

REPRISE III trial

Repositionable Percutaneous Replacement of Stenotic Aortic Valve Through Implantation of Lotus™ Valve System

II Contexte

L'implantation valvulaire aortique par cathéter (TAVI) est devenue une alternative à la chirurgie dans le traitement du rétrécissement aortique.

Deux prothèses sont principalement utilisées actuellement : l'une déployée par ballon, Edwards SAPIEN, et l'autre auto-expandable, Medtronic Core-Valve.™

II Objectif

Evaluation de l'efficacité et de la sécurité du modèle prothétique Lotus Valve™ (Boston Scientific) dans le TAVI.

II Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude internationale, multicentrique (55 centres : États-Unis, Canada, Europe, Australie,...), prospective, randomisée, contrôlée et de non infériorité comparant la valve Lotus (Boston Scientific) à la valve CoreValve (Medtronic).

II Population

Critères d'inclusion : patients porteurs d'un rétrécissement aortique sévère symptomatique (NYHA ≥ II) avec STS score ≥ 8% et/ou risque jugé élevé ou extrême pour la chirurgie. Le diamètre moyen de l'anneau aortique devait être compris entre 20 et 27 mm et l'abord fémoral accessible. En fonction des dimensions de l'anneau aortique du patient, trois dimensions étaient disponibles dans chaque modèle prothétique : CoreValve (26, 29 et 31 mm) et Lotus Valve (23, 25 et 27 mm).

II Analyse statistique

Les analyses ont été effectuées en intention de traiter et en per-protocole. Les comparaisons entre les deux groupes ont été effectuées sans ajustement du taux d'erreur de type I de 0.05.

Les taux d'événements cumulatifs ont été estimés avec l'utilisation de la méthode de Kaplan-Meier et les valeurs de P ont été calculées à l'aide du test bilatéral log-rank.

Le seuil de non infériorité du critère principal de sécurité était fixé à 10.5%.

Le seuil de non infériorité du critère principal d'efficacité était fixé à 9.5%.

II Critère principal de jugement

- CRITÈRE PRINCIPAL DE SÉCURITÉ : critère composite intégrant la mortalité toutes causes, les accidents vasculaires cérébraux, les saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital, les insuffisances rénales aiguës ≥ stade 2 et les complications vasculaires majeures à 30 jours.
- CRITÈRE PRINCIPAL D'EFFICACITÉ : critère composite intégrant la mortalité toutes causes, les accidents vasculaires cérébraux invalidants et la présence de fuites périprothétiques moyenne à sévère (grade III ou IV/IV) à 1 an.

II Critères secondaires

Critère secondaire : présence d'une fuite périprothétique moyenne à sévère (grade III ou IV/IV) à 1 an.

II Résultats

912 patients ont été randomisés en 2 groupes pour l'implantation d'une valve Lotus™ (607 patients) ou d'une valve CoreValve (305 patients : 52% de CoreValve™ system et 48% de CoreValve Evolut R).

Il n'y avait pas de différence concernant les caractéristiques cliniques et échographiques initiales des patients entre les deux groupes (*tableau 1*).

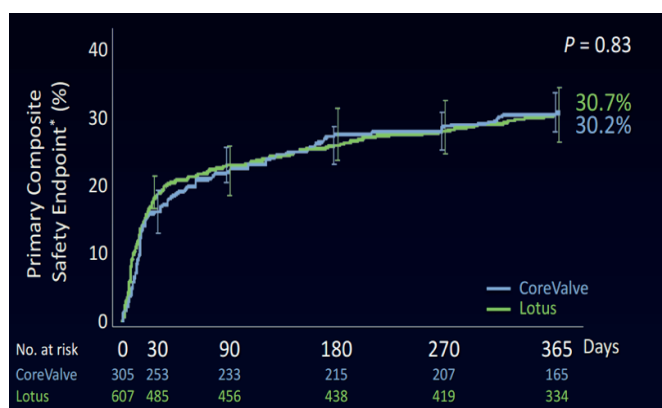
Le critère principal de sécurité, intégrant la mortalité toutes causes, les accidents vasculaires cérébraux, les saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital, les insuffisances rénales aiguës de stade 2/3 et les complications vasculaires majeures à 30 jours chez les patients traités par Lotus (114/601) était non inférieur à celui des patients traités par CoreValve (49/303) (19.0% vs 16.2%, P=0.001 pour la non-infériorité en intention de traiter et P=0.003 pour la non-infériorité en per protocole).

Cette absence de différence sur le critère principal de sécurité était également vérifiée à 1 an (respectivement 30.7% contre 30.2%, P = 0.83).

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ATL : angioplastie transluminale, AVC : accident vasculaire cérébral, BPCO : bronchopneumopathie obstructive, IDM : infarctus du myocarde, PAC : pon-tage aorto-coronarien, STS : Society of thoracic surgeons.

Caractéristiques	CoreValve (n=305)	Lotus (n=607)	P
Age (années)	82.9 ± 7.6	82.8 ± 7.1	0.71
Sexe féminin, %	52.1 (159)	50.1 (304)	0.56
STS score, %	6.9 ± 4.1 (304)	6.7 ± 4.0 (607)	0.49
EuroSCORE II, %	6.4 ± 5.5 (304)	6.4 ± 5.5 (605)	1.00
Risque chirurgical extrême, %	21.6 (66)	23.1 (140)	0.63
Diabète traité, %	32.6 (99)	30.9 (187)	0.60
Coronaropathie, %	73.4 (224)	71.5 (433)	0.53
Antécédent d'ATL ou de PAC, %	43.9 (134)	44.6 (271)	0.84
Antécédent d'IDM, %	19.0 (58)	18.3 (109)	0.78
Fibrillation atriale, %	31.6 (96)	35.1 (213)	0.28
Pacemaker, %	19.0 (58)	17.8 (108)	0.65
Antécédent d'AVC, %	14.5 (44)	11.3 (68)	0.17
AOMI, %	25.7 (78)	31.1 (187)	0.09
BPCO, %	30.7 (93)	31.9 (191)	0.72



Cependant, il y avait une plus forte prévalence d'implantation de pacemaker dans le groupe Lotus par rapport au groupe CoreValve (35.5% contre 19.6%, $P < 0.001$).

Par contre, le taux d'implantation d'une seconde prothèse était plus faible dans le groupe Lotus par rapport au groupe CoreValve (respectivement 0% contre 3.0%, $P < 0.001$). De même le taux de malpositionnement prothétique était plus faible dans le groupe Lotus par rapport au groupe CoreValve (respectivement 0% contre 2.6%, $P < 0.001$).

Concernant **le critère principal d'efficacité** (décès, AVC invalidant et fuite périprothétique moyenne à sévère à 1 an), celui-ci était significativement plus faible dans le groupe Lotus (87/520, soit 16.7%) par rapport au groupe CoreValve (76/262 contre 29.0%) en intention de traiter ($P < 0.001$ pour la supériorité).

Tableau 2. Suivi à J30

AVC : accident vasculaire cérébral, IRA : insuffisance rénale aiguë, TAVI : transcatheter aortic valve implantation

	CoreValve (n=305)	Lotus (n=607)	P
Mortalité totale, %	2.3	2.5	0.86
AVC, %	4.3	4.8	0.72
Saignement menaçant le pronostic vital, %	5.0	8.0	0.09
Saignement majeur, %	5.9	4.8	0.48
Complication vasculaire majeure, %	5.3	7.0	0.32
IRA (grade 2/3, ≤7jours)	3.6	2.5	0.34
Implantation de pacemaker, %	19.6	35.5	<0.001
Implantation TAVI-in-TAVI	3.0	0.0	<0.001
Malpositionnement prothétique, %	2.6	0.0	<0.001

Concernant **le critère secondaire**, les fuites périprothétiques moyenne à sévère à 1 an, leur incidence était de 2.0% dans le groupe Lotus contre 11.1% dans le groupe CoreValve (P<0.001 pour la supériorité).

Tableau 3. Suivi à 1 an			
	CoreValve (n=305)	Lotus (n=607)	p
Mortalité totale, %	13.5	11.9	0.51
Mortalité cardiaque, %	9.8	7.7	0.29
AVC, %	9.4	7.0	0.20
AVC invalidant, %	7.1	3.6)	0.02
Fuite périprothétique ≥3/4, %	11.1	2.0	<0.001

II Limites

On a constaté un taux très élevé d'implantation de pacemaker dans le groupe Lotus par rapport au groupe CoreValve. Ceci est un paramètre important à prendre en compte devant l'extension progressive du TAVI à des sujets à risque intermédiaire.

Cependant, la dernière génération de la prothèse Lotus a été raccourcie par rapport à la précédente génération. Les données préliminaires de cette nouvelle génération suggèrent que les troubles de conduction sont réduits avec cette nouvelle conception, en raison de la réduction de l'interaction avec le ventricule gauche. En outre, les données provenant d'au moins un des centres qui ont inclu un grand nombre de patients dans REPRISÉ III suggèrent que les implantations de pacemaker semblent diminuer lorsque les opérateurs deviennent plus expérimentés.

Le second point litigieux est le taux d'AVC invalidant à 3.6% pour Lotus et 7.3% pour CoreValve (P=0.02), qui est parmi les plus bas pour Lotus mais inexplicablement élevé pour CoreValve par rapport aux essais antérieurs.

Enfin, il s'agit du premier essai majeur sur le TAVI à inclure les fuites périprothétiques moyennes à sévères dans son critère principal d'efficacité. Ce taux, beaucoup moins élevé dans le groupe Lotus, peut participer à la supériorité de la valve Lotus sur le critère principal d'efficacité, alors que la mortalité totale et le taux d'AVC étaient similaires.

II Conclusion

L'étude REPRISÉ III confirme l'absence d'infériorité des prothèses LOTUS™ en termes de sécurité et d'efficacité par rapport aux prothèses CoreValve™.

Il s'agit de la première étude randomisée comparant dos à dos deux types prothétiques dans le TAVI. Il conviendra cependant d'évaluer la prévalence des complications, notamment des troubles conductifs de haut degré avec la dernière génération prothétique.

Quentin Fischer - Hôpital Bichat Paris