

Les 20 ans du TAVI

Une vision de l'aventure par l'équipe pionnière

Alain Cribier, CHU de Rouen, France



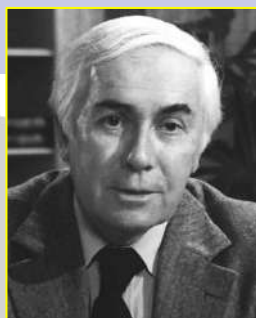
Rouen, 16 Avril, 2002, F-I-M TAVI

Déclaration d'intérêt

- ▶ Consultant pour Edwards Lifesciences, fees, honorarium
- ▶ Advisory Board Cardiawave

Pourquoi le TAVI à Rouen ?

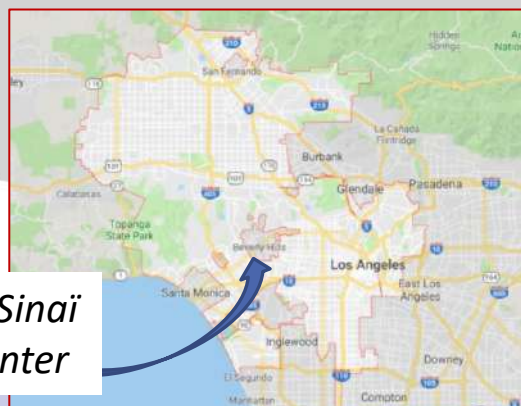
1 – Un parcours personnel



Jeremy Swan



Willy Ganz

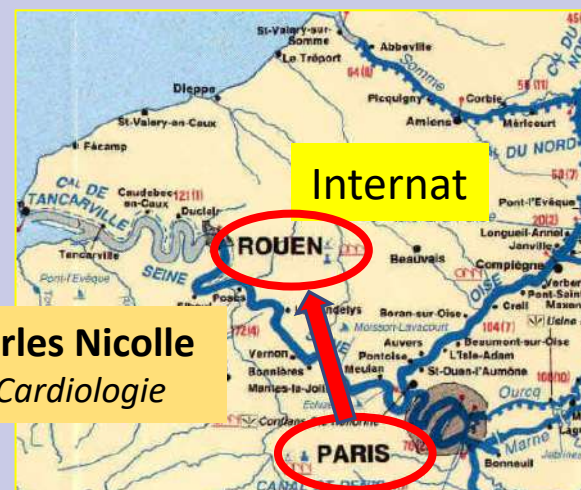


1977, retour à Rouen
Une idée en tête:
Innovation

1976 USA
Fellowship



Pr Brice Letac
Chef du Service de Cardiologie



Hôpital Charles Nicolle
Service de Cardiologie

1962: Etudes de médecine à Paris
Premiers stages dans des services renommés
de Cardiologie et de Chirurgie Cardiaque

Pourquoi le TAVI à Rouen ?

1 – Un exceptionnelle “dream Team”



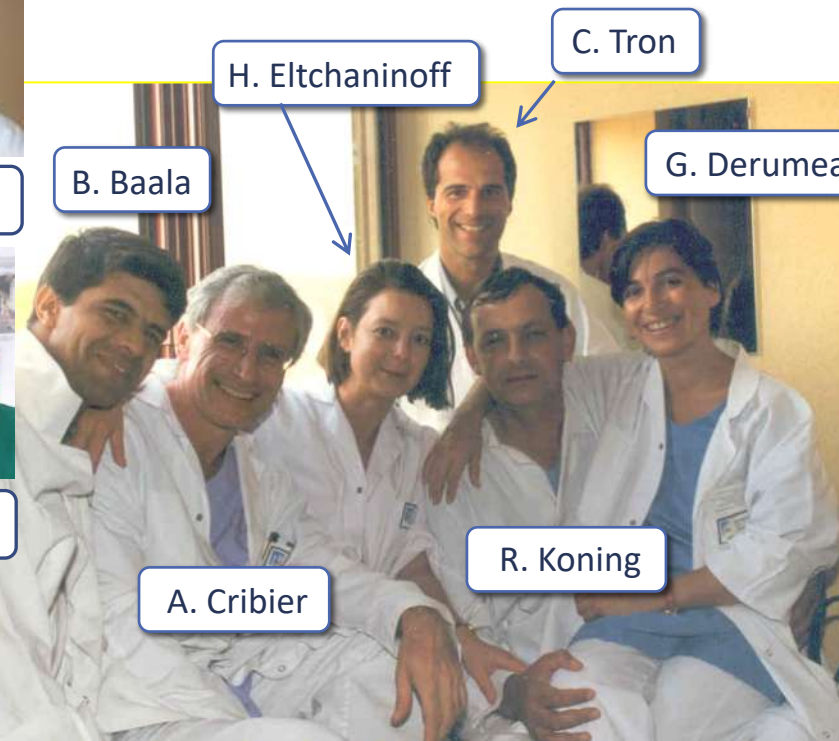
J. Berland



N. Saoudi



F. Anselme



H. Eltchaninoff

C. Tron

G. Derumeaux

B. Baala

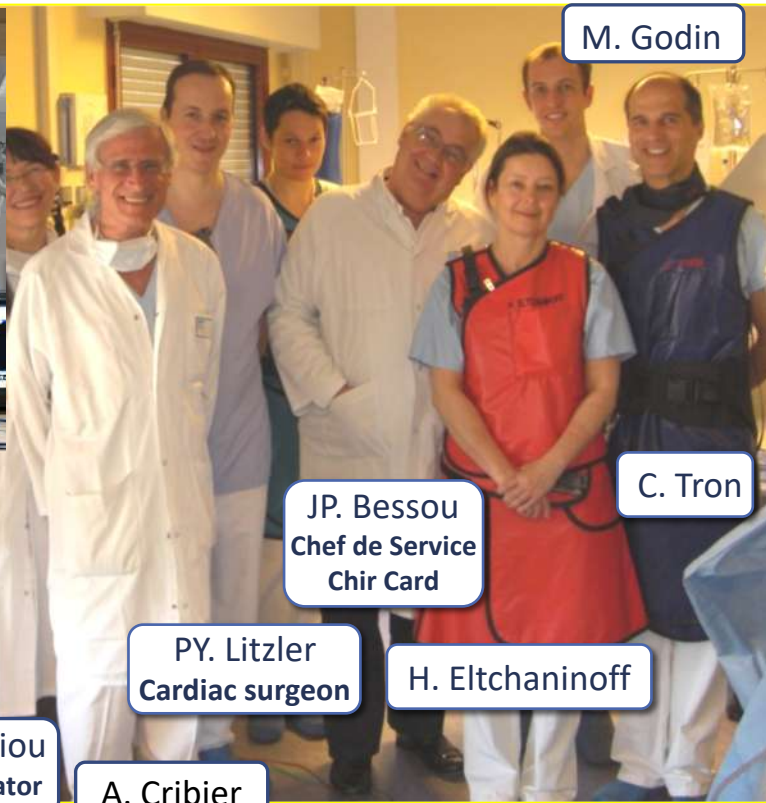
R. Koning

A. Cribier

Depuis les années 90
Un extraordinaire partenariat entre
cardiologues interventionnels et chirurgiens
cardiaques et une remarquable équipe
d'infirmier(e)s et techniciens



E. Durand



M. Godin

JP. Bessou
Chef de Service
Chir Card

PY. Litzler
Cardiac surgeon

H. Eltchaninoff

C. Tron

A. Cribier

A. Troniou
Coordinator

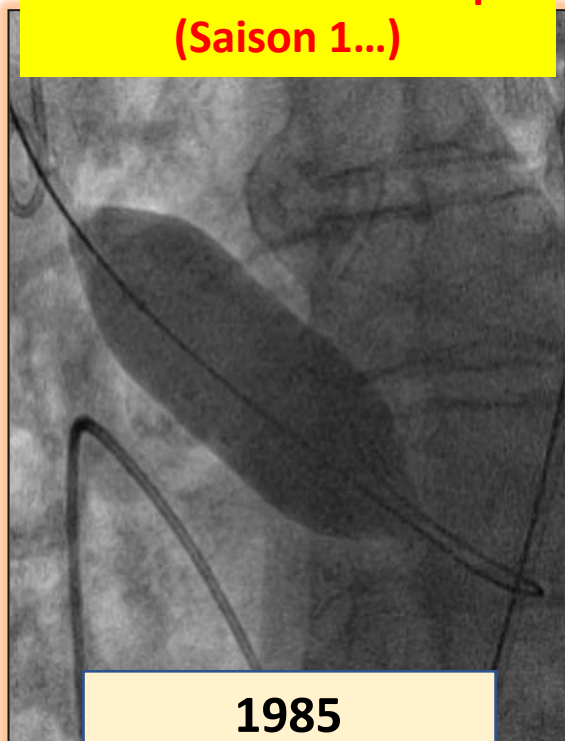
Nurses

Dans les années 80-90
Un petit groupe de jeunes cardiologues
Enthousiastes, soudés et très motivés
par la recherche clinique et l'innovation

Depuis 1985 à Rouen

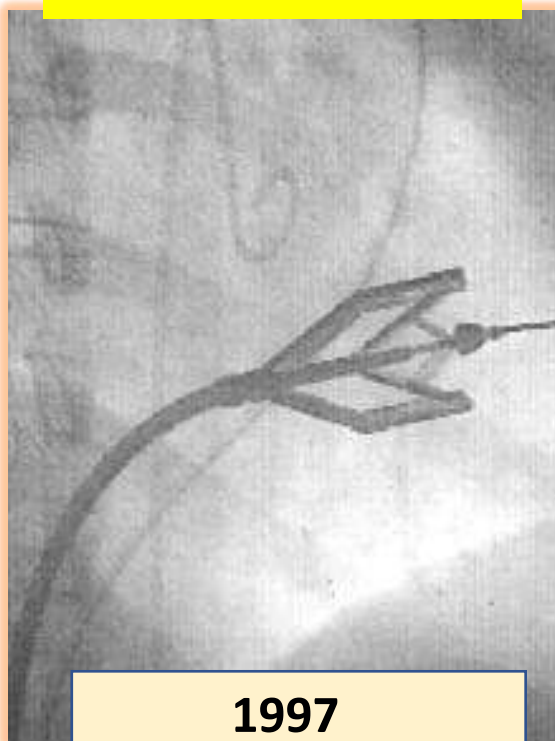
Developpement d'innovations technologiques
dans le domaine des *maladies valvulaires acquises*

Rétrécissement Aortique (Saison 1...)



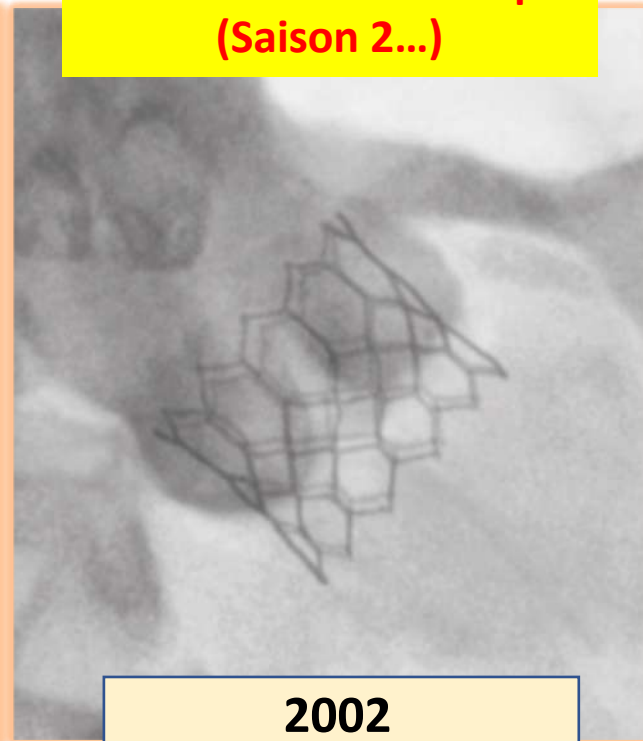
1985
Balloon Aortic
Valvuloplasty
F.I.M. Lancet, 1986

Rétrécissement mitral



1997
Mitral
Commissurotome
F.I.M. Lancet, 1997

Rétrécissement Aortique (Saison 2...)

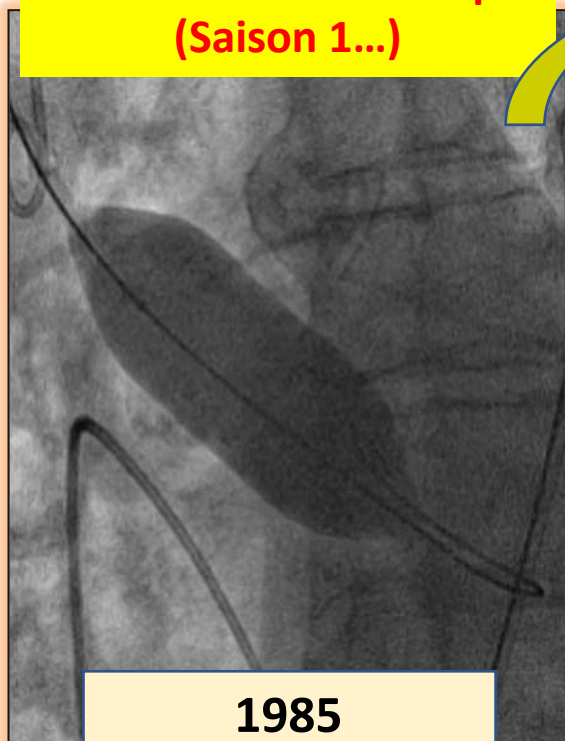


2002
Transcatheter
Aortic Valve: **TAVI**
F.I.M. Circulation, 2002

Depuis 1985 à Rouen

Developpement d'innovations technologiques
dans le domaine des *maladies valvulaires acquises*

Rétrécissement Aortique (Saison 1...)



1985
Balloon Aortic
Valvuloplasty
F.I.M. Lancet, 1986

Rétrécissement mitral

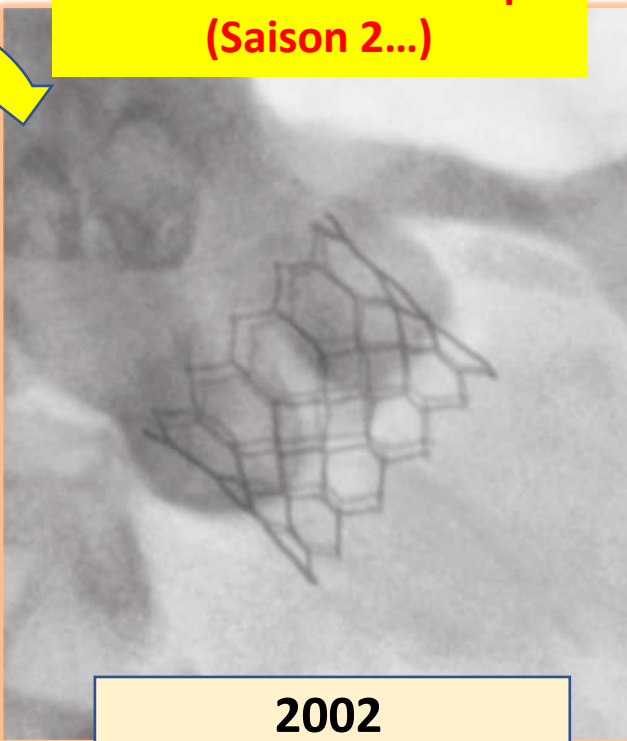
Un seul et même objectif
pour ces deux innovations:

Proposer une solution
alternative salvatrice aux
nombreux patients atteints
de RA symptomatique et
récusés pour un RVA
chirurgical

Sans RVA (1/3 des pts):
Mortalité # 70% à 2 ans

Dans les années 80,
RVA refusé pour tout patient
de plus de 75 ans

Rétrécissement Aortique (Saison 2...)



2002
Transcatheter
Aortic Valve: TAVI
F.I.M. Circulation, 2002

Répondre à un besoin clinique majeur

1985: F-I-M Balloon Aortic Valvuloplasty

*Tenter de réaliser l'impossible:
élargir l'orifice aortique par gonflage d'un ballonnet*

Rouen, Sept 1985
F-I-M BAV
Femme de 72 ans
Multi-
symptomatique



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

A. Cribier et al,
THE LANCET, JANUARY 11, 1986

Disparition de tout symptôme pendant deux ans



**Une véritable déflagration
dans la communauté médicale!**

1986-1992: Expansion mondiale

- > 1250 articles indexés sur le BAV, registres US NHLBI et Mansfield
- **Accord de la FDA pour des cas sélectionnés**
- Amélioration des symptômes mais *une limitation inacceptable*

« RESTENOSE PRECOCE »



QUELLE SOLUTION?

1990: Naissance de l'idée de TAVI

Seule solution envisageable contre la resténose post-BAV

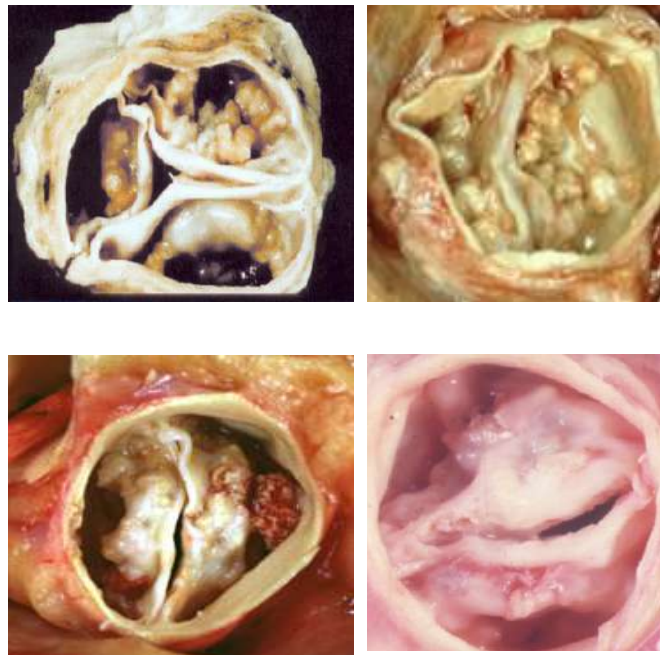
Un concept complètement fou!

“Implanter une prothèse valvulaire aortique au sein de la valve native calcifiée, sur coeur battant, en utilisant des techniques habituelles de cathétérisme cardiaque sous anesthésie locale!...” A. Cribier, 1990

IMPOSSIBLE !

Calcifications valvulaires!

*Absolument infranchissables
par une prothèse valvulaire
qui en outre, ne pourrait
en aucun cas se déployer!*



DANGEREUX !

Structures avoisinantes!

- *Au-dessus*
Ostia coronaires
- *En dessous*
 - *Insertion de la valve mitrale*
 - *Faisceau de His*

1994 -TAVI: De l'idée à la validation du concept

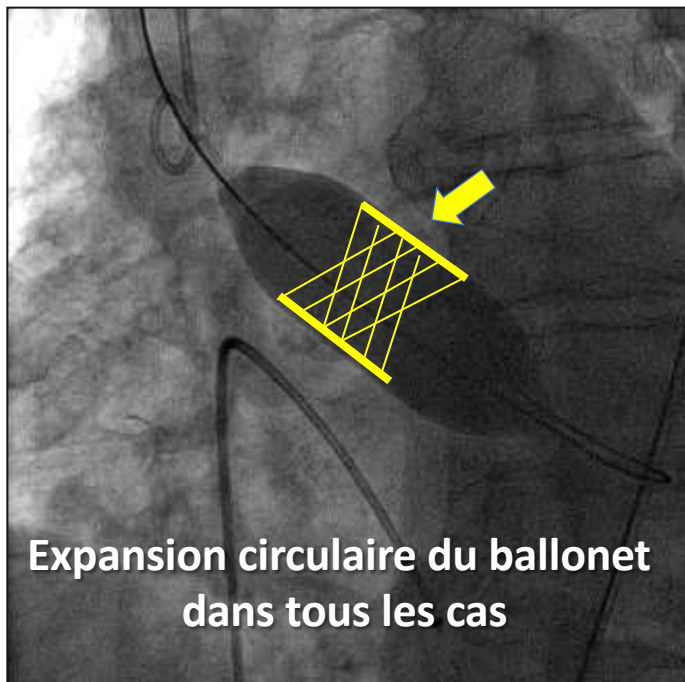
**Une étude autopsique
fondamentale**



Rouen 1994

**(16 spécimen de RA calcifié)
avec H. Eltchaninoff et R. Koning**

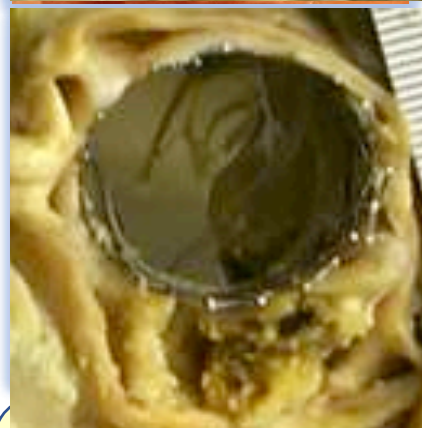
Observation habituelle au cours du BAV



Expansion circulaire du ballonnet
dans tous les cas

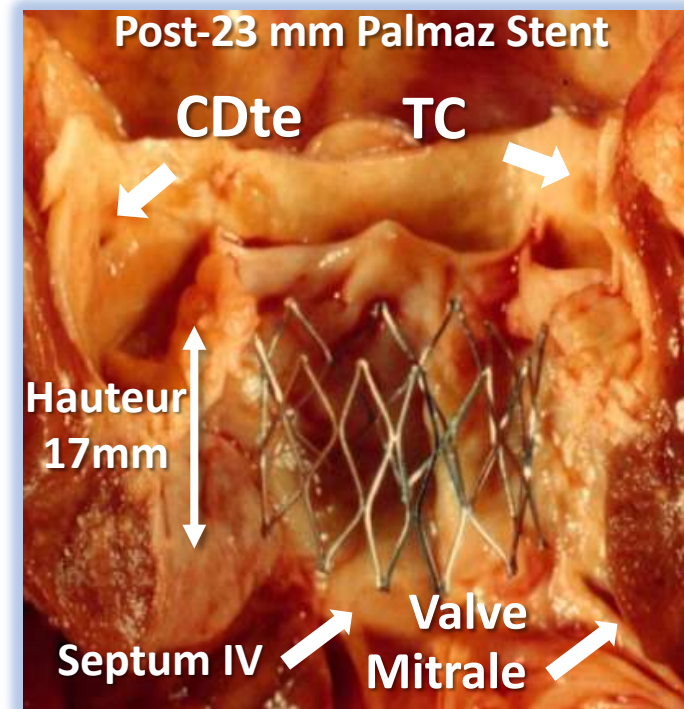
Question:

Est-ce qu'un stent expansible
par ballonnet pourrait
maintenir la valve ouverte?



Renu Virmani, MD
Washington DC, 2002

Données confirmées



▪ **Respect des
structures voisines**

- Stent puissamment ancré
dans les structures calcifiées
Faible risque d'embolisation

1994 – Représentation du stent-valvulé et de la procédure de TAVI

Pour brevet Européen

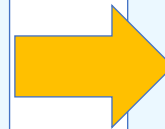
Systole



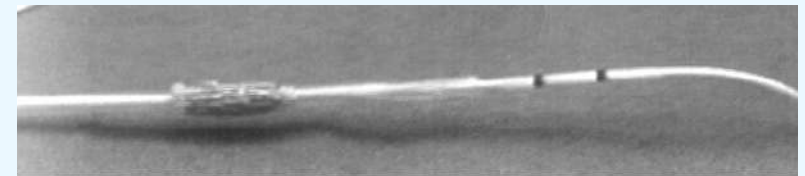
Diastole



- Structure valvulaire: biologique ou polymère?
- Stent à haute force radiale
- Couverture externe



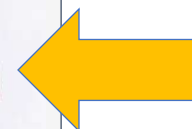
Rouen, modèle de THV
(Avec l'aide du Pr JP Bessou)



Diamètre serti= 8mm



Voie fémorale
Concevable pour une
majorité de patients



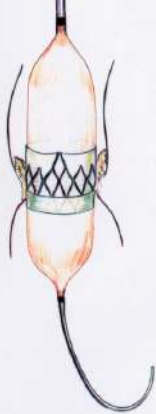
1

2

3

4

5



1994- 1999 – Recherche d'un financement

*Commentaires des experts (chirurgiens cardiaques)
de toutes les compagnies biomédicales internationales,
(dont Edwards et Medtronic)*

“ Totalement irréaliste, problèmes techniques insurmontables »

« Absolument exclu de stenter une valve aortique calcifiée »

« **Complications majeures inévitables et potentiellement mortelles:** *AVC, Infarctus, rupture de l'anneau, arythmies ventriculaires et troubles de conduction, endocardite, embolisation de la prothèse etc... »*

“Ne serait jamais approuvé par la FDA”

“La chirurgie couvre 100% des besoins. Aucune indication”

“Le projet le plus stupide jamais présenté...”

“ A oublier d'urgence !!!”

**Fin de
l'histoire ?**

1999 – Le projet se poursuit

Creation d'une start-up: ➡

Percutaneous Valve Technologies Inc, NJ, USA



Cahier des charges pour les ingénieurs

- Une prothèse faite d'un stent hyper résistant
- Contenant une valve uni-, bi- ou tricuspide
- Capable d'être compressée de façon homogène sur un ballonnet à haute pression pour son introduction dans un désilet fémoral de 7 à 9 mm de diamètre
- Pouvant être élargie par gonflage du ballonnet jusqu'à un diamètre de 23mm, sans aucune altération de la valve et/ou de la structure métallique du stent

**Decembre 1999: Partenariat signé avec
ARAN R&D, Caesarea, Israel
Investissement + Développement**

2000-2002 – La valve PVT

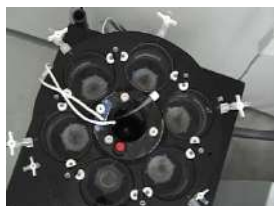
Evaluation préclinique

TESTS Valvulaires

Hemodynamique

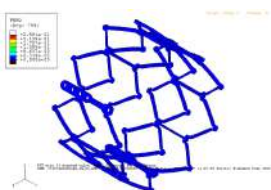


Durabilité (5 ans)



TESTS sur stent

Géométrie



Force radiale



Fatigue



*Valve tricuspide
(polymère, puis péricarde équin)
Stent en acier
Diamètre unique de 23mm
Diamètre serti 24F*

TESTS IN-VIVO (brebis)

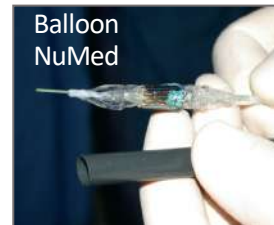
CERA, Institut Montsouris, Paris

(A. Cribier, H. Eltchaninoff, N. Borenstein)

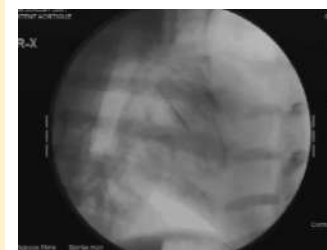


(N= 100)

Balloon
NuMed



Approche
carotidienne



Implantation valvulaire aortique orthotopique

**Implantation
intra-aortique
à 5 mois
(N= 10)**



ETO

Résultat anatomique

2000-2002 – La valve PVT

Evaluation préclinique

Cera, Institut Montsouris, Paris

Avec
Nicolas Borenstein

Renseignements fondamentaux

- Accès vasculaire
- Désilet
- Guides
- Catheter de délivrance
- Aspects procéduraux
- Anticoagulants

Mais

Différences anatomiques
et valves saines....

**La décision la plus difficile:
Le passage du mouton à l'homme !!!....**

Rouen, 16 Avril, 2002

Du rêve à la réalité: F-I-M TAVI

A. Cribier, H. Eltchaninoff, C. Tron



First-In-Man TAVI

Homme de 57 ans, RA Sévère

Etat critique, FE 12%

Comorbidités +++, thrombus intra LV

Pas d'accès fémoral (pontages occlus)

Nécessité d'une approche trans-septale

Anesthésie locale, pas d'ETO

Cribier.A et al, Circulation 2002

Rouen, 16 Avril, 2002

Du rêve à la réalité: F-I-M TAVI

Regardez-cà.....elle fonctionne !!



Rouen, 16 Avril, 2002

Du rêve à la réalité: F-I-M TAVI

A. Cribier, H. Eltchaninoff, C. Tron



First-In-Man TAVI

Homme de 57 ans, RA Sévère
Etat critique, FE 12%

Comorbidités +++, thrombus intra LV
Pas d'accès fémoral (pontages occlus)

Nécessité d'une approche trans-septale

Anesthésie locale, pas d'ETO

Cribier.A et al, Circulation 2002

Un an pour que l'AFFSAPS accepte une
étude prospective sur des patients
compassionnels (survie prévue: ≤ 15 j)

1^{ère} série, Rouen, 2002-2004

38 patients en compassionnel

I-REVIVE / <RECAST trials

Approche trans-septale

Leçons

- 1- Faisabilité du TAVI prouvée
- 2- Fiabilité du placement
- 2- Pas de migration de la valve
- 3- Pas d'occlusion coronaire
- 4- Pas d'IM
- 5- Pas de BAC complet
- 6- Excellente fonction valv.
- 7- Excellente hemodynamique
- 8- AR Paravalvulaire ≥ 2 in 25%
(Taille de 23mm trop petite)



Day 8

A. Cribier et al,
JACC, 2004 & 2006

Rouen 2004-2005

Le TAVI par voie trans-septale

Une technique certes complexe.... mais bien rodée

Anesthésie locale
et sédation
Pas d'ETO



Rouen, 2002-04: résultats spectaculaires

L'amélioration des patients: un élément déterminant pour l'acceptance et la diffusion du TAVI

Patiente # 3



- Femme de 83 ans
- Multi comorbidités
- A domicile après 2 mois d'hospitalisation à Paris
- Aucun espoir thérapeutique
- Choc cardiogénique

TAVI (transseptal) en dernier recours



1 an post-TAVI

Invitée au TCT, Washington, DC



Résultats hémodynamiques Inchangés depuis 2004

6.5 ans post-TAVI (2010)

Hemodynamic results unchanged since 2004

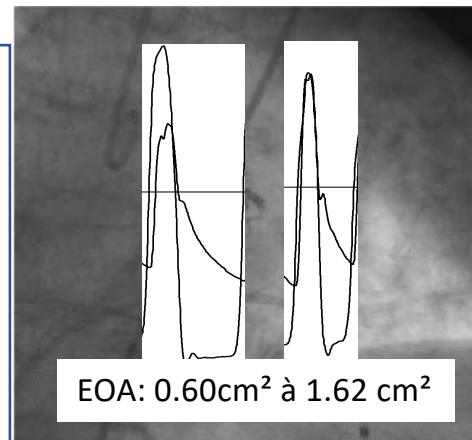
Patiente # 10

- Femme de 85 ans, RA très sévère et RM associé
- **Non operable**
- OAP massif, choc cardiogénique
- Transférée de Paris en extrême urgence

- 1er abord rétrograde programmé (RM)

Anesthésie locale

Durée de la procédure: 60 min



EOA: 0.60cm² à 1.62 cm²

1^{ère} good vision of the future of TAVI



5 ans post-TAVI

2005: l'envol du TAVI dans le monde

Situations compassionnelles, voie transseptale

J. Webb



B. O'Neill
2004
1st TAVI in USA



M. Leon



A. Cribier



P. Serruys



Vancouver

New-York

Detroit

Rouen

Rotterdam

Milano

2005: 100 TAVI réalisés

A. Colombo



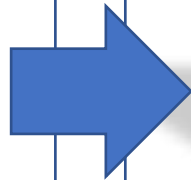
2004: Edwards LifeSciences acquiert PVT

Notre vision du TAVI se concrétise



Cribier-Edwards

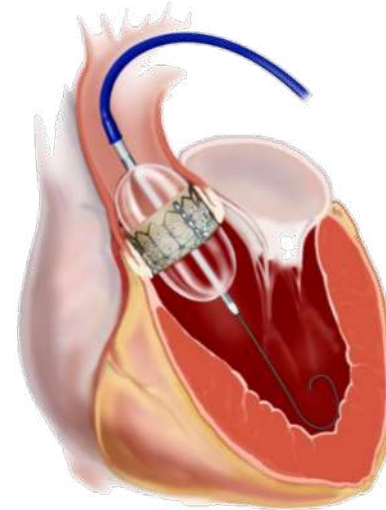
- 23mm. Péricarde équin
- 1/3 couverture externe
- Désilet 24F
- Principalement implantée par voie transseptale mais aussi en rétrograde sans cathéter de délivrance



Edwards- SAPIEN

- 23mm and 26mm. Péricarde bovin traité anti-Ca
- 50% couverture externe
- Désilet 22F et 24F
- Approche Transfémorale rétrograde

Approche transfémorale



John Webb
Vancouver
Canada



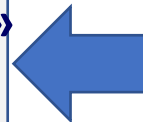
2004: RetroFlex
Steerable Delivery system

2006: RetroFlex 3



2006-09: Registries Européens incluant « SOURCE »

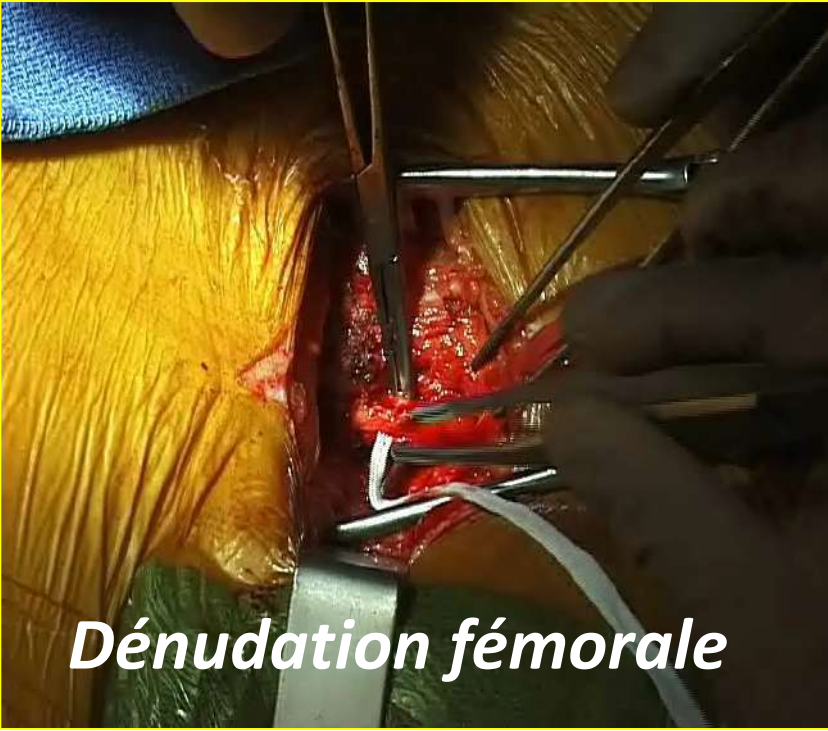
2009: Pivotal randomized PARTNER US Trial



2004-2009: La voie transfémorale

Réalisable dans 50% of cases (Introducteur 24F)

A Rouen, anesthésie locale, sedation, pas d'ETO



Dénudation fémorale

Procédure : # 2h
Sortie à 8 / 10 jours

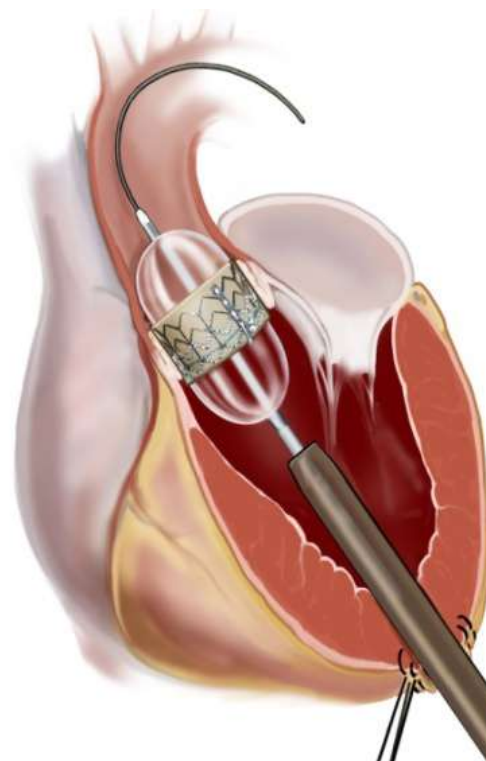


2005: Une approche alternative

L'accès trans-apical

Les chirurgiens commencent à croire au TAVI

Le diable s'invite en salle d'opération!



F. Mohr
M. Mack
T. Walther
Leipzig, Germany

SV Lichtenstein
Vancouver, Can



Avec les deux approches, TF et TA, le TAVI couvre tous les besoins

2004- Les premiers pas d'une valve concurrente

The self expanding CoreValve



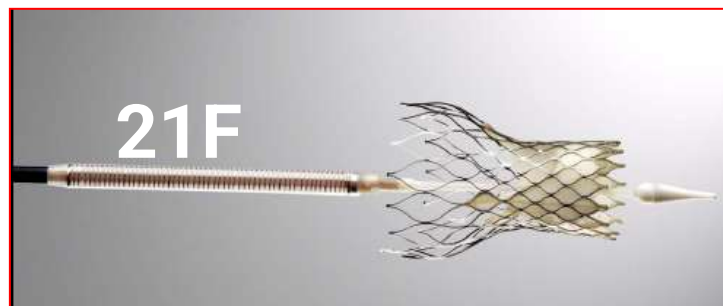
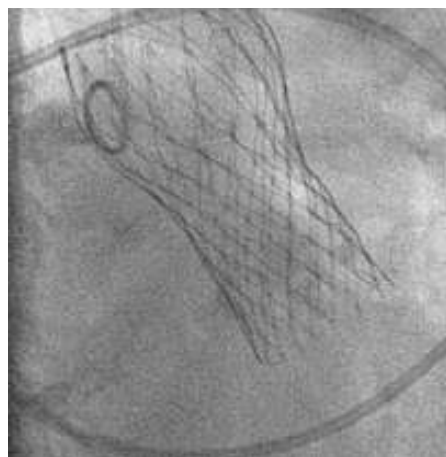
Jacques Seguin



Eberhard Grube



J.C. Laborde



**La taille plus petite du
désilet (21F)
fait l'adhésion de nombreux
cardiologues interventionnels**

Dès 2006-2007: Emballlement mondial des indications au TAVI

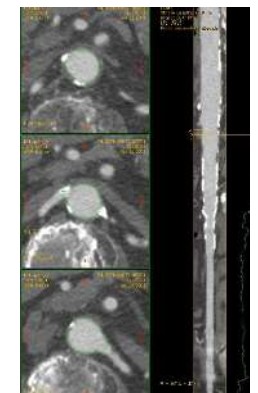
Jusqu'à 2010, personne n'aurait pu prévoir l'incroyable succès du TAVI et son expansion mondiale

Les raisons du succès

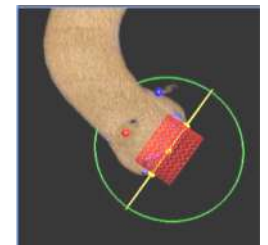
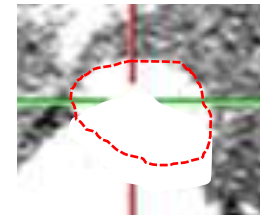
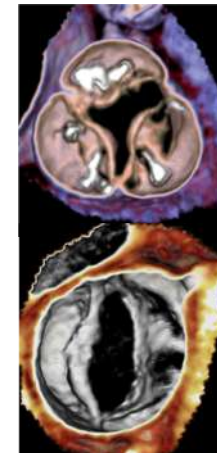
1) Amélioration du matériel et facilitation procédurale

- Expérience croissante des équipes
- Amélioration de la sélection des patients et du choix des valves

Basés sur l'écho et surtout du scanner, avec de nouvelles techniques grâce à l'intérêt et au soutien constant de l'industrie



Approche vasculaire



Anatomie et sélection de la taille des valves

Jusqu'à 2010, personne n'aurait pu prévoir l'incroyable succès du TAVI et son expansion mondiale

Les raisons du succès

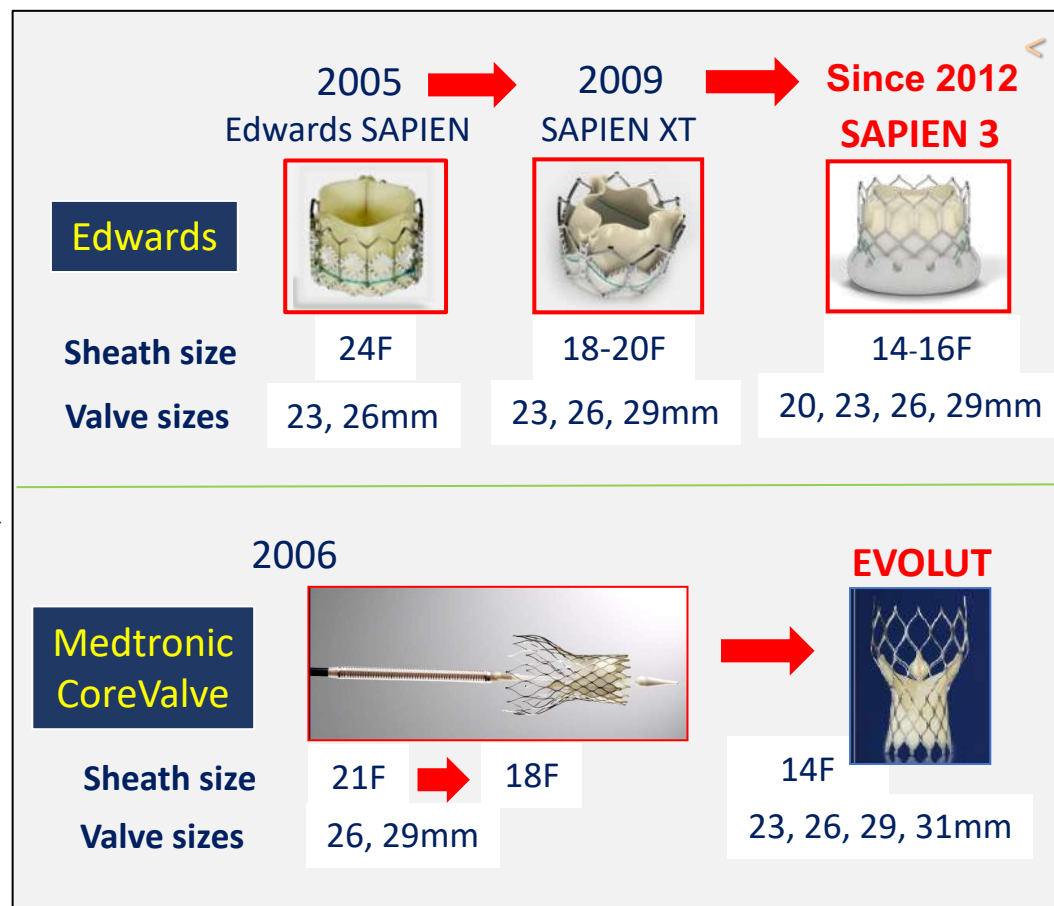
1) Amélioration du matériel et facilitation procédurale

- **Expérience croissante des équipes**
- **Amélioration de la sélection des patients et du choix des valves**

Basés sur l'écho et surtout du scanner, avec de nouvelles techniques grâce à l'intérêt et au soutien constant de l'industrie

- **Amélioration constante des valves et des systèmes de délivrance**

- *Diminution du calibre des désilet*
- *Amélioration des systèmes de délivrance*
- *Multiplication des tailles de valve*
- *Amélioration du positionnement et de l'étanchéité des prothèses*



Jusqu'à 2010, personne n'aurait pu prévoir l'incroyable succès du TAVI et son expansion mondiale

Les raisons du succès

1) Amélioration du matériel et facilitation procédurale

- **Expérience croissante des équipes**
- **Amélioration de la sélection des patients et du choix des valves**

Basés sur l'écho et surtout du scanner, avec de nouvelles techniques grâce à l'intérêt et au soutien constant de l'industrie

- **Amélioration constante des valves et des systèmes de délivrance**

- *Diminution du calibre des désilet*
- *Amélioration des systèmes de délivrance*
- *Multiplication des tailles de valve*
- *Amélioration du positionnement et de l'étanchéité des prothèses*

Un feu d'artifice de nouvelles prothèses

Peu d'entre elles sont restées dans la course

ACCURATE NEO
Boston Scientific



PORTICO
Abbott



Jusqu'à 2010, personne n'aurait pu prévoir l'incroyable succès du TAVI et son expansion mondiale

Les raisons du succès

1) Amélioration du matériel et facilitation procédurale

- **Expérience croissante des équipes**
- **Amélioration de la sélection des patients et du choix des valves**

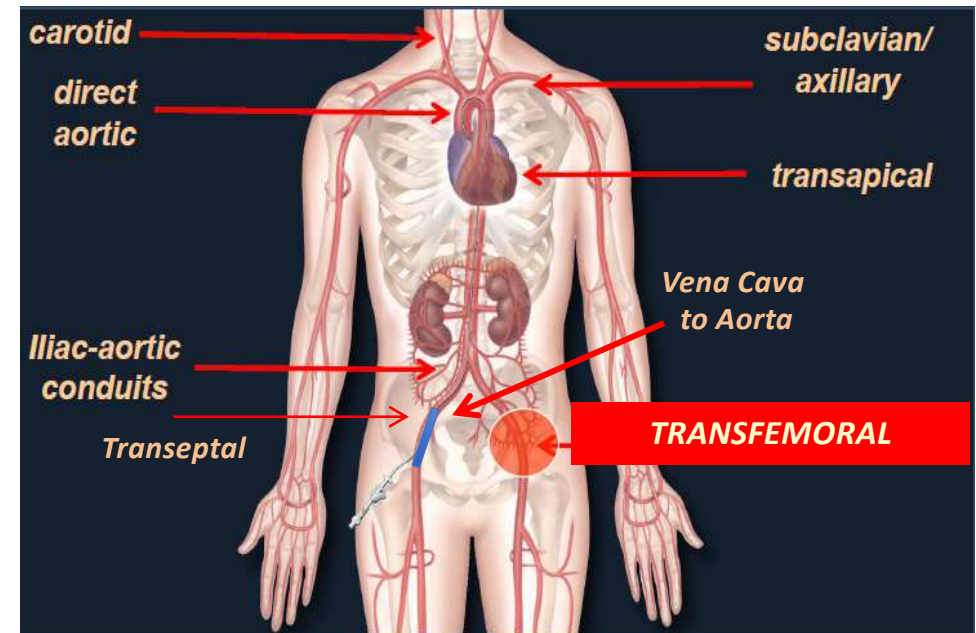
Basés sur l'écho et surtout du scanner, avec de nouvelles techniques grâce à l'intérêt et au soutien constant de l'industrie

- **Amélioration constante des valves et des systèmes de délivrance**

- *Diminution du calibre des désilet*
- *Amélioration des systèmes de délivrance*
- *Multiplication des tailles de valve*
- *Amélioration du positionnement et de l'étanchéité des prothèses*



Conséquences des progrès technologiques
L'approche TF devient la technique de référence
(2021: >92% de tous les TAVI)



- *Procédures plus simples, plus rapides, moins risquées*
- *« Démocratisation du TAVI »*
- *Accroissement considérable du nombre de candidats au TAVI*

Jusqu'à 2010, personne n'aurait pu prévoir l'incroyable succès du TAVI et son expansion mondiale

Les raisons du succès

1) Amélioration du matériel et facilitation procédurale

- **Expérience croissante des équipes**
- **Amélioration de la sélection des patients et du choix des valves**

Basés sur l'écho et surtout du scanner, avec de nouvelles techniques grâce à l'intérêt et au soutien constant de l'industrie

- **Amélioration constante des valves et des systèmes de délivrance**

- *Diminution du calibre des désilet*
- *Amélioration des systèmes de délivrance*
- *Multiplication des tailles de valve*
- *Amélioration du positionnement et de l'étanchéité des prothèses*



2012 (SAPIEN-XT) – Rouen: ***pionniers de l'approche « TF minimaliste »***

- Anesthésie locale, approche purement percutanée
- Pas d'ETO, Preclosing (Prostar 10F or Proglides)
- Durée de la procédure: 30/40 min
- Sortie précoce (< 3 jours dans 75% des cas)

Avec la SAPIEN 3

Le TAVI devient réellement procédure « stent-like »



Eric Durand et al, JACC Intervention 2012

Jusqu'à 2010, personne n'aurait pu prévoir l'incroyable succès du TAVI et son expansion mondiale

Les raisons du succès

1) Amélioration du matériel et facilitation procédurale

- **Expérience croissante des équipes**
- **Amélioration de la sélection des patients et du choix des valves**

Basés sur l'écho et surtout du scanner, avec de nouvelles techniques grâce à l'intérêt et au soutien constant de l'industrie

- **Amélioration constante des valves et des systèmes de délivrance**

- *Diminution du calibre des désilet*
- *Amélioration des systèmes de délivrance*
- *Multiplication des tailles de valve*
- *Amélioration du positionnement et de l'étanchéité des prothèses*

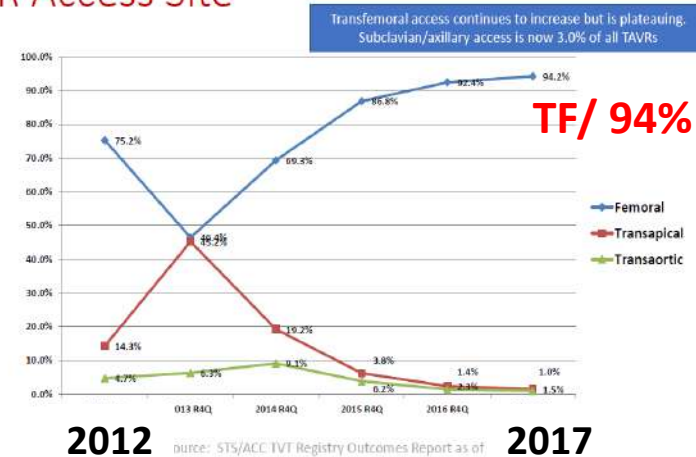


USA

Initialement fortement opposés à la technique minimaliste puis progressivement convaincus

STS/ACC TVT Registry, Octobre 2017

TAVR Access Site



Minimalist TF Approach in 80%

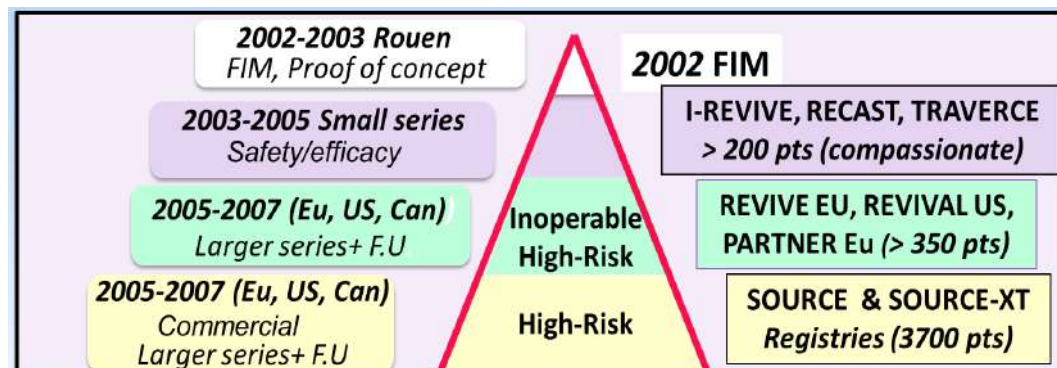
Jusqu'à 2010, personne n'aurait pu prévoir l'incroyable succès du TAVI et son expansion mondiale

Les raisons du succès

**2003-2007
REGISTRIES**

2) Une accumulation d'évidences scientifiques

- **Multiples registres TAVI**
 - *Patients à haut risque*



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

CLINICAL RESEARCH
Valvular medicine

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

H. Eltchaninoff

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

Martine Gilard, M.D., Ph.D., Hélène Eltchaninoff, M.D., Bernard Jung, M.D., Patrick Donzeau-Gouge, M.D., Ph.D., Karine Chevreuil, M.D., Jean-François Lecomte, M.D., Alain Lecomte, M.D., Michel Lecomte, Ph.D., Alain Prat, M.D., Carrière, M., Blencher, M., Tirovici, M.D., F. Favoretti, M.D., Philippe Laskar, M.D. for the FRANCE 2 investigators

N Engl J Med 2012; 366: 1705–1715 | May 3, 2012

+ 27 ancillary studies
Followed by « France TAVI »

M. Gilard

Jusqu'à 2010, personne n'aurait pu prévoir l'incroyable succès du TAVI et son expansion mondiale

Les raisons du succès

2) Une accumulation d'évidences scientifiques

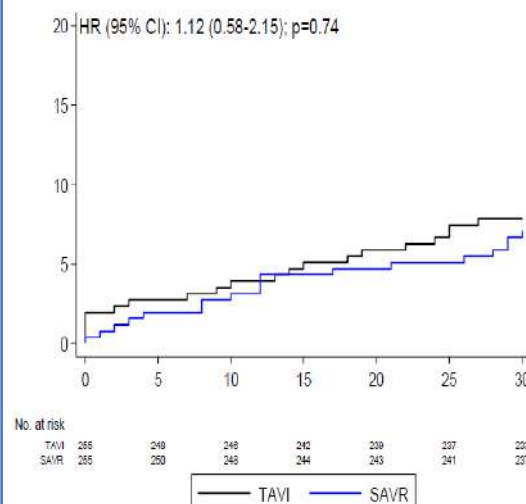
- **Multiples registres TAVI**
 - *Patients à haut risque*
- **Registres « matchés » vs SAVR**
 - *Patients à risque intermédiaire*



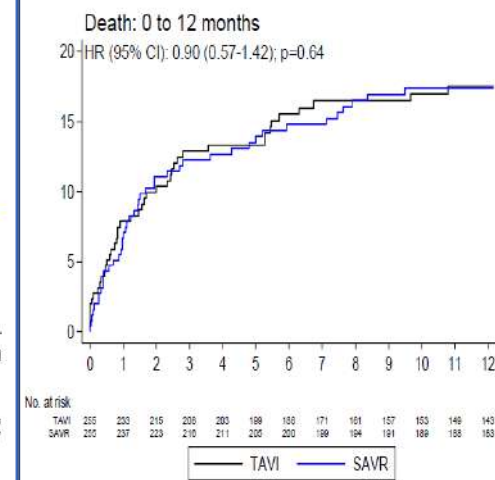
BERMUDA Triangle study

From 3666 patients enrolled (TAVI 782, SAVR, 2884)
754 matched patients, 255 in each group
at Intermediate risk: STS >3% - < 6%

30-days Mortality (STS 3-8%)



1-year Mortality (STS 3-8%)



N Piazza, ESC 2012

Premiers frémissements vers une explosion des indications

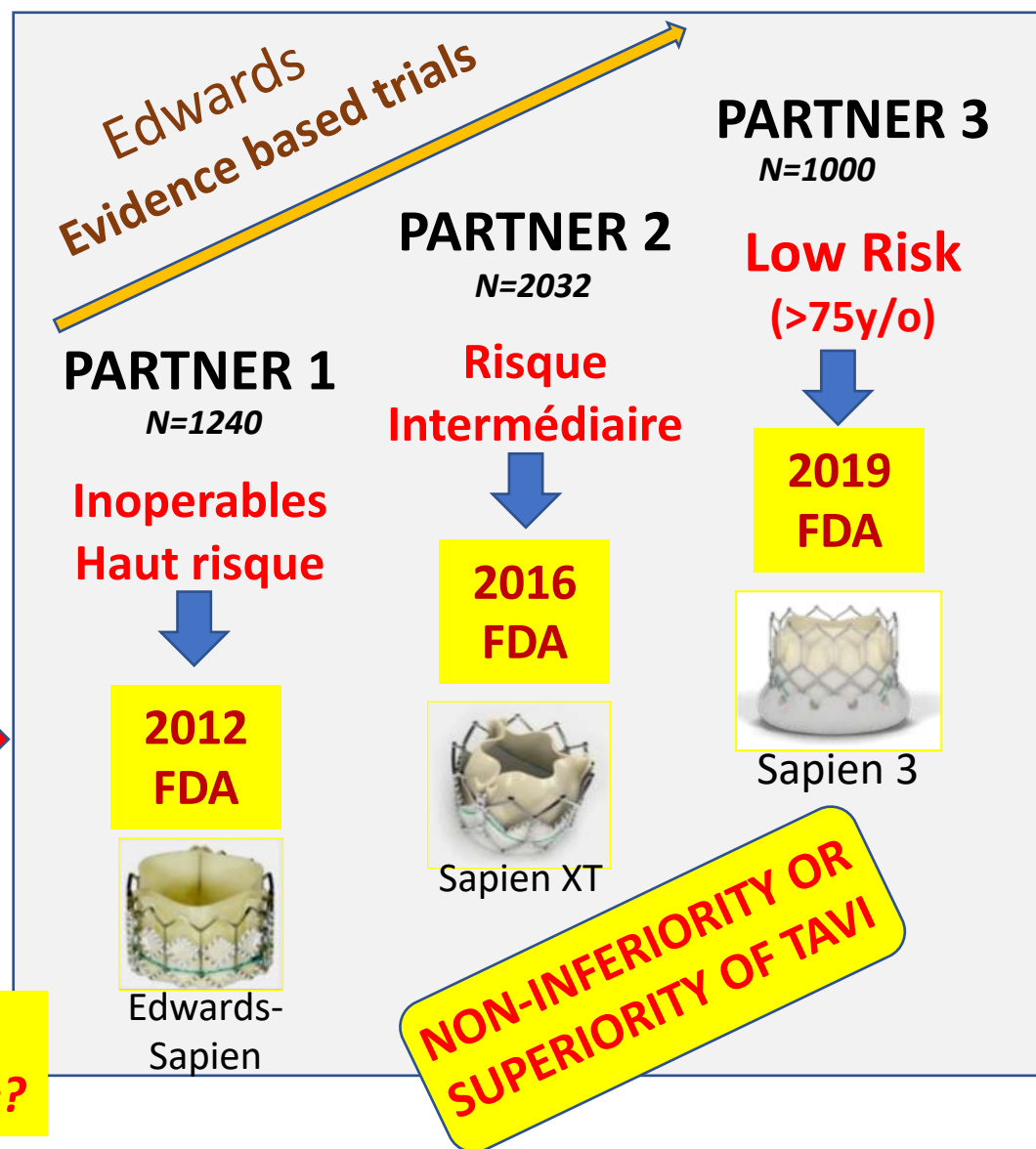
Jusqu'à 2010, personne n'aurait pu prévoir l'incroyable succès du TAVI et son expansion mondiale

Les raisons du succès

2) Une accumulation d'évidences scientifiques

- **Multiples registres TAVI**
 - *Patients à haut risque*
- **Registres « matchés » vs SAVR**
 - *Patients à risque intermédiaire*
- **Etudes randomisées**
 - Inopérables (Edw vs Tt Med)
 - Haut risque (Edw & MCV, vs SAVR)
 - Risque intermédiaire (Edw & MCV, vs SAVR)
 - Bas risque (Edw & MCV, vs SAVR)

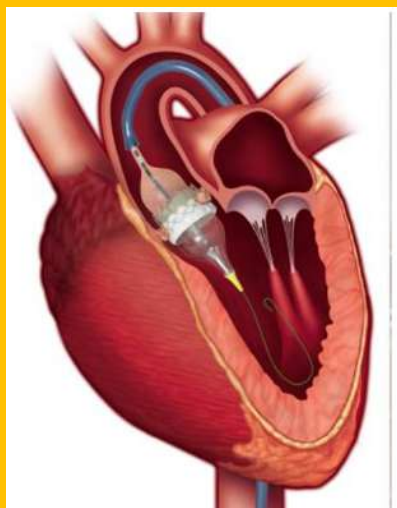
Combien d'autres techniques médicales ont été soumise à une telle évaluation scientifique?



Août 2019: L'apothéose du TAVI

*La FDA approuve le TAVI pour les patients
à BAS RISQUE de plus de 65 years*

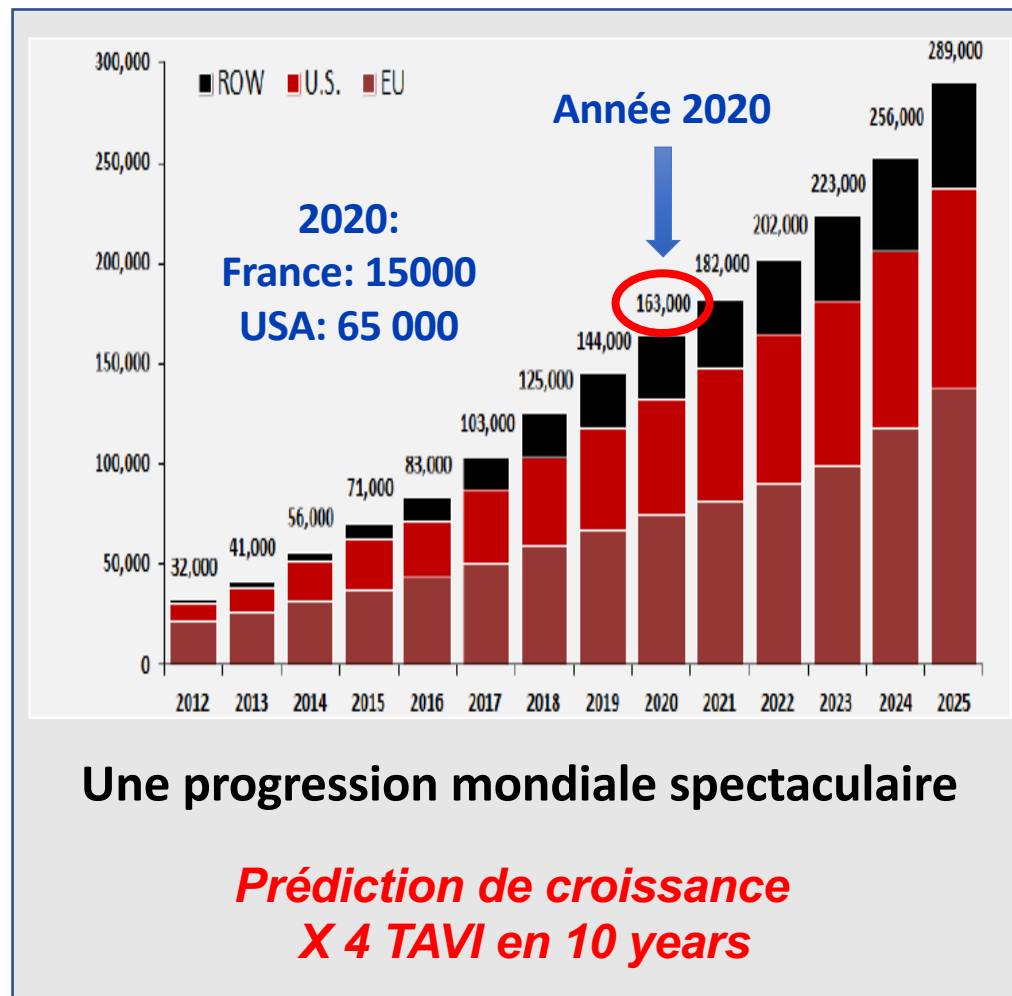
SAPIEN 3



Medtronic Evolut



**2021 – Recommandations Européennes
confirmatives pour les patients
de plus de 75 ans**



Les engagements de notre équipe depuis le premier cas

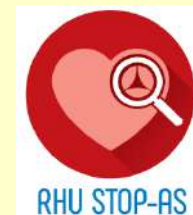
1-Intense activité de formation des équipes et de proctoring « on site » (plus de 25 pays)

- 2004-2008 à l'université de Rouen (1250 physicians)
- 2008-2016 at Edwards, Nyon, Switzerland, chaque mois avec cas en direct depuis Rouen
- Depuis 2017, à Rouen au Medical training Center ➡

2- Contribution aux registres français (FRANCE, FRANCE 2, FAST-TAVI) et à l'étude prospective randomisée (RHEIA) TAVI chez la femme

3- FHU et RHU programmes nationaux de recherche sur le RA «Investissements d'Avenir»

Coordinatrice: Pr Helene Eltchaninoff



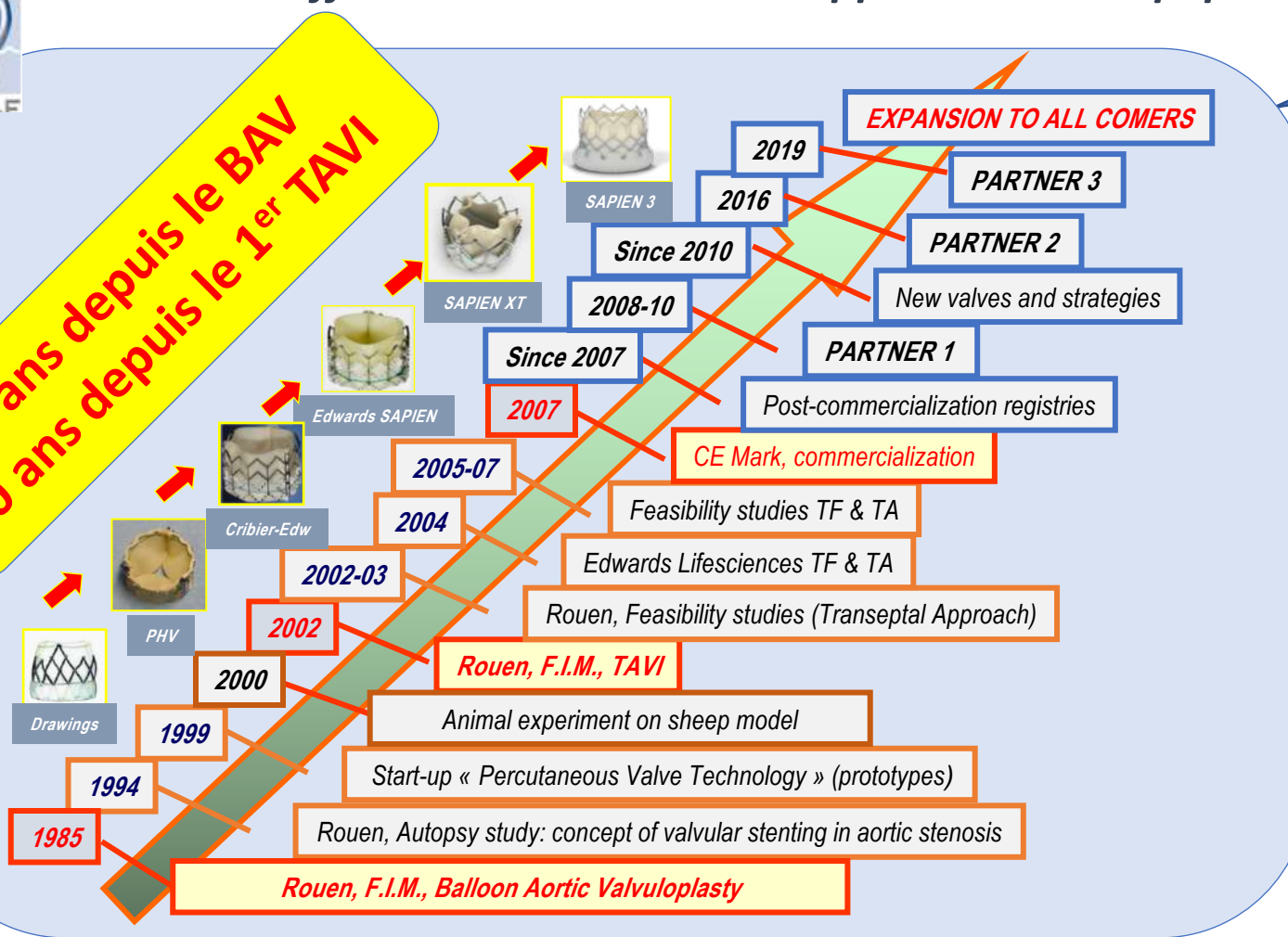
Search Treatment and
improve Outcome of Patients
with Aortic Stenosis

Le développement du TAVI:

Une fascinante aventure semée d'embûches

dont un des effets collatéraux a été d'apprendre aux équipes à travailler ensemble

30 ans depuis le BAV
20 ans depuis le 1^{er} TAVI



Extension des Indications du TAVI (registres et études prospectives en cours)

- Valve-in-Valve
- Valves bicuspidés
- RA asymptomatique
- RA modéré avec IC
- TAVI + maladies associées
- IA pure

Le TAVI a en outre ouvert de nouveaux champs d'activité dans le monde de la cardiologie en stimulant le développement de multiples techniques interventionnelles pour le traitement d'autres valvulopathies ou de cardiopathies structurales

T
ranscatheter

A
ortic

V
alve

I
mplantation

Merci beaucoup

20 ANS