (15): 1577-84; 2013.
- (38) Testa et al: « Corevalve implantation for severe aortic regurgitation: A multicenter registry », *EuroIntervention*, 10(6): 739-745; octobre 2014.
- (39) Seiffert et al.: « Initial German Experience with Transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve for the treatment of aortic regurgitation», *JACC*, Vol.7, N°10, 1168-74, 2014.

⇒ **Annexe 1: Bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter associées à leur système de pose, marquées CE**

Tableau 1 : Données obtenues fin 2013

Fabricants	Références valves	Nature des feuillets	Système de pose (voie d'abord)	Date du 1 ^{er} marquage CE
Boston Scientific	Lotus valve System	Péricarde bovin	Lotus valve system	Octobre 2013
Direct Flow Medical	Direct Flow Medical	Péricarde bovin	DirectTrack	Janvier 2013
Edwards	Sapien Pulmonic	Péricarde bovin	Retroflex 3 (voie veineuse)	Mai 2010
	Sapien XT	Péricarde bovin	Novaflex (transfémoral)	Mars 2010 (23, 26 mm) Avril 2012 (29 mm)
			Ascendra (transapical) ⁽¹⁾	Juillet 2010 (23, 26 mm)
			Ascendra 2 (transapical) ⁽¹⁾	Février 2011 (29 mm)
Ascendra + (transapical et transaortique)	Mai 2012 (23,26, 29 mm)			
Jenavalve	Jenavalve	Valve avec racine aortique porcine	Cathlete et cathlete + (transapical)	Septembre 2011
Medtronic	Melody (pulmonaire)	Valve jugulaire bovine	Ensemble	Novembre 2006
	Système Corevalve	Péricarde porcine	Accutrak ⁽¹⁾	Novembre 2006 26, 29, 31 mm)
	Système Corevalve Evolut	Péricarde porcine	Accutrak	Novembre 2006 (23 mm)
	Engager	Péricarde bovin	Engager delivery system (transapicale)	Février 2013
Saint Jude Medical	Portico	Péricardes bovin et porcine	Portico (transfémoral)	Novembre 2012 (23mm) Décembre 2013 (25 mm)

(1) arrêt de commercialisation de ces références en septembre 2015 par le fabricant

Tableau 2 : Ajouts – Décembre 2015

Fabricants	Références valves	Nature des feuillets	Système de pose (voie d'abord)	Date du 1 ^{er} marquage CE
Edwards	Sapien 3	Péricarde bovin	Commander (transfémoral)	Janvier 2014
			Certitude (transapical et transaortique)	2014
Medtronic	Système Corevalve Evolut R	Péricarde porcine	EnVeo R	Janvier 2015 (23, 26, 29 mm)

⇒ **Annexe 2 : Tableaux des taux des 4 complications calculés sur la base des données fournies par les fabricants**

Tableau 1 – Complications vasculaires majeures – Voie transfémorale et voie transapicale

Voie	Fémorale			Transapicale		
	J30	1 an	2 ans	J30	1 an	2 ans
Périodes suivi	14	7	4	4	2	1
Nombre études/registres	5860	3861	3561	1164	1019	894
Nombre total patients	437	337	281	53	53	47
Nombre patients avec la complication	7.45%	8.72%	7.89%	4.55%	5.20%	5.25%
Pourcentage						

Tableau 2 – Fuites paravalvulaires importantes à sévères - Voie transfémorale et voie transapicale

Voie	Fémorale			Transapicale		
	J30	1 an	2 ans	J30	1 an	2 ans
Périodes suivi	13	9	5	5	3	1
Nombre études/registres	5823	4395	3561	1347	1104	894
Nombre total patients	384	285	170	31	32	9
Nombre patients avec la complication	6.59%	6.48%	4.77%	2.30%	2.89%	1.00%
Pourcentage						

Tableau 3 : AVC majeurs - Voie transfémorale et voie transapicale

Voie	Fémorale			Transapicale		
	J30	1 an	2 ans	J30	1 an	2 ans
Périodes suivi	14	9	5	5	4	1
Nombre études/registres	5860	4377	3661	1314	1229	894
Nombre total patients	153	187	85	43	89	85
Nombre patients avec la complication	2.61%	4.27%	2.32%	3.27%	7.24%	9.5%
Pourcentage						

Tableau 4 : Pose de nouveaux stimulateurs cardiaques - Voie transfémorale et voie transapicale

Voie	Fémorale			Transapicale		
	J30	1 an	2 ans	J30	1 an	2 ans
Périodes suivi	14	7	5	6	3	1
Nombre études/registres	5860	2546	3681	1374	335	894
Nombre total patients	1042	553	630	128	55	127
Nombre patients avec la complication	17.78%	21.72%	17.11%	9.31%	16.41%	14.20%
Pourcentage						

Tableau 5 : Taux de mortalité - Voie transfémorale et voie transapicale

Voie	Fémorale			Transapicale		
	J30	1 an	2 ans	J30	1 an	2 ans
Nombre études/registres	14	10	6	6	4	1
Nombre total patients	5860	4515	3681	1374	1229	894
Nombre patients avec la complication	275	705	918	135	316	329
Pourcentage	4.69%	15.61%	24.93%	9.82%	25.71%	36.80%

⇒ **Annexe 3 : Tableaux des taux des 4 complications sélectionnées dans le registre France 2**

Tableau 1 - Voie transfémorale. Nombre Total patient = 3003

	Complications vasculaires majeures	Fuites paravalvulaires importantes à sévères	AVC majeurs	Pose de nouveaux stimulateurs cardiaques	Mortalité
J30					
Nbre patients	142	50	65	353	234
%	4.72	2.5	2.16	11.75	7.79
1 an⁽¹⁾					
Nbre patients	152	48	81	377	622
%	5.06	1.38	2.69	12.55	20.71
2 ans⁽²⁾					
Nbre patients	153	37	98	400	862
%	5.09	1.46	3.26	13.32	28.70

Tableau 2 - Voie transapicale. Nombre Total patient = 729

	Complications vasculaires majeures	Fuites paravalvulaires importantes à sévères	AVC majeurs	Pose de nouveaux stimulateurs cardiaques	Mortalité
J30					
Nbre patients	6	1	14	62	108
%	0.82	0.22	1.92	8.5	14.81
1 an⁽¹⁾					
Nbre patients	13	0	21	73	215
%	1.78	0	2.88	10.01	29.49
2 ans⁽²⁾					
Nbre patients	15	1	29	79	284
%	2.05	0.45	3.97	10.83	38.95

(1) Calculs par ajout des valeurs présentées dans le rapport à J30, entre 1 mois et 6 mois, entre 6 mois et 1 an.

(2) Calculs par ajout des valeurs présentées dans le rapport à J30, entre 1 mois et 6 mois, entre 6 mois et 1 an et entre 1 an et 2 ans.