

ETMIS 2012 ; Vol. 8 : N°8

AVIS
Implantation valvulaire aortique
par cathéter

Évaluation des données probantes et synthèse
des considérations organisationnelles

Mai 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Marco Spaziano, Lucy J. Boothroyd, Jason R. Guertin,
Hadi Chakor, Yongling Xiao, Laurie J. Lambert
et Peter Bogaty

Le présent avis a été adopté par le Comité scientifique permanent de l'Institut lors de sa réunion du 16 décembre 2011.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteurs

Marco Spaziano, M. D., chercheur-consultant principal

Lucy J. Boothroyd, Ph. D., conseillère scientifique

Jason R. Guertin, M. Sc., chercheur-consultant

Hadi Chakor, M. D., chercheur-consultant

Yongling Xiao, M. Sc., chercheuse-consultante
(statisticienne)

Laurie J. Lambert, Ph. D., épidémiologiste principale

Peter Bogaty, M. D., conseiller médical et scientifique

Direction

D^r Jean-Marie Moutquin, FRCSC, M. Sc.

Alicia Framarin, M. Sc.

Conseillers scientifiques

Lucy Boothroyd, Ph. D. et Peter Bogaty, M. D.

Recherche documentaire

Mathieu Plamondon

Soutien documentaire

Micheline Paquin

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Catherine Lavoie

Traduction

Catherine Lavoie

Graphisme

Magali Bérubé

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt Légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-64865-9 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-64864-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Implantation valvulaire aortique par cathéter. Évaluation des données probantes et synthèse des considérations organisationnelles. Rédigé par Marco Spaziano, Lucy J. Boothroyd, Jason R. Guertin, Hadi Chakor, Yongling Xiao, Laurie J. Lambert et Peter Bogaty. ETMIS 2012; 8(8): 1-84.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour cet avis les lecteurs externes (en ordre alphabétique) sont :

D^r Jean-Pierre Beauchemin, gériatre

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec

D^{re} Louise Clément, omnipraticienne

Médecin-conseil à la Direction des affaires universitaires au MSSS (AVC), Montréal, Québec

D^{re} Hélène Eltchaninoff, cardiologue interventionnelle

Directrice, registre TAVI FRANCE et Université de Rouen, Rouen, France

Me Delphine Roigt, avocate et éthicienne

CHUM (Centre hospitalier Université de Montréal), Montréal, Québec

D^r Marc Ruel, chirurgien cardiaque

Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario

D^r Hans Van Brabandt, cardiologue

Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Antwerp, Belgique

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de cet avis en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^r Jean E. Morin, chirurgien cardiaque

Hôpital Royal-Victoria et conseiller médical à l'Unité d'évaluation de cardiologie tertiaire, INESSS, Montréal, Québec

D^r Réginald Nadeau, cardiologue et chercheur

Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal. Membre expert invité du Comité scientifique permanent en santé et en services sociaux d'INESSS

M^{me} Marie-France Witty, chercheure-consultante en économie de la santé

M. Kevin Brown, chercheur-consultant en statistiques

Les membres du « Comité scientifique TAVI » (en ordre alphabétique) :

D^r Michel Carrier, chirurgien cardiaque

Président du Comité scientifique, Réseau québécois de cardiologie tertiaire
Institut de cardiologie de Montréal, Montréal, (Québec)

D^r Benoît de Varennes, chirurgien cardiaque

Hôpital Royal Victoria, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, (Québec)

D^r Éric Dumont, chirurgien cardiaque

Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec, Québec, (Québec)

D^r Reda Ibrahim, cardiologue interventionnel

Institut de cardiologie de Montréal, Montréal, (Québec)

D^r Giuseppe Martucci, cardiologue interventionnel
Hôpital Royal-Victoria, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, (Québec)

D^r Michel Nguyen, cardiologue interventionnel
Membre de la Table de consultation du Réseau québécois de cardiologie tertiaire
Hôpital Fleurimont, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, (Québec)

D^r Nicolas Noiseux, chirurgien cardiaque
Hôpital Hôtel-Dieu, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, (Québec)

D^r Josep Rodés-Cabau, cardiologue interventionnel
Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec, Québec, (Québec)

Divulgence de conflits d'intérêts

D^r Benoit de Varennes est consultant pour Medtronic, Inc. (fabricant de la bioprothèse CoreValve)

D^r Éric Dumont est consultant pour Edwards Lifesciences (fabricant des bioprothèses Cribier-Edwards/Edwards SAPIEN).

D^{re} Hélène Eltchaninoff est surveillante conseil (*proctor*) pour Edwards Lifesciences (fabricant des bioprothèses Cribier-Edwards/Edwards SAPIEN).

D^r Reda Ibrahim a reçu des frais de consultation ou d'honoraires d'AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Johnson & Johnson, Prizer, Roche et sanofi-aventis. Il est consultant pour Medtronic, Inc. et St. Jude Medical, et surveillant conseil (*proctor*) pour St. Jude Medical, Inc.

D^r Josep Rodés-Cabau est consultant pour Edwards Lifesciences et St. Jude Medical, Inc.

D^r Marc Ruel est un enseignant rémunéré par Medtronic, Inc.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M^{me} Isabelle Boutin-Ganache

- Éthicienne, Commissaire à la santé et au bien-être
- Présidente, Comité d'éthique de la recherche, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Nathalie Champoux

- Médecin de famille, Institut universitaire de gériatrie de Montréal
- Professeure agrégée de clinique et chercheure, Département de médecine familiale, Université de Montréal

M. Pierre Dostie

- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social, Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet

- Consultant en bioéthique et président, Comité de bioéthique, CHU Sainte-Justine
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Montréal

M. Serge Dumont

- Directeur scientifique, CSSS de la Vieille-Capitale
- Directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Chercheur, Centre de recherche en cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec

M. Jude Goulet

- Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Roger Jacob

- Ingénieur et directeur de Grandir en santé, CHU Sainte-Justine

D^r Michel Labrecque

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université Laval
- Chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Centre de recherche et Chaire de recherche du Canada sur l'implantation de la prise de décision partagée en soins primaires, Centre hospitalier universitaire de Québec

M. Éric A. Latimer

- Économiste et professeur agrégé, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université McGill
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale Douglas
- Membre associé, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill

M^{me} Claudine Laurier

- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^{me} Louise Lavergne

- Directrice générale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec

M^{me} Esther Leclerc

- Directrice générale adjointe aux Affaires cliniques, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Raghu Rajan

- Oncologue médical, Centre universitaire de santé McGill
- Professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et du programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Daniel Reinharz

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

Membres experts invités

M. Aimé Robert LeBlanc

- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r Réginald Nadeau

- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Simon Racine

- Médecin spécialiste en santé communautaire
- Directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

D^r Maurice St-Laurent

- Gériatre et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin

- Professeur titulaire et directeur, Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Marc Bélanger

- Psychoéducateur à la retraite

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membre observateur MSSS

D^{re} Sylvie Bernier

- Directrice, Direction de la qualité, ministère de la Santé et des Services sociaux

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE	i
EN BREF	ii
RÉSUMÉ.....	iii
SUMMARY	viii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	xii
1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS	1
1.1 Contexte	1
1.1.1 Aspects cliniques	1
1.1.2 Développement technologique	2
1.1.3 Aperçu technique.....	4
1.2 Objectifs d'évaluation.....	5
2 MÉTHODES DE RECHERCHE ET D'ANALYSE	6
2.1 Type d'évaluation	6
2.2 Recherche de la littérature	6
2.3 Critères de sélection des sources d'information	6
2.4 Aspects étudiés et sources d'information	7
2.4.1 Efficacité et innocuité	7
2.4.2 Considérations économiques	8
2.4.3 Aspects organisationnels et éthiques et perspectives du patient	8
2.5 Sélection des documents et extraction des données	8
2.6 Méta-analyses.....	9
2.7 Analyse de la qualité des études.....	9
3 RÉSULTATS CLINIQUES – EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ.....	10
3.1 Études de la survie à 1 an	10
3.1.1 Résultats du processus de sélection.....	10
3.1.2 Caractéristiques des études retenues	10
3.1.3 Caractéristiques des « patients TAVI »	12
3.1.4 Succès de l'intervention	13
3.1.5 Survie à 1 an.....	15
3.1.6 Comparaison de survie à 1 an des études cliniques et des registres.....	17
3.1.7 Manifestations indésirables à 30 jours.....	19
3.1.8 Accident vasculaire cérébral et trouble neurologique	21
3.1.9 Comparaison des manifestations indésirables à 30 jours des 17 études et des revues ...	23
3.2 État fonctionnel à 1 an.....	25
3.3 Durabilité des bioprothèses à 1 an et plus.....	25

3.4	Qualité de vie	26
3.5	Qualité des études	27
3.5.1	Études non randomisées.	27
3.5.2	Essai clinique randomisé.	28
3.6	Niveau de preuve et sommaire des résultats.	29
4	ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉTHIQUES ET PERSPECTIVES DU PATIENT	30
4.1	Considérations générales	30
4.2	Considérations liées à la sélection des patients.	32
4.2.1	Évaluation de l'admissibilité des patients	33
4.2.2	Caractéristiques de base des patients	33
4.2.3	Facteurs liés à l'exécution et aux événements pendant ou après l'intervention	36
4.2.4	Élargissement des indications – cohorte A de l'essai clinique <i>PARTNER</i>	38
4.3	Considérations éthiques et perspectives du patient	39
5	CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES	41
5.1	Résultats de la recherche documentaire	41
5.2	Évaluations économiques repérées	41
5.2.1	Résumés	41
5.2.2	Rapport d'évaluation des technologies de la santé.	41
5.2.3	Documents à caractère économique liés à l'essai clinique <i>PARTNER</i>	42
5.3	Conclusion.	44
6	CONTEXTE – SITUATION ACTUELLE AU QUÉBEC.	45
7	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	46
7.1	État actuel des données probantes – faits saillants.	46
7.2	Aspects organisationnels clés	47
7.3	Recommandations	47
ANNEXE A	Liste des membres du comité scientifique	52
ANNEXE B	Stratégies de recherche documentaire	53
ANNEXE C	Résultats de la recherche documentaire.	55
ANNEXE D	Tableaux détaillés, par étude.	57
ANNEXE E	Sélection des patients dans les 17 études (chapitre 3).	66
ANNEXE F	Définitions du concept de succès de l'intervention dans les 17 études (chapitre 3).	70
ANNEXE G	Données utilisées aux fins des méta-analyses (chapitre 3)	71
ANNEXE H	Facteurs de prédiction de la mortalité	72
ANNEXE I	Facteurs de risque utilisés dans les algorithmes.	75
ANNEXE J	Sommaire des résultats économiques liés à l'essai clinique <i>PARTNER</i>	76
	RÉFÉRENCES.	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Études retenues présentant des données relatives à la survie à 1 an	11
Tableau 2	Sommaire des caractéristiques des « patients TAVI » des 17 études	12
Tableau 3	Sommaire du succès de l'intervention chez les « patients TAVI » des 17 études	14
Tableau 4	Sommaire de survie à 1 an chez les « patients TAVI » des 17 études	15
Tableau 5	Sommaire de survie à 1 an des études cliniques comparatives	16
Tableau 6	Résultats des méta-analyses chez les « patients TAVI », selon le type d'étude	18
Tableau 7	Sommaire des manifestations indésirables à 30 jours chez les « patients TAVI » des 17 études	20
Tableau 8	Sommaire d'AVC à 30 jours chez les « patients TAVI » des 17 études	21
Tableau 9	Comparaison des « patients TAVI » des 17 études et des revues	24
Tableau 10	État fonctionnel des « patients TAVI », à 1 an	25
Tableau D1	Caractéristiques des études présentant des données relatives à la survie à 1 an	57
Tableau D2	Caractéristiques des patients dans les études présentant des données relatives à la survie à 1 an	59
Tableau D3	Résultats des études (et scores de risque chirurgical comparatifs)	61
Tableau D4	Résultats relatifs à la qualité de vie	63
Tableau D5	Enjeux organisationnels liés aux documents de consensus d'experts	64
Tableau D6	Enjeux organisationnels liés aux récents rapports d'ETS	65

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Technique d'implantation rétrograde de la bioprothèse Edwards SAPIEN déployée par ballonnet	5
Figure 2	Graphique en forêt du taux de survie à 1 an des « patients TAVI », par étude	18

PRÉFACE

Les maladies cardiovasculaires sont responsables d'environ un tiers des décès au Canada chaque année. La sténose valvulaire aortique représente la troisième maladie cardiovasculaire chez l'adulte et c'est la maladie valvulaire cardiaque la plus fréquente chez la personne âgée dans le monde industrialisé. Avec une augmentation importante de la population de plus de 80 ans dans les décennies à venir, cette maladie aura une incidence de plus en plus considérable sur le système de santé québécois. Jusqu'à récemment, la seule avenue thérapeutique efficace de la sténose aortique grave était le remplacement chirurgical, mais environ un tiers des patients âgés peuvent se voir refuser la chirurgie à cause de leurs multiples comorbidités ou contre-indications.

L'implantation par cathéter d'une nouvelle valve aortique est une innovation ingénieuse qui permet le remplacement d'une valve cardiaque sténosée sans les inconvénients associés aux chirurgies conventionnelles à cœur ouvert. Au cours de l'évolution de la technique, différentes approches (par voie transfémorale ou transapicale, par exemple) et bioprothèses ont été développées.

En 2010, le Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT) a publié une revue narrative et une analyse des données québécoises concernant l'intervention par cathéter et a recommandé un déploiement de façon concertée au sein d'une seule équipe multidisciplinaire par réseau universitaire intégré de santé (RUIS). Actuellement, au Québec, cinq établissements ont déjà instauré un programme d'implantation valvulaire aortique par cathéter et au moins un autre est en voie de mettre en œuvre un programme semblable.

À la suite du document du RQCT, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a recommandé que cette intervention « ne soit utilisée que chez les personnes qui ne peuvent être traitées par la méthode chirurgicale traditionnelle en raison d'un risque trop élevé de complications », et que les interventions soient limitées à 300 par année au Québec, dans les centres hospitaliers universitaires et (ou) les instituts disposant des équipes multidisciplinaires expérimentées (minimum de 30 interventions par année). De plus, il a donné à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat de faire une évaluation de la technologie.

L'INESSS a créé un comité scientifique de cliniciens-experts constitué de cardiologues interventionnels et de chirurgiens cardiaques provenant de chaque RUIS ainsi qu'un représentant du RQCT. Nous avons revu la littérature scientifique (2008-2011) aux fins de : 1) synthétiser les données probantes récentes sur l'implantation valvulaire aortique par cathéter concernant l'efficacité, l'innocuité et les considérations économiques, en mettant l'accent sur les résultats cliniques à 1 an; et de 2) fournir un aperçu des aspects organisationnels et éthiques, y compris le processus de sélection des patients. Le présent avis est le fruit de l'interprétation des résultats et leur contextualisation pour le Québec qui ont été réalisées en collaboration avec le Comité scientifique, et qui ont servi à l'élaboration de plusieurs recommandations. Ces recommandations concernent : 1) les critères de sélection des patients; 2) le processus de sélection des patients; 3) les conditions organisationnelles de la pratique des interventions dans les divers centres; 4) les exigences liées aux centres où l'intervention est pratiquée; et 5) l'élaboration d'un registre provincial.

Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.
Président-directeur général

EN BREF

La sténose valvulaire aortique est une maladie progressive qui se manifeste dans les pays occidentaux généralement chez des personnes âgées de plus de 65 ans. Cette sténose offre une résistance à l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte. Après l'apparition de symptômes (dyspnée, angine, syncope), il y a une détérioration rapide de l'état du patient, accompagnée d'un risque élevé de mortalité.

Jusqu'à récemment, la seule avenue thérapeutique efficace pour traiter la sténose aortique grave ou symptomatique était le remplacement chirurgical, mais environ un tiers des patients âgés peuvent se voir refuser cette intervention à cause de leur état de santé ou de leur anatomie aortique, qui rend la chirurgie trop risquée. En 2002, une technique d'implantation valvulaire aortique percutanée a été élaborée. Cette technique permet de serrer une bioprothèse valvulaire sur un cathéter, puis d'introduire et de déployer cette dernière en position aortique, le tout sans avoir recours à une intervention chirurgicale. Le nombre de ces interventions effectuées à travers le monde augmente de façon croissante. Cependant, il n'existe pas de lignes directrices canadiennes et les critères de sélection des patients soulèvent des questions cruciales.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donné à l'INESSS le mandat de faire une évaluation de la technologie de l'implantation valvulaire aortique par cathéter. D'après notre revue systématique des données probantes, il existe une grande variabilité des résultats cliniques (survie à 1 an, manifestations indésirables) qui indique une incertitude globale quant aux risques et aux bénéfices nets. Le niveau de preuve global est modéré : un seul essai clinique randomisé présente quelques limites méthodologiques et de généralisabilité. La survie, de même que les répercussions sur la qualité de vie et l'état fonctionnel à 1 an sont prometteuses, mais l'incidence des accidents vasculaires cérébraux postintervention est préoccupante. La littérature économique actuellement disponible est insuffisante pour nous permettre de tirer des conclusions quant au rapport coût-efficacité ou coût-utilité.

À la lumière de cette évaluation et de la discussion des résultats avec un comité scientifique des cliniciens-experts québécois, nous formulons notamment les recommandations suivantes :

- L'implantation valvulaire aortique par cathéter peut être considérée chez des patients qui présentent des symptômes attribuables à une sténose aortique grave et chez lesquels une chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire est contre-indiquée ou jugée à trop haut risque. Il doit exister chez ces patients une probabilité raisonnable que leur qualité de vie (p. ex., liée à la capacité fonctionnelle, à l'autonomie, aux activités de la vie quotidienne/domestique) s'améliore de façon significative grâce à l'intervention et qu'elle se maintienne pendant au moins 1 an.
- Il faut établir des critères de sélection clairs, applicables et les plus objectifs possible définissant l'admissibilité relative à l'implantation par cathéter afin de s'assurer qu'ils sont les mêmes dans tous les centres où l'intervention est pratiquée.
- Afin de déterminer l'admissibilité du patient, une équipe multidisciplinaire (qui comprend les cardiologues et les chirurgiens cardiaques) doit effectuer une évaluation de l'état global du patient et examiner toutes les dimensions pertinentes. Il faut reconnaître l'importance fondamentale de la perspective du patient, et l'informer de façon exhaustive des risques de mortalité et de morbidité importants associés à l'intervention.
- Une collaboration étroite entre les cardiologues et les chirurgiens cardiaques est essentielle.
- Les critères servant à désigner les centres agréés, autorisés à pratiquer cette intervention ainsi que la façon de répartir les interventions entre un nombre limité de centres doivent être élaborés en termes concrets. Un de ces critères doit être la participation dans un registre provincial.
- Un financement adéquat et particulier est nécessaire afin d'assurer la viabilité des programmes d'implantation valvulaire aortique par cathéter dans les divers centres et le maintien du registre.

RÉSUMÉ

Contexte

La sténose valvulaire aortique est une maladie progressive qui peut avoir plusieurs causes, mais qui se manifeste de nos jours dans les pays occidentaux généralement chez des personnes âgées de plus de 65 ans. Cette sténose ou rétrécissement de l'orifice de la valve aortique offre une résistance à l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte. La sténose est généralement causée par une calcification dégénérative. Après l'apparition de symptômes (dyspnée, angine, syncope), il y a une progression rapide de la maladie, accompagnée d'une limitation des activités physiques, d'une insuffisance cardiaque et d'un risque élevé de mortalité. La sténose valvulaire aortique représente la troisième maladie cardiovasculaire chez l'adulte et l'atteinte valvulaire cardiaque la plus fréquente chez la personne âgée dans le monde industrialisé. Sa prévalence est estimée à 2,8 % dans la population de 75 ans et plus aux États-Unis. Au Québec, le nombre d'octogénaires devrait doubler pour atteindre environ 780 000 d'ici 2035, ce qui représentera alors environ 9 % de la population totale de la province. La sténose aortique deviendra donc de plus en plus fréquente et aura une incidence de plus en plus importante sur le système de santé québécois.

Jusqu'à récemment, la seule avenue thérapeutique efficace pour traiter la sténose aortique grave ou symptomatique était le remplacement chirurgical, mais environ un tiers des patients âgés peuvent se voir refuser cette intervention à cause de leur état de santé ou de leur anatomie aortique, qui rend la chirurgie trop risquée. En 2002, une technique d'implantation valvulaire aortique percutanée a été élaborée. Cette technique permet de serrer une bioprothèse valvulaire sur un cathéter, puis d'introduire et de déployer cette dernière en position aortique, et ce, sans avoir recours à une intervention à cœur ouvert. À ce jour, le nombre de ces interventions effectuées à travers le monde est en croissance. Cependant, il n'existe pas de lignes directrices canadiennes quant à de telles interventions et les critères de sélection des patients soulèvent des questions cruciales.

Actuellement, au Québec, plusieurs établissements ont déjà instauré ou lancé un programme d'implantation valvulaire aortique par cathéter. Une revue narrative de la littérature (jusqu'en 2009) complétée par une analyse de l'expérience au Québec a été publiée par un groupe de travail des experts du Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT) en 2010. À la suite du document du RQCT, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a recommandé que cette intervention « ne soit utilisée que chez les personnes qui ne peuvent être traitées par la méthode chirurgicale traditionnelle en raison d'un risque trop élevé de complications », et que les interventions soient limitées à 300 par année au Québec, dans les centres hospitaliers universitaires ou les instituts disposant d'équipes multidisciplinaires expérimentées (minimum de 30 interventions par année). De plus, le MSSS a donné à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat de faire une évaluation de la technologie de l'implantation valvulaire aortique par cathéter.

Les objectifs de cette évaluation sont de :

1. Synthétiser, à l'aide d'une revue systématique, les données probantes récentes sur l'implantation valvulaire aortique par cathéter, par bioprothèse Cribier-Edwards/Edwards SAPIEN et CoreValve chez les patients adultes atteints d'une sténose aortique grave et symptomatique, concernant l'efficacité, l'innocuité et les considérations économiques, en mettant l'accent sur les résultats cliniques à 1 an; et de
2. Synthétiser, à l'aide d'une revue narrative, les aspects principaux de nature organisationnelle, y compris la sélection des patients avant l'intervention, et les considérations clés concernant les aspects éthiques et les perspectives du patient.

Méthodes

Une recherche systématique de la littérature scientifique publiée dans la période allant de janvier 2008 à janvier 2011 a été réalisée dans les bases de données bibliographiques, car c'est en 2008 que les résultats cliniques de mortalité à 1 an ont commencé à être publiés. Étant donné la littérature publiée relativement limitée liée aux données des registres, à la qualité de vie et aux enjeux économiques, nous avons aussi retenu quelques présentations orales issues de congrès scientifiques. En utilisant comme principale source d'information les études primaires et les rapports de registres qui présentent la survie à 1 an, nous avons examiné les résultats cliniques, à 30 jours et à 1 an, de patients ayant subi une implantation valvulaire aortique par cathéter.

Afin de résumer l'information liée aux questions d'organisation et d'admissibilité des patients, nous avons tiré des renseignements pertinents des sources suivantes : 1) les plus récents documents de consensus d'experts disponibles en Amérique du Nord et en Europe; 2) les rapports d'évaluation des technologies en santé (ETS) publiés de 2008 à 2010 et la mise à jour du document du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) du Royaume-Uni (de 2011); 3) les études primaires pertinentes relevées au cours de notre recherche documentaire; et 4) une étude primaire clé et l'éditorial qui l'accompagnait, publiés en juin 2011, concernant la cohorte A de l'essai clinique randomisé *PARTNER*. La sélection des études, l'extraction des données et l'analyse critique des études, à l'aide de grilles établies d'évaluation de la qualité comme guide général, ont été réalisées, d'une manière indépendante, par deux membres de l'équipe de l'INESSS.

Résultats

Dans la revue systématique des résultats cliniques, 17 études ont répondu à nos critères de sélection, dont 13 études cliniques (1 essai clinique randomisé, 4 études de cohorte comparatives, 8 études de séries de cas) et 4 analyses de registres (2 nationaux; 2 de l'industrie) qui peuvent être considérées comme des séries de cas. La plupart des études ont été menées à l'extérieur de l'Amérique du Nord. Dans l'essai clinique randomisé (la cohorte *PARTNER-B*), 179 patients ont été randomisés et dirigés vers une implantation par voie transfémorale et 179 autres, vers le traitement médical (la plupart des patients de ce groupe ayant également subi une valvuloplastie aortique par ballonnet, VAB, en raison d'une sténose aggravante de leur valve aortique). Nous avons aussi retenu trois rapports d'ETS et deux revues systématiques.

Dans chacune des 17 études, les patients du groupe admissible à l'implantation par cathéter ont été jugés inopérables, inaptes à recevoir une chirurgie ou ayant un risque chirurgical élevé. Dans presque toutes les études, il est indiqué que la sélection d'un patient était fondée sur la décision consensuelle des membres d'une équipe multidisciplinaire. En général, les patients étaient âgés (âge moyen d'au moins 81 ans) et la majorité avait une classe fonctionnelle *New York Heart Association* (NYHA) de 3 ou de 4, mais le risque chirurgical variait grandement.

D'après notre revue systématique sur l'efficacité, l'innocuité et les considérations économiques liées à l'intervention :

1. L'efficacité à 1 an de l'implantation valvulaire aortique par cathéter est prometteuse pour ce qui est de la survie. Toutefois, il existe une grande variabilité des résultats cliniques (survie à 1 an, manifestations indésirables à 30 jours et à 1 an) dans les 17 études. Cette variabilité est aussi notée dans les rapports d'ETS et les autres revues systématiques. La variabilité s'explique en partie par l'hétérogénéité des critères de sélection. Néanmoins, il persiste une incertitude globale quant aux risques et aux bénéfices nets.
2. Le taux de survie global à 1 an varie de 63 à 87 % dans les études cliniques et de 76 à 85 % dans les registres. Dans la cohorte *PARTNER-B* de l'essai clinique randomisé, la différence absolue de survie entre les patients randomisés et orientés vers une implantation percutanée (par voie

transfémorale) et ceux randomisés et dirigés vers le traitement médical/VAB était de 19 % (69 % versus 50 %, respectivement).

3. L'incidence sur la qualité de vie et l'état fonctionnel (classification de la NYHA, épreuve de marche de six minutes) à 1 an est prometteur, d'après un sous-groupe de sept et huit études, respectivement (comprenant l'essai clinique randomisé).
4. Parmi les manifestations indésirables, l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est préoccupante (7,8 % pour ce qui est des AVC graves à 1 an dans *PARTNER-B*) et suscite plusieurs inquiétudes étant donné son lien avec un taux élevé de morbidité et de mortalité conséquentes.
5. Les réadmissions hospitalières en raison d'une détérioration de l'état clinique ont uniquement été mentionnées dans *PARTNER-B* et étaient importantes la première année, atteignant 22,3 %.
6. Il existe d'importantes limites dans la littérature scientifique actuelle :
 - Le niveau de preuve global est modéré étant donné qu'un seul essai clinique randomisé relativement petit est disponible et que cette étude présente quelques limites méthodologiques et de généralisabilité, notamment l'utilisation très fréquente de VAB dans le groupe médical, intervention qui est actuellement rarement pratiquée, au Québec. Les études cliniques non randomisées fournissent des données qui viennent appuyer les résultats de l'essai randomisé, mais ce type d'étude est considéré de niveau moindre.
 - Bien que les registres fournissent d'importantes données favorables sur le terrain, les données actuellement disponibles sont limitées en ce qui a trait au suivi à long terme et à l'exhaustivité des variables incluses.
 - Concernant la durabilité des bioprothèses, la plus longue période de suivi notée dans la littérature publiée est actuellement de trois ans et provient d'une seule étude.
 - L'efficacité et l'innocuité sont en partie liées à l'expertise des personnes qui pratiquent l'intervention.
 - À présent, la littérature économique actuelle est insuffisante (sept documents retenus, un seul revu par des pairs) pour tirer des conclusions quant au rapport coût-efficacité ou au rapport coût-utilité liés à cette intervention spécialement pour le Québec.

Les exigences ci-dessous liées à un programme d'implantation valvulaire aortique par cathéter étaient établies de façon constante dans la littérature consultée :

- Restriction de l'admissibilité aux patients jugés inopérables ou ayant un risque chirurgical élevé;
- Limitation à un nombre restreint de centres spécialisés où l'on effectue un grand volume d'interventions;
- Nécessité d'une collaboration étroite entre les cardiologues interventionnels, les chirurgiens cardiaques et les autres spécialistes au sein d'une équipe multidisciplinaire;
- Importance d'un suivi des résultats des patients dans une perspective de gestion de la qualité à l'aide de registres cliniques reposant sur une standardisation des diverses définitions des variables et méthodes de déclaration.

Recommandations

Compte tenu de cette évaluation et de la discussion des résultats avec un comité scientifique des experts-cliniciens québécois, l'INESSS a formulé les recommandations qui suivent.

Critères de sélection des patients

- L'implantation valvulaire aortique par cathéter peut être considérée chez des patients qui présentent des symptômes attribuables à une sténose aortique grave et chez lesquels une chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire est contre-indiquée ou jugée à trop haut risque.
- De plus, il doit exister chez ces patients une probabilité raisonnable que leur qualité de vie (liée par exemple à la capacité fonctionnelle, à l'autonomie, aux activités de la vie quotidienne/domestique) s'améliore de façon significative grâce à l'intervention par cathéter et que cette amélioration se maintienne pendant au moins 1 an. Bien que le critère d'un an soit nécessairement arbitraire, nous pensons que c'est un minimum raisonnable de temps non seulement en matière de survie mais de qualité de vie améliorée compte tenu des risques liés à cette intervention et des ressources nécessaires à déployer.
- Il faut établir des critères de sélection clairs, applicables et les plus objectifs possible afin de définir l'inopérabilité des patients (c.-à-d., leur non-admissibilité à une chirurgie cardiaque) et l'admissibilité à l'intervention par cathéter afin de s'assurer qu'ils soient les mêmes dans tous les centres où l'intervention est pratiquée.

Processus de sélection des patients

- Une équipe multidisciplinaire, qui comprend des cardiologues et des chirurgiens cardiaques, doit effectuer l'évaluation de l'état global de chaque patient et décider d'offrir cette intervention après avoir examiné les fonctions cognitives, la fragilité générale et l'état physique ainsi que toutes autres dimensions pertinentes. Puisque la majorité des patients orientés vers cette intervention seront âgés, l'implication active d'un gériatre est tout à fait pertinente.
- Idéalement, l'opinion qu'un patient est à trop haut risque pour recevoir une intervention de remplacement valvulaire chirurgical ou que la chirurgie est contre-indiquée serait obtenue par le consensus d'au moins deux chirurgiens cardiaques.
- Les choix thérapeutiques jugés appropriés et les résultats du processus de sélection relatifs à l'intervention par cathéter doivent être communiqués clairement et discutés avec le patient.
- Il faut s'assurer que le patient est parfaitement conscient de la nouveauté relative de l'intervention et des complications possibles (troubles cognitifs, AVC, événements emboliques, nécessité d'un stimulateur cardiaque, réadmissions hospitalières, etc.).
- Il faut tenir compte de l'importance fondamentale de la perspective du patient quant aux besoins et aux attentes de celui-ci vis-à-vis des choix thérapeutiques offerts par l'équipe médicale.

Enjeux organisationnels de la pratique des interventions dans les divers centres

- Dans le but de maintenir un volume suffisant d'interventions dans chaque centre, il faut limiter le nombre de centres au Québec où l'intervention est pratiquée. Les critères pour établir un programme ainsi que la façon de répartir les interventions entre les divers programmes doivent être élaborés en termes concrets.
- Un financement adéquat et particulier est nécessaire afin d'assurer la stabilité et la pérennité des programmes dans les divers centres. Ce financement devra couvrir les coûts liés à la sélection des patients, à la procédure d'implantation (y compris le coût de la bioprothèse) et au suivi à court et à long terme des patients qui ont reçu un implant.

Exigences liées aux centres où l'intervention est pratiquée

- Chaque centre doit créer une équipe multidisciplinaire constituée entre autres des professionnels de la santé suivants : cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes, gériatres, spécialistes en réadaptation et travailleurs sociaux.
- Une collaboration étroite entre les cardiologues interventionnels et les chirurgiens cardiaques est essentielle. Il semble approprié qu'au moins un cardiologue interventionnel et un chirurgien cardiaque soient disponibles pour l'intervention.
- Une formation appropriée à l'intention du personnel dans l'équipe multidisciplinaire est nécessaire concernant l'évaluation de l'admissibilité et la réalisation de l'intervention, selon les standards de qualité reconnus par les associations des professionnels et par les normes d'accréditation des établissements.
- Il faut consigner l'information liée à l'évaluation de l'admissibilité de tous les patients chez qui on envisage de pratiquer l'intervention. On doit préciser les raisons de leur inopérabilité (non-admissibilité à une chirurgie cardiaque) et les raisons de refus si les patients ne choisissent pas l'intervention par cathéter.
- Il faut standardiser la définition des manifestations indésirables à l'échelle de la province. Ces définitions devraient être semblables à celles utilisées ailleurs.
- Le personnel des centres doit assurer le suivi des patients ayant subi une implantation par cathéter en mesurant des indicateurs standardisés de bénéfices (p. ex. : qualité de vie, état fonctionnel et cognitif, destination et réadmissions hospitalières après le congé initial), et non seulement la survie, à court et à long terme.
- Le seuil minimal dans chaque centre devrait être une survie à 1 an de 65 %, selon les résultats de notre méta-analyse des études cliniques.

Registre provincial

- Les centres où l'intervention est pratiquée doivent participer à un registre provincial. Le budget alloué à l'implantation valvulaire aortique par cathéter doit comprendre le maintien d'un tel registre.
- L'objectif principal de ce registre sera de recueillir des données sur les caractéristiques de base de tous les patients (y compris ceux évalués mais pas traités au moyen de l'intervention par cathéter), les caractéristiques de l'intervention par cathéter, les manifestations indésirables et les autres résultats cliniques des patients.
- Idéalement, le registre comprendrait une dimension économique qui pourrait ensuite être utilisée dans le but de réaliser une évaluation économique formelle relative à cette intervention, au sein du système de santé québécois.

SUMMARY

Transcatheter aortic valve implantation: Evaluation of the evidence and synthesis of organizational issues

Context

Aortic valvular stenosis, or narrowing of the valve orifice, is a progressive disease that generally affects patients over the age of 65 years in Western countries and is usually caused by degenerative calcification. Aortic stenosis causes increasing resistance against the ejection of blood from the left ventricle towards the aorta. After symptoms appear (dyspnea, angina, syncope), the disease rapidly progresses causing severe limitation of physical capacity, heart failure, and high risk of mortality. Aortic stenosis represents the third most common cardiovascular disease among adults and the most frequent cardiac valve illness among elderly persons in the industrialized world. Its prevalence is estimated at 2.8% in the population aged 75 and older in the United States. In Quebec, the number of octogenarians will double to about 780,000 persons by 2035, representing about 9% of the total population. Aortic stenosis will thus become more frequent and is expected to have an increasingly important impact on the Quebec health care system.

Until recently, the only effective therapy for severe or symptomatic aortic stenosis was surgical valve replacement, but about a third of elderly patients can be refused this procedure due to their health status or aortic anatomy, which renders surgery too risky. In 2002, a percutaneous technique for implanting an aortic valve was developed, allowing the delivery by catheter and deployment of an aortic valve bioprosthesis, without recourse to open-heart surgery. Since then, the number of transcatheter aortic valve implantations (TAVIs) carried out worldwide has increased at a rapid rate. However, there are no Canadian clinical practice guidelines specific to TAVI, and the criteria for selection of patients raise important questions.

Currently in Quebec, several institutions either have already set up a TAVI program or are in the process of doing so. A narrative review of the literature up to 2009 and an analysis of the Quebec experience was published in 2010 by a working group of the Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT). Following the release of this document, the ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) recommended that this procedure be used only for patients who cannot be treated by traditional surgical methods due to an excessive risk of complications and be offered only by university hospitals or institutes with experienced multidisciplinary teams (performing a minimum of 30 procedures a year). Also, the MSSS gave the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) the mandate to perform an evaluation of TAVI.

The objectives of this evaluation are to:

1. Synthesize, via a systematic review, the recent evidence on effectiveness, safety and economic issues related to TAVI using the Cribier-Edwards / Edwards SAPIEN or CoreValve bioprostheses for adult patients with severe, symptomatic aortic stenosis, with an emphasis on clinical results at 1 year; and to
2. Synthesize, via a narrative review, the principal organizational aspects of delivering this procedure, including the selection of patients before implantation and key considerations concerning ethics and the patient's perspective.

Methods

A systematic search of the scientific literature published between January 2008 and January 2011 was carried out using bibliographic databases, 2008 being the year when clinical results on mortality at 1 year began to become available. Given the relative lack of publications from registries, on quality of life and

regarding economic issues, we also selected several oral presentations from scientific conferences. Using primary research articles and registry reports that provided survival data at 1 year as the main source of information, we examined clinical results for TAVI patients at 30 days and at 1 year.

In order to summarize issues pertaining to organizational aspects and patient eligibility, we retrieved relevant information from the following sources: 1) the most recent expert consensus documents from North America and Europe; 2) health technology assessment (HTA) reports published between 2008 and 2010, and the 2011 update of a report by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 3) relevant articles retrieved from our literature search; and 4) a key research article and accompanying editorial, published in June 2011, concerning cohort A of the PARTNER randomized controlled trial.

Results

In the systematic review of clinical results, 17 studies met our selection criteria: 13 were research studies (1 randomized controlled trial, 4 controlled cohort studies, 8 case series), and 4 were analyses of registries (2 national, 2 from industry), which can be considered as case series. Most studies were from outside North America. In the clinical trial (PARTNER B cohort), 179 patients were randomized to transfemoral TAVI, and 179 were randomized to medical treatment (most of the patients in this group also underwent balloon aortic valvuloplasty (BAV) for aggravation of their aortic stenosis). We also retained 3 HTA reports and 2 systematic reviews.

In each of the 17 studies, the patients eligible for TAVI were considered either inoperable, not suitable for surgery or at high surgical risk. In almost every study, it was indicated that patient selection was based on the consensus decision of a multidisciplinary team. In general, TAVI patients were elderly (with a mean age of at least 81 years) and the majority were in New York Heart Association (NYHA) class 3 or 4, but the extent of surgical risk varied greatly across studies.

Based on our systematic review of effectiveness, safety and economic issues related to TAVI, we noted the following:

1. Effectiveness of TAVI at 1 year is promising with regard to survival. However, clinical results (survival at 1 year, adverse events in the first 30 days and in the first year) vary greatly across the 17 studies. This variability is also noted in HTA reports and other systematic reviews. The variability is partly a result of heterogeneous patient selection criteria, but points to an overall uncertainty regarding risks and net benefits.
2. Globally, survival at 1 year varies from 63% to 87% in the research studies and from 76% to 85% in the registries. In cohort B of the PARTNER trial, the absolute difference in survival between patients randomized to transfemoral TAVI and those randomized to medical treatment / BAV was 19% (69% versus 50%, respectively).
3. Impact on quality of life and functional status (NYHA classification, 6-minute walking test) at 1 year is promising, according to a subgroup of 7 and 8 studies respectively, including the randomized controlled trial.
4. Among adverse events, the risk of stroke is of great concern (7.8% for major stroke at 1 year in the PARTNER B cohort) given the associated high rate of morbidity and mortality.
5. Risk of readmission to hospital due to deterioration in clinical status following the procedure was only reported in the PARTNER B trial and was 22.3% in the first year after TAVI.
6. There are a number of important limitations in the current scientific literature on TAVI:
 - The overall level of evidence is moderate, given that only one relatively small randomized controlled trial is available and that it has some limitations in terms of methodology and generalizability, a major one being the very high recourse to BAV in the medical group, a procedure now rarely used in Quebec. The non-randomized clinical studies are supportive, but represent lower quality evidence.

- While the registries provide favourable “real-world” data, the registry results currently available are limited in terms of time frame and completeness of the variables included.
- Regarding durability of the bioprostheses, the longest follow-up period in the published literature is currently 3 years, in a single study.
- Effectiveness and safety are related in part to operator performance.
- The economic literature is insufficient at present (7 documents retained, with only 1 peer-reviewed) to draw conclusions about the cost-effectiveness or cost-utility of TAVI in the Quebec context.

The following conditions for a TAVI program were consistently noted in the literature consulted:

- Limiting the procedure to patients judged to be inoperable or having high surgical risk;
- Limiting the procedure to a small number of expert, specialized centres performing a high volume of procedures;
- Fostering a collaborative environment for interventional cardiologists, cardiac surgeons and other specialists in a multidisciplinary TAVI team;
- Tracking outcomes with a view to quality assurance using clinical registries that employ standardized definitions of variables and methods of reporting.

Recommendations

Considering the results of our evaluation and discussion of these with a scientific committee of Quebec clinical experts, INESSS makes the recommendations listed below.

Patient selection criteria

- TAVI can be considered for patients with symptoms attributable to severe aortic stenosis and for whom valve replacement surgery is contra-indicated or judged to be excessively risky.
- In addition, there must be a reasonable probability that quality of life (related to functional capacity, autonomy, and activities of daily living / domestic activities) would significantly improve following the procedure and be maintained for at least 1 year. Although the criterion of 1 year is unavoidably arbitrary, we believe this is a reasonable minimal length of time not only for survival, but for improved quality of life, given the associated risks of the procedure and the resources necessary for its use.
- Patient selection criteria that are clear, applicable and as objective as possible must be developed to define inoperability (that is, ineligibility for surgery) and eligibility for TAVI in order for these to be the same for all performing centres.

Patient selection process

- A multidisciplinary team, including cardiologists and cardiac surgeons, must evaluate the overall state of each patient to decide whether to offer TAVI after examining cognitive function, frailty and physical status, as well as all other relevant dimensions. The majority of patients referred for TAVI being elderly, the active implication of a geriatrician is clearly important.
- Ideally, the opinion that a patient is at excessively high risk for valve replacement surgery or that surgery is contra-indicated should be based on the consensus of at least 2 cardiac surgeons.
- The therapeutic choices considered appropriate and the results of the TAVI selection process should be clearly communicated to and discussed with the patient.
- The patient should be made fully aware of the relative novelty of TAVI and of its potential complications (cognitive difficulties, stroke, embolic events, the need for a pacemaker, readmissions to hospital, etc.).

- The fundamental importance of the patient's perspective must be taken into account with respect to the needs and expectations associated with the therapeutic choices being offered by the medical team.

Organizational issues related to the practice of TAVI

- The number of centres performing TAVI in Quebec must be limited in order to maintain a sufficient volume of procedures in each hospital. The requirements for establishing a program as well as the manner in which procedures are distributed across centres should be worked out in concrete terms.
- Adequate and dedicated funding is necessary to ensure the sustainability of TAVI programs in the different centres. This funding should cover costs related to patient selection, the TAVI procedure (including the cost of the bioprostheses) and short- and long-term follow-up of TAVI patients.

Requirements for performing centres

- Each centre should establish a multidisciplinary team made up of the following: cardiologists, cardiac surgeons, anaesthesiologists, geriatricians, rehabilitation specialists and social workers, among other health care professionals.
- Close collaboration between interventional cardiologists and cardiac surgeons is critical. At least one interventional cardiologist and at least one cardiac surgeon should be available for each TAVI procedure.
- Members of the multidisciplinary team must be appropriately trained on evaluation of TAVI eligibility and performance of the procedure according to quality standards recognized by professional associations and used to accredit institutions.
- The eligibility evaluation should be documented for all patients considered for TAVI. This should include specifying the reasons for which a patient is deemed ineligible for cardiac surgery or for which an eligible patient refuses the TAVI procedure.
- Definitions of adverse outcomes should be standardized across the province, ideally in a manner consistent with those used in other regions.
- Centres should follow up on TAVI patients by collecting information on standardized indicators of benefit (such as quality of life, functional status, cognitive function, destination on discharge and readmissions to hospital after TAVI), in addition to survival, in the short and long term.
- According to our meta-analysis of research studies, a minimal survival rate at 1 year of 65% in each centre is reasonable.

Provincial registry

- Centres performing TAVI must participate in a provincial registry. The budget allocated for TAVI should include the costs of maintaining this registry.
- The main purpose of the registry will be the collection of data regarding baseline characteristics of all patients (including those evaluated, but not treated with TAVI), the TAVI procedure, adverse events and other patient outcomes.
- Ideally, the registry would include cost variables allowing for a formal economic evaluation of TAVI in the Quebec health care context.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIT	accident ischémique transitoire
AMSTAR	<i>Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
AVAQ	années de vie gagnées ajustées en fonction de la qualité
AVC	accident vasculaire cérébral
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CCC	<i>Canadian Cardiovascular Congress</i>
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUS	Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EACTS	<i>European Association of Cardio-Thoracic Surgery</i>
EAPCI	<i>European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions</i>
ECMO	<i>extracorporeal membrane oxygenation</i> ou oxygénation par membrane extracorporelle
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ETO	échocardiographie transœsophagienne
ETS	évaluation des technologies de la santé
EuroScore	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FÉVG	fraction d'éjection du ventricule gauche
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
IC	intervalle de confiance
ICM	Institut de cardiologie de Montréal
IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
KCE	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> ou Centre fédéral belge d'expertise des soins de santé
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAC	pontage aorto-coronarien

<i>PARTNER</i>	<i>Placement of Aortic Transcatheter Valves Trial</i>
<i>PCI</i>	<i>percutaneous coronary intervention</i>
RCED	rapport coût-efficacité différentiel
RQCT	Réseau québécois de cardiologie tertiaire
RUIS	Réseau universitaire intégré de santé
<i>SAVR</i>	<i>surgical aortic valve replacement</i> ou chirurgie de remplacement valvulaire aortique
<i>STS</i>	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
<i>TAVI</i>	<i>transcatheter aortic valve implantation</i> ou implantation valvulaire aortique par cathéter
TA	par voie transapicale
TF	par voie transfémorale
VAB	valvuloplastie aortique par ballonnet
<i>VARC</i>	<i>Valve Academic Research Consortium</i>

1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS

1.1 Contexte

1.1.1 Aspects cliniques

La sténose valvulaire aortique est une maladie progressive qui peut avoir plusieurs causes, mais qui, de nos jours, se manifeste généralement dans les pays occidentaux chez des personnes âgées de 65 ans et plus. Cette sténose ou rétrécissement de l'orifice de la valve aortique offre une résistance à l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte [CADTH, 2010; Bossé *et al.*, 2008; Freeman et Otto, 2005]. Le ventricule gauche doit donc travailler plus fort pour maintenir un débit sanguin normal [NICE, 2011], et s'adapte en s'hypertrophiant [Bonow *et al.*, 2006]. L'étiologie la plus fréquente est une calcification dégénérative de l'anneau et des feuillets de la valve tricuspide [HAS, 2008]¹. Comme il s'agit le plus souvent d'une affection de la personne âgée, la sténose aortique peut être associée à une autre pathologie qui devient plus fréquente avec le vieillissement, la maladie coronarienne.

Les patients aux prises avec une sténose aortique demeurent longtemps asymptomatiques, mais dès que les mécanismes d'adaptation sont dépassés, les symptômes à l'effort, comme la dyspnée, l'angine et les syncopes apparaissent et l'état des patients se détériore rapidement [Bonow *et al.*, 2006; Frank *et al.*, 1973]. Chez ces patients, apparaît éventuellement une insuffisance cardiaque [CADTH, 2010]. La survie moyenne d'un patient aux prises avec une insuffisance cardiaque est de deux ans, de trois ans après la première syncope et de cinq ans chez le sujet qui fait de l'angine [Ross et Braunwald, 1968]. Les patients symptomatiques sont à haut risque d'une mort subite [Bonow *et al.*, 2006].

Plusieurs critères échocardiographiques sont utilisés pour caractériser la gravité de la sténose aortique, notamment la vélocité maximale du jet transvalvulaire, l'aire de la valve aortique et le gradient de pression transvalvulaire [NICE, 2011]. Pour caractériser la répercussion fonctionnelle de la sténose aortique, on retient souvent la classification de la *New York Heart Association* (NYHA; classes I, II, III ou IV), où la classe I dénote que le patient n'est pas essoufflé à tout effort physique habituel et où la classe IV indique que le patient est essoufflé au repos.

Les maladies cardiovasculaires sont responsables d'environ un tiers des décès au Canada chaque année². En 2007, 1,3 million de personnes de 12 ans et plus ont signalé qu'elles étaient atteintes d'une maladie cardiovasculaire. La sténose aortique représente la troisième plus fréquente maladie cardiovasculaire chez l'adulte après l'hypertension artérielle et la maladie coronarienne [Gohlke-Bärwolf et Zamorano, 2008]. Par ailleurs, la sténose aortique est l'atteinte valvulaire cardiaque la plus fréquente chez la personne âgée dans le monde industrialisé [Lung *et al.*, 2005]. Sa prévalence est estimée à 2,8 % dans la population de 75 ans et plus aux États-Unis [Nkomo *et al.*, 2006]. Les décennies à venir seront marquées, au Québec, par une augmentation importante de la population de plus de 80 ans, avec un nombre d'octogénaires doublant pour atteindre environ 780 000 d'ici 2035, ce qui représentera alors d'environ 9 % de la population québécoise totale³. La sténose aortique deviendra donc de plus en plus fréquente.

Jusqu'à récemment, la seule avenue thérapeutique efficace pour traiter la sténose aortique grave ou symptomatique était le remplacement chirurgical, ce qui comprend l'anesthésie générale, la sternotomie et la circulation extracorporelle [Bonow *et al.*, 2006]. En effet, contrairement à plusieurs autres affections cardiovasculaires, le traitement médical de la sténose aortique ne changera pas l'évolution de la maladie

1 Beaucoup plus rares en général, et plus fréquentes chez les jeunes adultes, sont les sténoses aortiques à la suite d'une maladie rhumatismale ou causées par une anomalie congénitale de la valve bicuspidale [HAS, 2008].

2 *Heart and Stroke Foundation of Canada. Statistics* [site Web], disponible à : <http://www.heartandstroke.com/site/c.iklQLcMWJtE/b.3483991/k.34A8/Statistics.htm> (consulté le 9 août 2011).

3 Institut de la statistique du Québec (ISQ). *Pyramide évolutive des âges, Québec, 1971-2056* [selon le sexe et le groupe d'âge], disponible à : http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/pyramide_age.htm (consulté le 10 janvier 2012). Nombre d'octogénaires en 2012 : environ 344 000 (4,3 % de la population totale).

[Kojodjojo *et al.*, 2008; Bonow *et al.*, 2006]. Étant donné le vieillissement de la population, de plus en plus de patients pour qui le remplacement chirurgical est indiqué seront aussi atteints d'autres comorbidités (p. ex. : maladie pulmonaire obstructive chronique grave, maladie coronarienne ou vasculaire athérosclérotique, insuffisance rénale chronique, démence); certaines personnes peuvent avoir une aorte extrêmement calcifiée (*porcelain aorta*) ou de trop petit calibre. Ces comorbidités et ces facteurs peuvent rendre la chirurgie de remplacement valvulaire aortique très risquée, trop risquée ou impossible [Rosengart *et al.*, 2008; Vahanian *et al.*, 2008]. Dans ce contexte, jusqu'à 33 % des patients âgés souffrant de sténose aortique peuvent se voir refuser la chirurgie [lung *et al.*, 2005; 2003]. Des échelles de risque ont été conçues afin d'évaluer le risque chirurgical de mortalité et de morbidité d'un patient donné [Wendt *et al.*, 2009; Roques *et al.*, 2001]. Un score chirurgical élevé ou la présence de multiples comorbidités peuvent être considérés comme des contre-indications. L'échelle de risque qui devrait être utilisée pour évaluer les patients en vue d'un remplacement de valve aortique n'est cependant pas encore établie de façon certaine [Piazza *et al.*, 2010c; Ranucci *et al.*, 2010; Wendt *et al.*, 2009].

1.1.2 Développement technologique

L'implantation valvulaire par cathéter a été précédée par la valvuloplastie aortique par ballonnet (VAB), technique de dilatation aortique par voie percutanée connue depuis 1986 et pratiquée de façon très inégale à l'échelle mondiale. Chez les adultes âgés, cette technique est associée à un taux élevé de complications graves (> 10 %) et le bénéfice de la dilatation est limité à moyen et long terme à cause de la nouvelle sténose qui apparaît progressivement. On assiste ainsi à une détérioration clinique après 6 à 12 mois dans la majorité des cas [Bonow *et al.*, 2008; Vahanian *et al.*, 2007]. Pour ces raisons, les lignes directrices américaines et européennes actuelles ne font pas la promotion de cette intervention. Selon ces lignes directrices, la VAB peut être utilisée, rarement, comme un « pont à la chirurgie » chez les patients instables sur le plan hémodynamique pour qui la chirurgie représente un risque important ou chez les patients présentant une sténose aortique grave symptomatique qui doivent subir une chirurgie importante autre que cardiaque de façon urgente. La VAB peut être considérée comme une mesure palliative à court terme dans un nombre limité de cas individuels où la chirurgie est contre-indiquée en raison de comorbidités graves [Bonow *et al.*, 2008; Vahanian *et al.*, 2007].

La technologie de l'implantation valvulaire par cathéter a été élaborée chez des patients pédiatriques. En 2000, une implantation valvulaire par voie percutanée au niveau de la valve *pulmonaire* chez un garçon de 12 ans a été réussie en France [Bonhoeffer *et al.*, 2000]. Par la suite, en 2002, Cribier et ses collègues ont développé une technique d'implantation valvulaire aortique percutanée destinée aux patients inopérables, en raison d'un risque chirurgical trop élevé [Cribier *et al.*, 2002]. Cette technique – nommée *transcatheter aortic valve implantation*⁴, ou TAVI en anglais – permet de serrer une bioprothèse valvulaire sur un cathéter, puis d'introduire et de déployer cette dernière en position aortique, le tout sans avoir recours à une sternotomie. Les progrès technologiques ont permis de raffiner la technique et de concevoir un cathéter destiné à une implantation par voie artérielle, la rendant plus simple. Ces progrès technologiques ont été évalués par un groupe de Vancouver [Webb *et al.*, 2006]. Une approche transapicale par voie transthoracique destinée aux patients dont les vaisseaux fémoraux ne permettent pas l'introduction de cathéters de gros calibre a aussi été développée [Lichtenstein *et al.*, 2006].

Le marché de la valve aortique implantable par cathéter a donc émergé à la suite de ces premières études et est actuellement dominé par les bioprothèses commercialisées par deux entreprises : Edwards Lifesciences et Medtronic. Les deux groupes de bioprothèses (Cribier-Edwards/Edwards SAPIEN® et CoreValve®) se distinguent par leurs matériaux, leur mode de déploiement ainsi que leurs approches (p. ex., l'approche transapicale est seulement possible avec les bioprothèses d'Edwards). Ces dispositifs, constitués de feuillets valvulaires en péricarde animal montés sur une armature (*stent*), sont offerts en différentes tailles [CADTH, 2010]. Plusieurs études non randomisées ont été réalisées avec ces deux types de prothèses, et plusieurs registres nationaux ont par la suite été créés [Elchaninoff *et al.*, 2011;

⁴ Dans ce domaine qui évolue rapidement, le terme « remplacement valvulaire par cathéter » (*transcatheter aortic valve replacement, TAVR*) tend à être de plus en plus employé. Toutefois, nous avons choisi de retenir le terme « implantation » puisque la valve native n'est pas au sens strict enlevée pendant l'intervention, contrairement à l'intervention de chirurgie cardiaque où la valve native est enlevée et remplacée.

Lefevre *et al.*, 2011; Zahn *et al.*, 2011; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Thomas *et al.*, 2010; Piazza *et al.*, 2008]. De nombreuses autres prothèses offrant différents avantages sont actuellement sous examen.

À ce jour, plus de 20 000 interventions ont été effectuées à travers le monde, et ce nombre est en croissance [Figulla *et al.*, 2011]⁵. Certains pays, comme l'Allemagne, ont adopté rapidement cette nouvelle technologie en l'utilisant chez presque 20 % des patients qui nécessitent une implantation de la valve aortique, alors que d'autres, comme les États-Unis, sont plus prudents [Ruel *et al.*, 2010]. L'incidence qu'aura l'implantation valvulaire aortique par cathéter sur la pratique chirurgicale reste incertaine, mais certains auteurs suggèrent que le nombre de remplacements valvulaires chirurgicaux pourrait *augmenter*, notamment grâce à la prise de conscience des médecins qui orientent les patients vers la gamme de traitements disponibles pour traiter la sténose aortique [Grant *et al.*, 2010]. Au Canada, l'implantation par cathéter est actuellement offerte lors de protocoles d'investigation ou, en utilisation limitée, par compassion [De Larochellière *et al.*, 2010]. Le 22 juin 2011, la bioprothèse SAPIEN d'Edwards a reçu une homologation avec conditions de Santé Canada⁶. Actuellement, au Québec, cinq établissements ont déjà instauré un programme d'implantation valvulaire aortique par cathéter ou sont en voie de le faire [De Larochellière *et al.*, 2010].

Un seul essai clinique randomisé (*PARTNER*) a été publié à ce jour dans ce domaine. La première partie de l'étude publiée (cohorte *PARTNER-B*) comparait l'implantation valvulaire aortique percutanée (par voie transfémorale) au traitement médical optimal chez des patients jugés inaptes à subir une chirurgie cardiaque [Leon *et al.*, 2010]. La deuxième partie de cette étude, qui compare l'implantation par cathéter (par voie transfémorale ou transapicale) à la chirurgie chez des patients à « moins haut risque » (cohorte *PARTNER-A*), a été publiée en juin 2011 [Smith *et al.*, 2011]. Les critères de sélection des patients en vue d'une implantation valvulaire aortique par cathéter sont cruciaux pour ce qui est de cette nouvelle technologie et sont encore matière à débat dans la littérature scientifique [Al-Lamee *et al.*, 2010; Ben-Dor *et al.*, 2010; Piazza *et al.*, 2010b; Al-Attar *et al.*, 2009].

Actuellement, il n'existe pas de lignes directrices canadiennes concernant l'implantation valvulaire aortique par cathéter. Les documents de consensus d'experts européens (de la Société européenne de cardiologie/Société européenne de chirurgie cardio-thoracique) et américains (de l'*American Heart Association*) ont été publiés en 2008 [Rosengart *et al.*, 2008; Vahanian *et al.*, 2008]. Un document de consensus d'experts par l'*American College of Cardiology Foundation /Society of Thoracic Surgeons* a été publié en juin 2011 [Holmes et Mack, 2011]. Parmi les organismes d'évaluation des technologies de la santé, l'ACMTS (Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé) a récemment (en 2010) publié un rapport bref [CADTH, 2010]; le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), au Royaume-Uni, a récemment fait une mise à jour de ses orientations de 2008 [NICE, 2008] et a rendu public un document provisoire en avril 2011 [NICE, 2011]. En septembre 2011, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), organisme belge, a publié un document faisant suite à son rapport d'ETS de 2008 sur l'implantation valvulaire aortique par cathéter [Neyt *et al.*, 2011]. Dans ce nouveau document, on présente une évaluation critique de l'essai clinique randomisé *PARTNER* et on applique les résultats de l'essai à un modèle économique⁷. Tout récemment, en octobre 2011, la Haute Autorité de Santé de France [HAS, 2011] a publié un rapport d'évaluation.

5 Selon une experte dans le domaine, ce chiffre a dépassé 50 000 interventions dès septembre 2011 (D^{re} Hélène Eltchaninoff, communication personnelle, 6 novembre 2011).

6 Santé Canada. Avis de décision portant sur *Edwards SAPIEN transcatheter heart valve*. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/md-im/sbd_smd_2011-sapien_thv_176966-fra.php#a2 (consulté le 12 septembre 2011).

7 Les conclusions de cette analyse économique seront résumées brièvement au chapitre 5.

1.1.3 Aperçu technique

Dans la présente section, nous présentons un sommaire des aspects techniques d'un rapport récemment publié par un groupe de travail des experts du Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT) [De Larochellière *et al.*, 2010]. Selon le rapport, les différentes technologies disponibles quant à l'implantation valvulaire aortique par cathéter – les bioprothèses déployées par ballonnet ou auto-expansibles – ont quelques aspects en commun (voir la figure 1 pour prendre connaissance de l'exemple d'implantation de la bioprothèse déployée par ballonnet, seule valve implantable par voie transfémorale ou par voie transapicale) :

1. L'intervention s'effectue généralement sous anesthésie générale. Avec la bioprothèse auto-expansible (CoreValve), la sédation et l'analgésie locale peuvent suffire pour l'accès transfémoral (TF).
2. Le remplacement par cathéter est précédé d'une valvuloplastie aortique par ballonnet (VAB). Avec la bioprothèse déployée par ballonnet (Cribier-Edwards/Edwards SAPIEN), on exerce un électroentraînement rapide du cœur pour diminuer le débit cardiaque et stabiliser le ballonnet durant le gonflement (pas nécessaire avec la bioprothèse auto-expansible CoreValve).
3. L'échocardiographie transœsophagienne (ETO) s'avère particulièrement utile dans le déploiement de la bioprothèse sur ballonnet. Après vérification du positionnement par l'imagerie, le déploiement est effectué. Le déploiement de l'une ou l'autre des bioprothèses entraîne l'écrasement de la valve native contre les parois de l'aorte.
4. Pour l'une ou l'autre des bioprothèses, on procède à une aortographie ou à une étude par ETO pour vérifier la localisation de la valve, le degré de régurgitation valvulaire ainsi que la perméabilité des coronaires, et pour exclure la dissection aortique.
5. Après l'intervention, le patient séjourne aux soins intensifs pendant en moyenne 24 heures. On surveille alors la stabilité hémodynamique, les complications liées aux accès vasculaires (p. ex. : les embolies, les troubles cognitifs), les troubles du rythme et la fonction rénale.

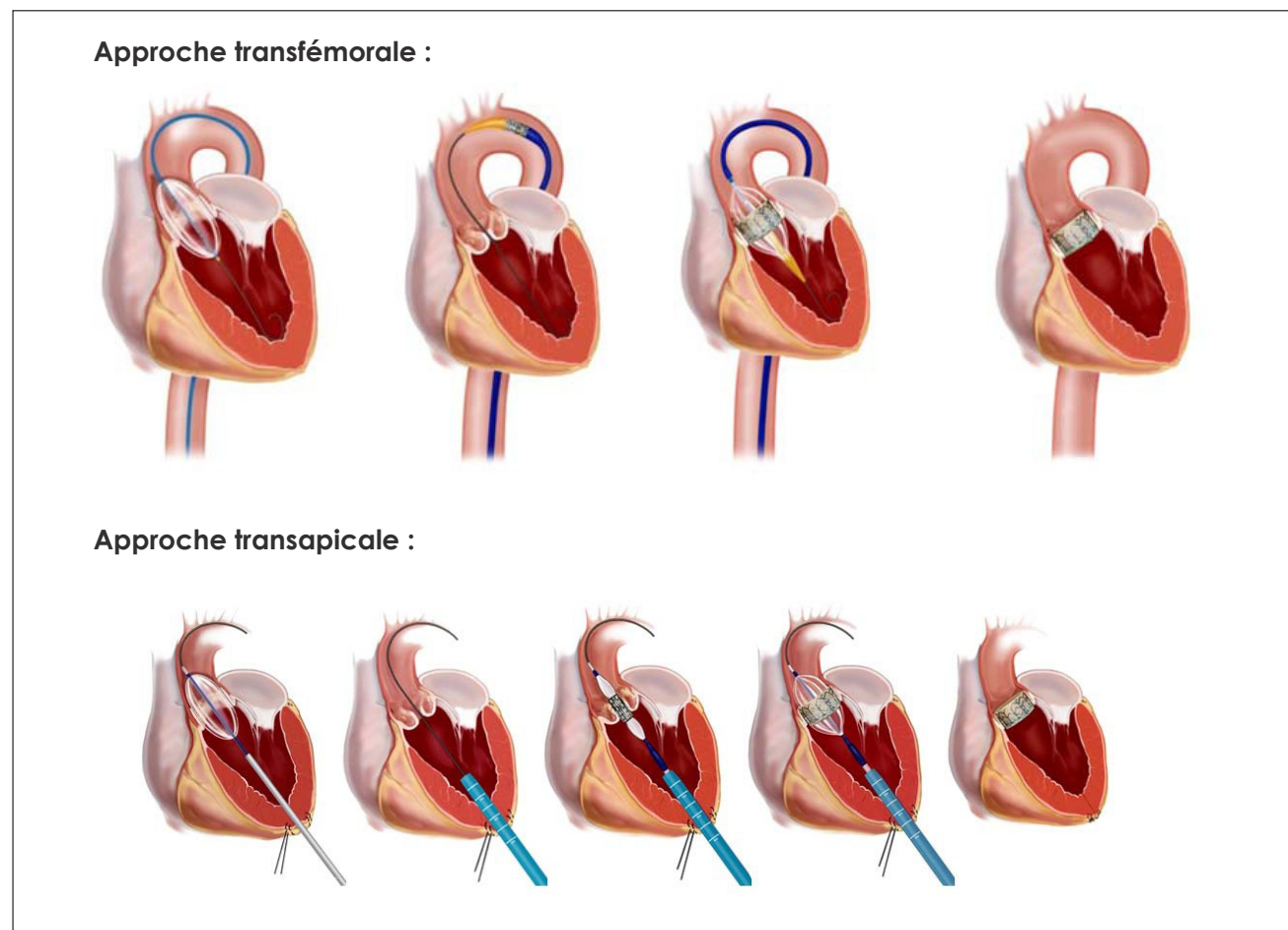
Lorsque l'implantation ne peut être pratiquée par abord TF en raison de difficultés possibles ou d'un accès impossible, on pourra envisager l'implantation par cathéter transapical (TA) à l'aide de la bioprothèse déployée par ballonnet, qui partage plusieurs points avec la technique TF, mais comporte des particularités⁸. L'intervention consiste à pratiquer, sous anesthésie générale, une minithoracotomie antérolatérale⁹, à repérer l'apex (pointe) du ventricule gauche, puis à ponctionner le ventricule gauche à cœur battant, à travers une suture en bourse. La bioprothèse Cribier-Edwards/Edwards SAPIEN est ensuite insérée par voie antérograde et déployée sous guidage par la fluoroscopie et l'ETO sous électroentraînement rapide.

Il est important de noter que, pendant le déroulement de certaines études cliniques présentées dans cet avis (chapitre 3), les fabricants ont modifié certains aspects des bioprothèses Edwards et CoreValve, y compris le diamètre de la valve, le diamètre du cathéter d'insertion et la longueur de la gaine d'insertion. De telles modifications auraient tendance à améliorer la maniabilité et à accroître le succès de l'intervention, à rendre l'intervention accessible aux patients présentant des vaisseaux étroits et à réduire la fréquence des complications vasculaires, cardiaques et cérébrovasculaires [Coeytaux *et al.*, 2010]. On s'attend à ce que la technologie dans ce domaine continue d'évoluer rapidement.

⁸ Les artères iliaques, sous-clavières et l'aorte ascendante représentent d'autres voies d'accès possibles pour l'insertion.

⁹ C.-à-d. une incision intercostale faite par un chirurgien ou une chirurgienne cardiaque.

Figure 1 Technique d'implantation rétrograde de la bioprothèse Edwards SAPIEN déployée par ballonnet



Source : Edwards Lifesciences (Canada) Inc.

Reproduction autorisée par l'entreprise Edwards Lifesciences (Canada) Inc.

1.2 Objectifs d'évaluation

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donné à l'INESSS le mandat de réaliser une évaluation de la technologie de l'implantation valvulaire aortique par cathéter.

Les objectifs de cette évaluation sont de :

1. Synthétiser, à l'aide d'une revue systématique de la littérature scientifique, les données probantes récentes sur l'implantation valvulaire aortique par cathéter, par bioprothèse Cribier-Edwards/ Edwards SAPIEN et CoreValve, chez les patients adultes atteints d'une sténose aortique grave et symptomatique concernant :
 - a. l'efficacité et l'innocuité (p. ex. : la survie, la performance cardiaque clinique, la qualité de vie, les manifestations indésirables, la durabilité des bioprothèses) et
 - b. les considérations économiques, en mettant l'accent sur les résultats cliniques à 1 an.
2. Synthétiser, à l'aide d'une revue narrative, les aspects principaux de nature organisationnelle, y compris la sélection des patients pour l'intervention, les considérations clés concernant les aspects éthiques et les perspectives du patient.

2 MÉTHODES DE RECHERCHE ET D'ANALYSE

2.1 Type d'évaluation

Cet avis présente principalement les résultats d'une analyse de la littérature scientifique (janvier 2008-janvier 2011). Compte tenu de la rapidité à laquelle évolue la technologie, nous avons limité la revue de la littérature scientifique aux documents publiés après le 1^{er} janvier 2008. C'est en 2008 que les résultats cliniques de survie à 1 an ont commencé à être publiés. L'analyse contextuelle de notre évaluation vient de la rétroaction de cliniciens-experts qui forment un comité scientifique : hémodynamiciens (cardiologues interventionnels) et chirurgiens cardiaques provenant de chaque Réseau universitaire intégré de santé (RUIS) actif dans le domaine au Québec et d'un représentant du RQCT (annexe A).

2.2 Recherche de la littérature

Une recherche systématique de la littérature scientifique publiée a été réalisée le 21 décembre 2010 dans les bases de données bibliographiques (voir les stratégies de recherche en annexe B). Nous avons aussi fait une recherche des sites Internet des différents organismes spécialisés et des congrès scientifiques internationaux, ou portant sur l'évaluation des technologies de la santé (ETS). Cette recherche a été complétée par une mise à jour, le 12 janvier 2011, une recherche manuelle à partir des résumés du congrès cardiovasculaire canadien (octobre 2010) et des bibliographies des documents sélectionnés. Le 29 avril 2011, nous avons vérifié si des présentations orales relatives à des registres étaient maintenant accessibles sous forme d'articles évalués par des pairs (si elles ne l'étaient pas, nous avons conservé les présentations). Nous avons également vérifié, jusqu'à la fin de juin 2011, si nous pouvions trouver de nouveaux documents consensuels rédigés par des experts ou de nouvelles lignes directrices de pratique clinique publiés par des sociétés professionnelles en Amérique du Nord.

2.3 Critères de sélection des sources d'information

Les **critères d'inclusion** relatifs à la sélection des articles ou documents ont été les suivants :

- patients : adultes atteints d'une sténose aortique grave ou symptomatique;
- bioprothèses : Cribier-Edwards/Edwards SAPIEN ou CoreValve (Medtronic);
- types d'études :
 - objectif 1 (efficacité, innocuité, considérations économiques) : études primaires¹⁰ (essais cliniques randomisés, études non randomisées comprenant les séries de cas), rapports de registres, rapports d'ETS, revues systématiques, études économiques¹¹;
 - objectif 2 (aspects organisationnels et questions éthiques) : études primaires, revues narratives, revues systématiques, rapports d'ETS, guides de pratique clinique;
- langue : anglais ou français;
- indicateurs d'efficacité : seuls les études primaires et les rapports des registres qui signalent la survie à 1 an ou la qualité de vie, et la plus récente étude d'une cohorte de patients en particulier.

10 Nous avons retenu des documents contenant des diapositives s'ils concernaient un registre, s'ils avaient été présentés oralement pendant des congrès scientifiques en 2010 et s'il n'existait pas, en date du 29 avril 2010, d'articles publiés (évalués par des pairs) qui traitaient des mêmes données.

11 Étant donné la littérature limitée liée à cet aspect, nous avons retenu des résumés et des présentations orales issus de congrès scientifiques (voir le chapitre 5 pour de plus amples renseignements).

Les **critères d'exclusion** ont été les suivants :

- taille de l'échantillon comprenant moins de dix patients;
- résumés (sauf pour ce qui est des considérations économiques);
- études qui ne ciblent pas les indicateurs choisis (p. ex. : survie à 1 an);
- pour les documents qui rapportent la survie à 1 an : données relatives au nombre de survivants à 1 an ne pouvant pas être extraites du document (nécessaires aux fins de réalisation d'une méta-analyse).

2.4 Aspects étudiés et sources d'information

2.4.1 Efficacité et innocuité

En utilisant comme principale source d'information les articles des études primaires et les rapports de registres qui présentent la survie à 1 an, nous avons examiné les résultats cliniques de patients ayant subi une implantation valvulaire aortique par cathéter (TAVI). À l'aide de ces sources, nous avons étudié les aspects ci-dessous au chapitre 3 (dans cet ordre) :

- Succès de l'intervention pendant l'implantation ou dans les premières 24 heures et l'absence de complications (y compris les conversions vers une chirurgie à cœur ouvert, les recours à une deuxième implantation au sein de la première [intervention « *valve-in-valve* »], l'utilisation de valves multiples pendant la même intervention [ou dans les 24 heures après l'intervention initiale]);
- Survie à 1 an (**comme indicateur principal d'efficacité**);
- Complications (manifestations indésirables) à 30 jours (et à 1 an, lorsque l'information est disponible) :
 - mortalité (mesure standard de l'innocuité d'une intervention);
 - complications vasculaires ou liées au site principal d'insertion du cathéter;
 - hémorragie grave;
 - infarctus du myocarde;
 - implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque de façon permanente;
 - accident vasculaire cérébral et trouble neurologique.

D'autres études de notre recherche documentaire (du 1^{er} janvier 2008 au 12 janvier 2011) ont également présenté des données sur les manifestations indésirables à 30 jours, mais nous ne les avons pas sélectionnées aux fins de notre analyse en raison de l'absence de résultats à 1 an. Nous avons donc utilisé les revues systématiques et les rapports d'évaluation des technologies de la santé que nous avons retenus afin de synthétiser les données sur les manifestations indésirables à 30 jours provenant d'autres sources.

- État fonctionnel à 1 an (classe fonctionnelle de la *New York Heart Association*, épreuve de marche de six minutes);
- Durabilité de la bioprothèse à 1 an (et plus);
- Qualité de vie.

Nous avons examiné cet aspect en nous penchant sur des articles d'études primaires qui ont mesuré la qualité de vie au moyen de questionnaires standardisés (p. ex. : le *Medical Outcome Study Short Form 12* ou 36, le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Étant donné la littérature limitée liée à cet aspect, nous avons retenu des études sur la qualité de vie dont la période de suivi était inférieure à 1 an.

2.4.2 Considérations économiques

Nous avons recensé la littérature économique portant sur l'implantation valvulaire aortique par cathéter en plusieurs étapes. D'abord, nous avons examiné chaque citation repérée lors de la recherche documentaire initiale (section 2.2) afin de retenir celles qui traitaient de préoccupations économiques liées à l'implantation par cathéter ou à tout autre traitement comparable. Ensuite, nous avons effectué une deuxième recherche documentaire complémentaire à l'aide d'une base de données bibliographiques (1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2010) et au moyen de termes « subMesh » propres à l'économie de la santé (l'annexe B fait état de cette stratégie de recherche complémentaire). Lorsque des citations pertinentes menaient à des résumés, nous avons communiqué avec les auteurs afin de savoir si un article complet avait été publié sur le sujet (si non, nous avons conservé le résumé). Nous avons complété notre recherche documentaire en vérifiant les bibliographies des documents examinés et en repérant les communications orales liées à l'évaluation économique de la cohorte *PARTNER-B*, présentée après le 31 décembre 2010. Comme nous l'avons mentionné au chapitre 1, nous avons inclus dans notre revue une analyse économique détaillée d'après les données de l'étude *PARTNER* et publiée en septembre 2011 [Neyt *et al.*, 2011].

2.4.3 Aspects organisationnels et éthiques et perspectives du patient

Afin de pouvoir résumer l'information liée aux questions d'organisation et de sélection des patients en ce qui a trait à l'implantation valvulaire aortique par cathéter, nous avons tiré des renseignements pertinents des sources suivantes :

1. les plus récents documents de consensus d'experts d'Amérique du Nord et d'Europe relevés au cours de notre recherche documentaire;
2. les rapports d'ETS publiés de 2008 à 2010 et la mise à jour du document du *NICE* (de 2011);
3. un document consensuel rédigé par des experts et publié conjointement par l'*American College of Cardiology Foundation* et la *Society of Thoracic Surgeons* en juin 2011;
4. les articles des études primaires pertinents relevés au cours de notre recherche documentaire;
5. un article primaire clé et l'éditorial qui l'accompagnait, publiés en juin 2011, concernant la cohorte A de l'essai clinique randomisé *PARTNER*.

Nous avons tiré des renseignements liés aux questions éthiques et à la perspective des patients des rapports d'ETS publiés de 2008 à 2010 et de la mise à jour du document du *NICE* de 2011. Nous avons également appuyé notre documentation de ces enjeux par notre recherche documentaire (des articles des études primaires) ainsi que par nos discussions avec le Comité scientifique.

2.5 Sélection des documents et extraction des données

Un des auteurs et, d'une manière indépendante, la conseillère scientifique ont procédé à la sélection des documents, à l'extraction des données et à l'analyse critique des études, à l'aide d'outils standardisés (voir la section suivante). Deux chercheurs consultants spécialisés en pharmacoeconomie et en économie de la santé ont sélectionné, d'une manière indépendante, les documents qui traitaient d'aspects économiques. De plus, un des auteurs s'est occupé de l'extraction des données liées à l'aspect économique et de l'analyse critique de ces études; une chercheuse consultante et la conseillère scientifique ont vérifié le travail. Lorsqu'il n'y avait pas accord des deux parties, les documents contestés ont fait l'objet de discussions jusqu'à ce qu'il y ait consensus.

2.6 Méta-analyses

Nous avons effectué des méta-analyses (modèles aux effets aléatoires) afin de : 1) combiner les résultats de survie à 1 an chez les « patients TAVI »¹² (selon les études retenues relativement à l'efficacité; voir la section 3.1); et 2) comparer les résultats combinés de survie entre les études cliniques et les registres. Pour chacune des études repérées sur la survie à 1 an, nous avons fait une extraction des données : a) de survie chez le « groupe TAVI » (c.-à-d. le nombre de survivants à 1 an divisé par le nombre total de patients au début d'étude); b) d'EuroScore logistique avant l'intervention; et c) d'âge moyen au moment de l'intervention. Les sources utilisées avaient divers plans d'études, y compris un essai clinique randomisé, des études comparatives non randomisées (prospectives et rétrospectives) et des séries de cas.

2.7 Analyse de la qualité des études

L'analyse de la qualité des études a été effectuée en utilisant les grilles suivantes, lorsque cela était possible : AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*) pour les revues systématiques, INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) pour les rapports d'ETS, NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) pour les études randomisées et non randomisées, et CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour les études économiques. Nous avons utilisé le système GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) pour évaluer le niveau de preuve des données probantes sur l'efficacité et la sécurité au chapitre 3 [Guyatt *et al.*, 2008].

12 C.-à-d. les patients qui ont reçu une implantation valvulaire aortique par cathéter ou ont été randomisés et dirigés vers une telle implantation.

3 RÉSULTATS CLINIQUES – EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

3.1 Études de la survie à 1 an

3.1.1 Résultats du processus de sélection

Dix-sept études ont répondu aux critères de sélection, dont 13 études cliniques (1 essai clinique randomisé, 4 études de cohorte comparatives, 8 études de séries de cas) et 4 analyses de registres qui peuvent être considérées comme des séries de cas (*UK TAVI*, *Belgian TAVI*, *Italian CoreValve* et le registre multinational *SOURCE* de la bioprothèse Edwards SAPIEN). Étant donné que les patients recrutés dans une étude clinique et ceux inscrits dans un registre peuvent être différents (caractéristiques des patients, des soins reçus, intensité et fréquence du suivi et des résultats, par exemple), les analyses des études dans ce chapitre sont rapportées séparément selon le type d'études (études cliniques ou registres). L'annexe C présente un sommaire des résultats de la recherche documentaire.

3.1.2 Caractéristiques des études retenues

Le tableau 1 présente un sommaire des 17 études retenues pour ce qui est du plan de l'étude, des interventions comparatives (le cas échéant), du nombre de patients étudiés et du nombre total de patients dans le « groupe TAVI ». Dans deux études, il y avait de nombreux groupes de traitements comparatifs [Kapadia *et al.*, 2009; Otten *et al.*, 2008].

Au tableau D1 de l'annexe D, on présente les renseignements détaillés de chacune des études. Dans ce tableau, les études sont classées en fonction des caractéristiques suivantes : 1) type d'étude (étude clinique et ensuite registre); 2) type de bioprothèse (Edwards, et ensuite, CoreValve); et 3) conception d'étude (en ordre : essai clinique randomisé, étude comparative, séries de cas). Certaines caractéristiques clés sont résumées dans le texte ci-dessous.

Études cliniques

- Le nombre de patients par étude dans le « groupe TAVI » variait entre 18 et 179 (bioprothèse Edwards; N = 9 études) et entre 38 et 136 (bioprothèse CoreValve; N = 4 études).
- Une seule étude consistait en un essai clinique randomisé (cohorte *PARTNER-B*) dans lequel 179 patients ont été randomisés et orientés vers une implantation percutanée (par voie transfémorale; bioprothèse Edwards) et 179 autres, vers le traitement médical (84 % des patients sous traitement médical avaient également subi une valvuloplastie aortique par ballonnet, ou VAB) [Leon *et al.*, 2010].
- Quatre études étaient multicentriques.
- La plupart des études ont été menées en Europe/au Royaume-Uni (9 sur 13) et 2 d'entre elles provenaient du Canada. L'essai clinique randomisé a inclus des centres canadiens, américains et européens.
- Le recrutement des patients a débuté dès 2005 (dans cinq études), alors que dans les autres, il a commencé en 2006 ou 2007.

Tableau 1 Études retenues présentant des données relatives à la survie à 1 an

NOMBRE TOTAL DE PATIENTS DANS LES « GROUPES TAVI » :			
bioprothèse Edwards :		2 666	(9 études cliniques : 1 039; 3 registres : 1 627)*
bioprothèse CoreValve :		1 554	(4 études cliniques : 290; 3 registres : 1 264)*
PLAN DE L'ÉTUDE [RÉFÉRENCE]	N ^{BRE} DE « PATIENTS TAVI »	INTERVENTION COMPARATIVE À L'IMPLANTATION VALVULAIRE AORTIQUE PAR CATHÉTER	N ^{BRE} DE PATIENTS (INTERVENTION COMPARATIVE)
1 essai clinique randomisé Leon <i>et al.</i> , 2010	179	traitement médical (84 % des patients de ce groupe ont aussi subi une VAB après la randomisation)	179
2 études cliniques comparatives non randomisées prospectives			
Kapadia <i>et al.</i> , 2009	18†	traitement médical (pas de VAB)	36
		VAB	19
		SAVR‡	19
Otten <i>et al.</i> , 2008	39	traitement médical (pas de VAB)	44
		VAB	3
		SAVR	14
2 études cliniques comparatives non randomisées rétrospectives			
Rajani <i>et al.</i> , 2010	38	traitement médical (30 % des patients de ce groupe ont aussi subi une VAB pendant la prise en charge médicale)	47
Zierer <i>et al.</i> , 2009	21	sternotomie partielle et SAVR	30
12 séries de cas (8 études cliniques, 4 registres)	3 935	s. o.	s. o.

* Le nombre total d'études cliniques et de registres diffère entre les types de bioprothèse; parfois, le type de bioprothèse n'était pas signalé.

† 8 patients ayant subi une implantation par cathéter ont également subi une VAB.

‡ 3 patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire ont également subi une VAB.

Abréviations : TAVI : *transcatheter aortic valve implantation* ou implantation valvulaire aortique par cathéter; VAB : valvuloplastie aortique par ballonnet; SAVR : *surgical aortic valve replacement* ou chirurgie de remplacement valvulaire aortique; s. o. : sans objet; N^{BRE} : nombre.

Registres

- Quatre registres ont été retenus : deux nationaux de la Belgique et du Royaume-Uni et deux registres de bioprothèses Edwards ou CoreValve provenant de différents centres, en Europe et en Italie, respectivement (annexe D, tableau D1). Les registres nationaux contiennent les deux bioprothèses.
- La taille d'échantillon de chaque registre varie entre 328 et 1 038 patients.
- Les techniques par voie transfémorale et transapicale (bioprothèses Edwards) ont toutes deux été étudiées, pratiquement dans les mêmes proportions (46 % et 54 %, respectivement).
- Pour les trois registres qui signalent leur année de commencement, la collecte de données a débuté en 2007.

3.1.3 Caractéristiques des « patients TAVI »

Dans chacune des 17 études, les patients du groupe admissible à l'implantation par cathéter ont été choisis de façon très stricte. Selon l'étude, on a jugé que ces patients étaient inopérables (*inoperable*), inaptes à subir une chirurgie (*not suitable for surgery*) ou présentaient un risque chirurgical élevé (*at high risk for surgery*). L'annexe E fournit de plus amples renseignements liés à ces définitions pour chaque étude. Un risque élevé de décès pendant une chirurgie était souvent défini comme un EuroScore (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) logistique $\geq 20\%$ ou $\geq 15\%$ ou un score STS (*Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality*) $\geq 10\%$ ¹³. Dans presque toutes les études, on indique que l'admissibilité d'un patient donné à l'implantation valvulaire aortique par cathéter était fondée sur la décision consensuelle des membres d'une équipe multidisciplinaire.

Au tableau D2 de l'annexe D, on présente des renseignements détaillés sur les caractéristiques des « patients TAVI » de chaque étude. Au tableau 2, on résume ces données pour l'ensemble des études cliniques et des registres. En général, les patients sont âgés, ayant en moyenne au moins 81 ans. Parmi les études cliniques, la distribution de patients varie beaucoup selon le sexe. Le risque chirurgical varie grandement : si nous comparons les 13 études cliniques, cela serait attribuable au moins partiellement à la variabilité des critères d'inclusion des patients. Cette variabilité en matière de risque chirurgical est moins importante dans les registres.

D'autres caractéristiques qui ne sont pas présentées aux tableaux 2 et D2 sont résumées ci-dessous.

- Seulement quatre études ont rapporté une fragilité générale (*frailty*) chez les « patients TAVI » (soulignons l'existence de définitions variables du concept), présente dans une proportion variant de 18 à 30 % [Gurvitch *et al.*, 2010; Leon *et al.*, 2010; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Thielmann *et al.*, 2009].
- Les comorbidités ont été rarement signalées et ont présenté des taux de prévalence extrêmement variables, probablement attribuables aux diverses définitions des concepts, de même qu'aux différences relatives aux critères d'inclusion et aux populations étudiées :
 - 21 à 44 % en ce qui a trait à la maladie pulmonaire obstructive chronique grave [Leon *et al.*, 2010; Himbert *et al.*, 2009; Kapadia *et al.*, 2009; Zierer *et al.*, 2009];
 - 8 à 43 % en ce qui concerne la régurgitation mitrale ≥ 3 (modérément grave ou grave) [Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Kapadia *et al.*, 2009];
 - 10 à 62 % pour ce qui est de l'hypertension artérielle pulmonaire [Gurvitch *et al.*, 2010; Leon *et al.*, 2010; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Sinning *et al.*, 2010; Thielmann *et al.*, 2009; Zierer *et al.*, 2009; Grube *et al.*, 2008].

Tableau 2 Sommaire des caractéristiques des « patients TAVI » des 17 études

CARACTÉRISTIQUES	ÉTUDES CLINIQUES (N = 13)	REGISTRES (N = 4)
Âge moyen, ans	81-85	81-83
Sexe masculin, %	24-67	44-52
EuroScore logistique moyen, %	15-44 (N = 12)	23-28
Score STS moyen, %	8,9-17,9 (N = 9)	NR
Aorte très calcifiée (« de porcelaine »), %	12-27 (N = 7)	8-11 (N = 3)
Faible FÉVG, %	8-25 (N = 4)	8-20 (N = 2)

Abréviations : FÉVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; NR : (données) non rapportées; EuroScore : *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; STS : *Society of Thoracic Surgeons*; N : nombre d'études cliniques ou de registres ayant rapporté des résultats sur la variable étudiée (lorsque différent de celui indiqué dans la colonne).

13 Ces scores sont des mesures du risque de mortalité chez un patient adulte avant une chirurgie cardiaque qui varient de 0 à 100 %, où les valeurs les plus hautes indiquent un risque plus élevé. Un EuroScore logistique $> 20\%$ et un score STS $> 10\%$ indiquent un risque chirurgical très élevé. US Food and Drug Administration (FDA). Summary of safety and effectiveness data. Presented July 20, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM262936.pdf> (consulté le 14 mars 2012).

- La durée de séjour hospitalier initial était rarement indiquée et, lorsque cette donnée était disponible, variait d'une moyenne de 5,0 jours $\pm$ 0,9 [Zierer *et al.*, 2009] à 13 jours $\pm$ 10 [Thielmann *et al.*, 2009], ou d'une médiane de 8 jours (intervalle interquartile : 0-77; [Lefevre *et al.*, 2011]), à 12,5 jours (9-16; [Walther *et al.*, 2011]).
- La moyenne et la médiane du séjour à l'unité de soins intensifs a fluctué entre 1 jour [Lefevre *et al.*, 2011; Zierer *et al.*, 2009] et 3 jours [Himbert *et al.*, 2009; Thielmann *et al.*, 2009].
- Une seule étude a fait état de la destination du patient à son congé de l'hôpital (mais pas avant) : 5 % sont dirigés vers un centre d'hébergement et de soins de longue durée ou l'équivalent [Kapadia *et al.*, 2009].
- Les réadmissions hospitalières en raison d'une détérioration de l'état clinique liée à l'intervention ou à la valve ont uniquement été mentionnées dans l'essai clinique randomisé et étaient importantes la première année, atteignant 22,3 % [Leon *et al.*, 2010] (ce taux était de 5,6 %, dans les premiers 30 jours). Un tel taux est préoccupant compte tenu de l'incidence d'une hospitalisation chez la clientèle âgée en ce qui touche la qualité de vie et les coûts engendrés.
- La fréquence d'une nouvelle intervention de remplacement d'une valve aortique (par cathéter ou chirurgicale) à 1 an a fluctué entre 0 dans l'essai clinique randomisé [Leon *et al.*, 2010] et 5 % [Zierer *et al.*, 2009].

On peut faire plusieurs autres observations à l'égard des « patients TAVI » inscrits dans les registres :

- Dans les registres (et spécialement dans celui de la Belgique), les patients qui ont reçu une bioprothèse Edwards tendaient à avoir des EuroScores logistiques moyens plus élevés que ceux qui ont reçu une bioprothèse CoreValve.
- Une telle observation semble être attribuable, au moins partiellement, à des risques chirurgicaux plus élevés dans le sous-ensemble de patients qui ont eu une intervention par voie transapicale (comme le démontre le registre *SOURCE*). Puisqu'il n'est pas possible d'avoir recours à l'approche transapicale avec la bioprothèse CoreValve, les patients qui ont reçu une CoreValve sont moins à risque que ceux qui n'en n'ont pas eue.
- Quelques comorbidités ont été rapportées dans deux registres (Belgique et *Italian CoreValve*) :
 - 21 à 28 % des « patients TAVI » étaient atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique [Bosmans *et al.*, 2011; Tamburino *et al.*, 2011];
 - 6,3 % des patients présentaient une régurgitation mitrale $\geq$ 3 [Tamburino *et al.*, 2011];
 - 48 % des patients étaient atteints d'une hypertension artérielle pulmonaire [Bosmans *et al.*, 2011].
- Les rapports des registres ne fournissaient pas de données relatives au score STS, à la fragilité générale du patient, à la durée d'hospitalisation, à la destination du patient après son congé et aux nouvelles interventions ayant lieu après l'intervention initiale par cathéter.

3.1.4 Succès de l'intervention

Au tableau D3 (voir l'annexe D), on présente les taux de succès de l'intervention pour chaque étude. Au tableau 3, on résume ces données pour l'ensemble des études cliniques et des registres. Il y a une variabilité dans le taux de succès de l'intervention parmi les 17 études, qui est plus prononcée dans les études cliniques. Il faut souligner que les caractéristiques du succès variaient grandement d'une étude à l'autre (voir le tableau à l'annexe F), ce qui peut simplement faire référence au fait que le patient a survécu à l'intervention ou comprendre des aspects hémodynamiques ou fonctionnels, ou encore une absence de conversion vers une chirurgie à cœur ouvert, ou l'utilisation d'une seule valve. Dans le texte ci-dessous, on résume d'autres observations clés et on présente des données qui sont notées moins souvent et qui ne figurent pas au tableau D3.

- Dans les quatre études qui fournissent des données sur les deux approches (TF et TA), trois ont affiché un taux de succès plus élevé avec l'approche TA [Lefevre *et al.*, 2011; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Himbert *et al.*, 2009].
- Parmi les études présentant un faible taux de succès de l'intervention (inférieur à 90 %), deux études utilisaient la bioprothèse Edwards SAPIEN [Lefevre *et al.*, 2011; Gurvitch *et al.*, 2010], alors que l'autre concernait la bioprothèse CoreValve [Grube *et al.*, 2008]. Cette observation est probablement liée à un recrutement précoce (l'effet « courbe d'apprentissage » et d'évolution technologique) [Gurvitch *et al.*, 2010; Grube *et al.*, 2008] et des critères plus stricts pour définir le succès de l'intervention [Lefevre *et al.*, 2011; Grube *et al.*, 2008] (voir l'annexe F).
- Une conversion vers une chirurgie à cœur ouvert a été rapportée à des fréquences variables dans les études cliniques: de 0 à 1 % pour certaines [Lefevre *et al.*, 2011; Leon *et al.*, 2010; Sinning *et al.*, 2010; Himbert *et al.*, 2009], environ 2 à 4 % pour d'autres [Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Thielmann *et al.*, 2009; Grube *et al.*, 2008], et 10 % dans une étude clinique de petite taille [Zierer *et al.*, 2009].
- Un seul registre a rapporté le taux de conversion vers une chirurgie à cœur ouvert; celui-ci étant de 0,8 % (registre *Italian CoreValve*).

Tableau 3 Sommaire du succès de l'intervention chez les « patients TAVI » des 17 études

TYPE DE VALVE OU APPROCHE	SUCCÈS DE L'INTERVENTION [¶] , %	
	ÉTUDES CLINIQUES	REGISTRES
Globale*	86-97 [†] (N = 12)	94-99 (N = 4)
Edwards	88-97 (N = 9)	94-97 (N = 2)
Voie transfémorale	87-100 (N = 5**)	95 (N = 1)
Voie transapicale	90-100 (N = 6**)	93 (N = 1)
CoreValve	86-97 (N = 3)	98 (N = 2)

¶ Succès de l'intervention rapporté selon les critères propres à chaque étude (nous présentons les pourcentages minimaux et maximaux pour toutes les études).

* Taux rapportés par les auteurs pour l'ensemble des patients dans l'étude (tous types de valves ou approches confondus); les résultats propres à l'approche ou au type de bioprothèse ne sont pas rapportés dans toutes les études.

† Essai clinique randomisé : 97 %.

** La somme des études excède 9, car plus d'une approche était utilisée dans l'étude [Lefevre *et al.*, 2011; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Himbert *et al.*, 2009; Thielmann *et al.*, 2009].

N : nombre d'études cliniques ou de registres ayant rapporté des résultats sur la variable étudiée.

- L'emploi de plus d'une valve pendant la même intervention — l'utilisation de valves multiples ou l'implantation d'une deuxième bioprothèse à l'intérieur de la première (intervention *valve-in-valve*) ou le recours à une nouvelle implantation par cathéter dans les 24 heures après l'intervention initiale — ont été rapportés en association avec les deux bioprothèses et approches :
 - Ils ont varié entre environ 1 % [Lefevre *et al.*, 2011; Leon *et al.*, 2010] et 4 % [Sinning *et al.*, 2010; Himbert *et al.*, 2009] et étaient d'environ 3 % dans les autres études cliniques [Walther *et al.*, 2011; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Thielmann *et al.*, 2009; Grube *et al.*, 2008]. Dans deux études, certaines des interventions *valve-in-valve* pouvaient être planifiées (à la suite de la détérioration d'une bioprothèse aortique qui avait déjà été mise en place lors d'une intervention chirurgicale antérieure) [Leon *et al.*, 2010; Himbert *et al.*, 2009]. Les autres études ont indiqué que les interventions *valve-in-valve* étaient effectuées à la suite d'une complication.
 - C'est dans une étude de petite taille que le taux d'emploi de plus d'une valve le plus élevé a été observé avec l'approche transapicale : 8,3 % parmi 24 patients [Himbert *et al.*, 2009].
 - Le taux d'emploi de plus d'une valve était de 1 et 3,6 % pour ce qui est du registre national belge et du registre *Italian CoreValve*, respectivement.

3.1.5 Survie à 1 an

Les résultats de survie de chaque étude sont présentés au tableau D3 à l'annexe D. Au tableau 4, on résume ces données pour l'ensemble des études cliniques et des registres (les autres résultats du tableau D3 seront présentés dans les sections ultérieures). Le taux de survie global à 1 an dans les études cliniques varie grandement, la variabilité étant moins importante dans les registres. En général, le taux de survie à 1 an tendait à être inférieur chez les patients qui avaient une bioprothèse Edwards comparativement à la bioprothèse CoreValve, le sous-ensemble de patients traités par voie transapicale étant plus à risque que les autres (selon les échelles de risque et d'autres facteurs) et ayant un taux de survie plus faible. En ce qui concerne la bioprothèse Edwards, quatre études sur cinq ont fait état de meilleurs taux de survie à 1 an avec l'approche par voie transfémorale qu'avec l'approche transapicale [Lefevre *et al.*, 2011; Himbert *et al.*, 2009; Thielman *et al.*, 2009], y compris le registre *SOURCE*.

Tableau 4 Sommaire de survie à 1 an chez les « patients TAVI » des 17 études

TYPE DE VALVE OU APPROCHE	SURVIE À 1 AN, %	
	ÉTUDES CLINIQUES	REGISTRES
Globale*	63-87† (N = 13)	76-85 (N = 4)
Edwards	63-81 (N = 9)	73-80 (N = 3)
Voie transfémorale	68-81 (N = 5)	81-82 (N = 2)
Voie transapicale	49-78 (N = 6)	63-72 (N = 2)
CoreValve	64-87 (N = 4)	79-85 (N = 3)

* Taux rapportés par les auteurs pour l'ensemble des patients de l'étude; les résultats propres à l'approche ou au type de bioprothèse ne sont pas rapportés dans toutes les études. Nous présentons les pourcentages minimaux et maximaux pour toutes les études.

† Essai clinique randomisé : 69 %.

N : nombre d'études cliniques ou de registres ayant rapporté des résultats sur la variable étudiée.

Le tableau D3 de l'annexe D présente également les scores de risque chirurgical pour faciliter la comparaison des données de survie. Les échelles de risque chirurgical étaient corrélées dans une certaine mesure avec la survie : l'étude pour laquelle l'EuroScore logistique moyen était le plus faible affichait le meilleur taux de survie à 1 an (87 % [Otten *et al.*, 2009]). L'étude pour laquelle l'EuroScore logistique et le score STS moyens étaient les plus élevés affichait : 1) le deuxième plus faible taux de survie à 1 an (64 %); 2) le pire taux relié à l'approche par voie transfémorale (68 %); et 3) le taux de mortalité à 30 jours le plus élevé (18 %) [Thielmann *et al.*, 2009]. Les taux de survie à 1 an des patients qui ont eu une implantation par cathéter (voie transapicale) et de ceux qui ont eu un remplacement chirurgical sont similaires dans l'étude comparative rétrospective (avec appariement), avec des EuroScores logistiques moyens similaires dans les deux groupes à l'étude [Zierer *et al.*, 2009]. (Les échelles de risque chirurgical sont examinées avec plus de détails ultérieurement, à la section 4.2).

Résultats comparatifs

Le tableau 5 présente un sommaire des résultats comparatifs de survie.

Tableau 5 Sommaire de survie à 1 an des études cliniques comparatives

PLAN DE L'ÉTUDE [RÉFÉRENCE]	N (TAVI)	N (INTERV COMP.)	INTERVENTION COMPARATIVE	SURVIE À 1 AN (%)	
				TAVI	INTERV. COMP.
1 essai clinique randomisé Leon <i>et al.</i> , 2010	179	179	traitement médical/VAB	69	50
2 études comparatives non randomisées prospectives					
Kapadia <i>et al.</i> , 2009	18*	36	traitement médical (pas de VAB)	78	58
		19	VAB		53
		19	SAVR†		94
Otten <i>et al.</i> , 2008	39	16	traitement médical (pas de VAB) refus de la TAVI	87	40
		28	traitement médical (pas de VAB) non admissibles à la TAVI		77
		3	VAB		0
		14	SAVR		62
2 études comparatives non randomisées rétrospectives					
Rajani <i>et al.</i> , 2010	38	47	traitement médical/VAB	87	72
Zierer <i>et al.</i> , 2009 (patients appariés)	21	30	sternotomie partielle et SAVR	76	83

Abréviations : INTERV. COMP. : intervention de comparaison; TAVI : *transcatheter aortic valve implantation* ou implantation valvulaire aortique par cathéter; SAVR : *surgical aortic valve replacement* ou chirurgie de remplacement valvulaire aortique; N : nombre de patients; VAB : valvuloplastie aortique par ballonnet.

* 8 patients ayant subi une implantation par cathéter ont également subi une VAB.

† 3 patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire ont également subi une VAB.

Dans la cohorte *PARTNER-B* de l'essai clinique randomisé, la différence absolue de survie entre les patients randomisés et orientés vers une implantation percutanée (par voie transfémorale) et ceux randomisés et dirigés vers le traitement médical/VAB était de 19 % (selon la méthode d'estimation de Kaplan-Meier) [Leon *et al.*, 2010]. Dans le groupe de référence, il y a eu 34 décès additionnels (89 décès, au total, comparativement à 55 dans le groupe de patients qui ont eu une implantation percutanée). Le risque relatif de décès associé à l'implantation percutanée dans cette étude était de 0,55 (intervalle de confiance, IC à 95 % = 0,40-0,74; $p < 0,001$). La plupart des caractéristiques de base étaient similaires dans les deux groupes¹⁴, mais il y avait des exceptions susceptibles d'être importantes malgré la randomisation (particulièrement concernant la fragilité et l'EuroScore) :

- Dans le groupe randomisé et dirigé vers le traitement médical/VAB, certains facteurs de moins bon pronostic semblaient plus élevés ou fréquents : l'EuroScore logistique moyen (mais pas le score STS) ($p = 0,04$); la prévalence de la fragilité ($p = 0,09$); et les antécédents : a) d'un infarctus du myocarde ($p = 0,10$), b) d'une VAB ($p = 0,09$) et c) de présence de fibrillation auriculaire ($p = 0,04$). Ce groupe avait aussi une FÉVG un peu plus basse ($p = 0,06$).
- Dans le groupe des patients randomisés et orientés vers une implantation percutanée, il y avait une plus grande prévalence d'une aorte très calcifiée ($p = 0,05$).

14 Les caractéristiques et les résultats des deux groupes sont présentés dans le cadre d'une analyse fondée sur le principe d'intention de traiter (*intention to treat*). L'effectif de chaque groupe représente donc le nombre de patients affectés au groupe de traitement au moment de la randomisation, mais pas nécessairement le nombre de patients qui ont reçu le traitement.

Dans trois études sans randomisation, on a également comparé l'implantation par cathéter à un traitement médical. Dans le cadre d'une étude où l'on a effectué une VAB chez environ le tiers des patients du groupe de comparaison qui recevait un traitement médical [Rajani *et al.*, 2010], on a observé une différence absolue de survie de 15 % associée à l'implantation valvulaire aortique par cathéter. Dans le cadre de deux études sans VAB, l'avantage en survie absolue associé à l'implantation valvulaire aortique par cathéter a beaucoup varié; on a noté des avantages de 10 % [Otten *et al.*, 2008], de 20 % [Kapadia *et al.*, 2009] et de 47 % [Otten *et al.*, 2008], selon le groupe de comparaison ayant reçu un traitement médical. Le taux de survie du groupe sous traitement médical a varié de 40 à 77 %. Il faut mentionner que dans les études comparatives sans appariement, les raisons liées à la répartition des patients dans les divers groupes de traitement peuvent avoir influé sur les résultats. Une revue systématique récente de 11 études cliniques de patients aux prises avec une sténose aortique grave (N = 946) a fait état d'un taux de survie moyen à 1 an relatif au traitement médical de 62 % (IC à 95 % : 40–85 %), bien que la revue ait été faite avant la publication des résultats de l'étude *PARTNER-B* [Figulla *et al.*, 2011].

Le tableau 5 montre aussi les taux de survie à 1 an relatifs au remplacement valvulaire aortique chirurgical observés dans trois études non randomisées [Kapadia *et al.*, 2009; Zierer *et al.*, 2009; Otten *et al.*, 2008]. Étant donné que les documents de consensus d'experts actuels recommandent que l'intervention par cathéter soit réservée aux patients qui sont jugés inopérables (c.-à-d. quand la chirurgie de remplacement valvulaire est contre-indiquée) ou qui sont à haut risque chirurgical [Rosengart *et al.*, 2008; Vahanian *et al.*, 2008], il est préférable de comparer les résultats de survie liés à la *TAVI* à ceux du traitement médical plutôt qu'à ceux relatifs au traitement chirurgical. Toutefois, Redberg indique, dans une lettre à l'éditeur, que les patients de la cohorte *PARTNER-B* randomisés et dirigés vers le traitement médical constituent un groupe témoin moins approprié parce que la grande majorité des patients de ce groupe (84 %) a également eu une VAB, ce qui pourrait nuire à leur pronostic [Redberg, 2011]. Les auteurs de l'essai ont répliqué dans une lettre de réponse que le groupe sous traitement médical et ayant eu une VAB avait, à 1 an, un taux de survie de 20 % supérieur à celui qui n'avait bénéficié que d'un traitement médical [Leon, 2011]. Quoi qu'il en soit, l'efficacité mesurée dans le groupe témoin de l'étude *PARTNER-B* illustre la combinaison d'un traitement médical et d'une VAB, et ne peut pas être attribuable qu'à un seul de ces éléments.

3.1.6 Comparaison de survie à 1 an des études cliniques et des registres

Dans le but de synthétiser et de comparer les résultats de suivi à 1 an chez les « patients *TAVI* » par type d'étude (clinique ou registre), nous avons calculé les moyennes pondérées avec les données de survie, d'EuroScore logistique et d'âge dans chacun des deux types d'études (comme il est mentionné dans le chapitre 2). Les données utilisées aux fins des analyses statistiques figurent à l'annexe G, tandis que le tableau 6 et la figure 2 (*forest plot*) en présentent les résultats.

Tableau 6 Résultats des méta-analyses chez les « patients TAVI », selon le type d'étude

RÉSULTAT CLINIQUE OU CARACTÉRISTIQUE	ÉTUDES CLINIQUES (N = 13) 1 262 PATIENTS	REGISTRES (N = 4) 2 901 PATIENTS
Survie à 1 an		
Intervalle de résultat global*, %	63-87	76-85
Résultats combinés (méta-analyse), % (IC à 95 %)	74 (69-78)**	82 (77-86)**
EuroScore logistique moyen		
Intervalle global*, %	15-44 (N = 12)	23-28 (N = 3)
Résultats combinés (méta-analyse), % (IC à 95 %)	28,6 (24,3-32,8)	26,2 (22,8-29,5)
Intervention par cathéter par voie transapicale, %	40,0† (N = 12)	30,4†

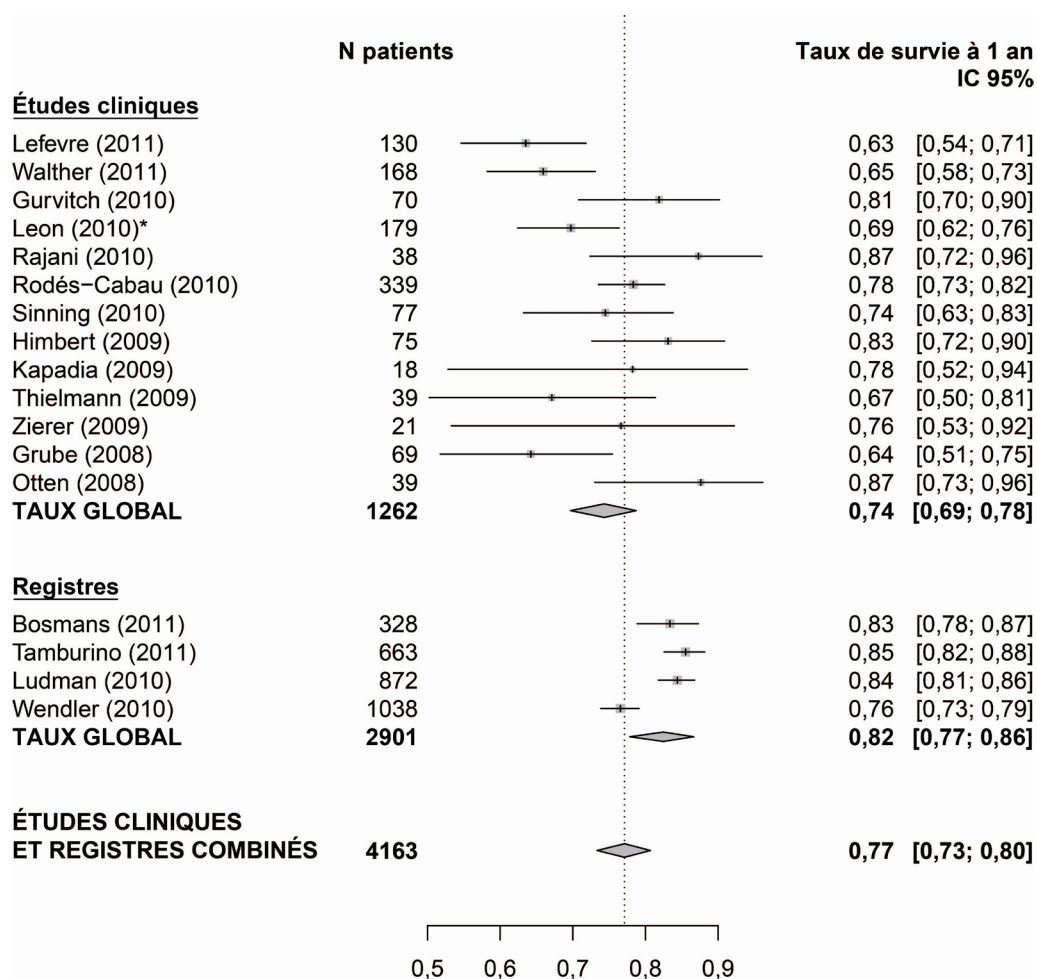
* Taux ou caractéristique rapportés par les auteurs pour l'ensemble des patients de l'étude. Nous présentons les pourcentages minimaux et maximaux pour toutes les études.

** $p = 0,10$ quant à l'écart entre les études cliniques et les registres.

† $p < 0,001$ quant à l'écart entre les études cliniques et les registres.

N : nombre d'études cliniques ou de registres ayant rapporté des résultats sur la variable étudiée (lorsque différent de celui indiqué dans la colonne).

Figure 2 Graphique en forêt du taux de survie à 1 an des « patients TAVI », par étude



* Essai clinique randomisé

Abréviations : IC : intervalle de confiance

Nos méta-analyses démontrent que les taux globaux de survie à 1 an sont de l'ordre de 74 % (IC à 95 % : 69-78), selon les études cliniques et de 82 % (IC à 95 % : 77-86), selon les registres ($p = 0,01$). Ceci n'est pas attribuable à une différence d'âge (moyenne pondérée d'approximativement 82 ans dans les deux groupes), mais pourrait être en partie dû à une différence dans le risque de base : l'EuroScore moyen pondéré était un peu plus élevé (de 2,4 %) chez les patients qui participaient aux études cliniques ($p = 0,4$). Fait plus saillant, l'implantation par cathéter par voie transapicale, associée en général à un taux de survie à 1 an plus faible qu'avec l'approche par voie transfémorale, a été davantage employée chez les patients dans les études cliniques ($p < 0,001$). Il est aussi possible que les technologies (diamètre du cathéter d'insertion et diamètre de la bioprothèse) favorisaient davantage les registres. La probabilité de l'emploi de technologies d'une génération antérieure était plus grande dans les études cliniques que dans les registres, car le recrutement dans le cadre de la recherche avait tendance à s'être déroulé plus tôt. Toutefois, nos sources d'information ne contenaient pas suffisamment de données détaillées pour nous permettre d'effectuer une analyse quantitative à ce sujet.

Dans leur revue systématique de 12 études cliniques de patients aux prises avec une sténose aortique grave ayant subi une implantation valvulaire aortique par cathéter (N = 1 049), Figulla et ses collaborateurs [2011] ont calculé un taux de survie moyen à 1 an très semblable à notre résultat de méta-analyse : 76 % (IC à 95 % : 64-87 %). Ils ont combiné les données des « patients TAVI » des études comparatives non randomisées et des séries de cas, et ils ont utilisé neuf des mêmes études que nous.

3.1.7 Manifestations indésirables à 30 jours

Nous avons également examiné les manifestations indésirables à 30 jours chez les « patients TAVI » dans les 17 études qui présentent des données quant à la survie à 1 an. Les manifestations indésirables à plus long terme que 30 jours (hormis la mortalité) ont rarement été mentionnées : par exemple, seulement 4 études sur 17 ont fourni des données relativement aux AVC (voir la section 3.1.8) et aux infarctus du myocarde, à 1 an.

Au tableau D3 (voir l'annexe D), on présente les résultats des manifestations indésirables pour chaque étude. Au tableau 7, on fournit le résumé des données à 30 jours relatives à la mortalité et aux complications vasculaires ou selon le site principal d'insertion du cathéter, pour l'ensemble des études cliniques et des registres. Encore ici, il y a une grande variabilité dans les résultats, qui est plus prononcée dans les études cliniques. Concernant la mortalité à 30 jours, le plus faible taux de mortalité observé en général dans l'ensemble des registres – comparativement aux études cliniques – pourrait en partie s'expliquer par une « dilution » des effets d'une première expérience (c.-à-d. la courbe d'apprentissage) chez des séries plus nombreuses de patients faisant partie des registres. Parmi les 7 études cliniques où la mortalité excède 10 %, presque toutes avaient débuté plus tôt (2005 ou début de 2006) comparativement aux études où le taux de mortalité était plus faible, ce qui représente les effets probables d'une courbe d'apprentissage, d'une amélioration technologique ou d'un élargissement des indications relatives à l'intervention comprenant des patients moins à risque.

De plus faibles taux de mortalité, en général à 30 jours, dans le groupe qui a subi l'intervention par voie transfémorale pourraient être reliés à différentes caractéristiques de base (c.-à-d. avant l'intervention) puisque la méthode par voie transapicale est généralement employée chez les patients à risque plus élevé, en présence de contre-indications quant à l'approche par voie transfémorale. Dans le registre belge, le taux de mortalité à 30 jours était très similaire avec les deux types de bioprothèses (12 et 11 %, respectivement, valves Edwards et CoreValve), tandis qu'il y avait une plus grande mortalité avec la bioprothèse Edwards (8,5-8,9 %) comparativement à la bioprothèse CoreValve (5,4-5,5 %) dans les autres registres.

Tableau 7 Sommaire des manifestations indésirables à 30 jours chez les « patients TAVI » des 17 études

TYPE DE VALVE OU APPROCHE	MANIFESTATION INDÉSIRABLE, %	
	ÉTUDES CLINIQUES	REGISTRES
MORTALITÉ À 30 JOURS*		
Globale**	5,0-18† (N = 12)	5,4-11 (N = 4)
Edwards	5,0-18 (N = 9)	8,5-12 (N = 3)
Voie transfémorale	5,0-13 (N = 5)	5,2-6,3 (N = 2)
Voie transapicale	8,3-21 (N = 6)	10,3 (N = 1)
CoreValve	7,9-12 (N = 3)	5,4-11 (N = 3)
COMPLICATIONS VASCULAIRES/SITE PRINCIPAL D'INSERTION DU CATHÉTER À 30 JOURS		
Globale**	2,6-16‡ (N = 6)	2,0-7,0 (N = 2)
Edwards	11-16 (N = 5)	2,0-7,0 (N = 2)
Voie transfémorale	12-33 (N = 5)	4,5-11 (N = 2)
Voie transapicale	0-13 (N = 4)	2,4 (N = 1)
CoreValve	2,6 (N = 1)	2, 0-4,0 (N = 2)

* Toutes causes confondues (y compris les décès pendant l'intervention).

** Taux rapportés par les auteurs pour l'ensemble des patients de l'étude. Nous présentons les pourcentages minimaux et maximaux pour toutes les études.

† Essai clinique randomisé : 5,0 %.

‡ Essai clinique randomisé : 16 %.

N : nombre d'études cliniques ou de registres ayant rapporté des résultats sur la variable étudiée.

Les études qui indiquent des taux de mortalité élevés à 30 jours n'étaient pas nécessairement celles qui faisaient état de taux de mortalité élevés à 1 an (p. ex. : Gurvitch *et al.*, 2010; Zierer *et al.*, 2009). Une telle constatation met en évidence les effets variables des différents facteurs de risque sur la mortalité à court et à long terme.

La proportion de la mortalité totale à 1 an qui survient dans les premiers 30 jours a beaucoup varié d'une étude à l'autre. Dans certaines études, de 16 % (dans l'étude *PARTNER-B*) à environ 35 % des décès notés au cours de la première année ont eu lieu dans les 30 premiers jours (y compris dans 3 registres) [Lefevre *et al.*, 2011; Tamburino *et al.*, 2011; Leon *et al.*, 2010; Sinning *et al.*, 2010; Himbert *et al.*, 2009; Kapadia *et al.*, 2009; Grube *et al.*, 2008]. Toutefois, dans d'autres études (y compris certaines études auxquelles ont participé des patients présentant un risque très élevé et des cliniciens moins expérimentés vis-à-vis de implantation du dispositif), cette proportion a varié de 40 à 84 % [Bosmans *et al.*, 2011; Walther *et al.*, 2011; Gurvitch *et al.*, 2010; Rajani *et al.*, 2010; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Thielmann *et al.*, 2009; Zierer *et al.*, 2009] (y compris dans le registre de la Belgique).

Les autres manifestations indésirables rapportées dans le tableau 7 (et l'annexe D) comprenaient généralement les complications relatives au site d'insertion du cathéter ou à une lésion vasculaire qui y est reliée ayant des répercussions significatives (décès, hémorragie grave nécessitant une transfusion sanguine [trois unités ou plus, dans deux études], intervention par cathéter ou chirurgicale non planifiée, lésions organiques irréversibles ou déficit neurologique) et la perforation du ventricule gauche. Leon et ses collègues [2010] (*PARTNER-B*) ont également inclus la dissection de l'aorte thoracique et les embolisations distales non cérébrales d'origine vasculaire nécessitant une chirurgie ou menant à une amputation ou à des lésions organiques irréversibles. La cohorte *PARTNER-B* a enregistré la plus forte incidence de complications, qui pourrait être liée à l'utilisation de différentes définitions de la notion d'« événements indésirables », au compte-rendu plus rigoureux des manifestations dans cet essai clinique randomisé en particulier et (ou) à l'effet d'apprentissage dans de nombreux centres participants.

Les auteurs de *PARTNER-B* mentionnent dans leur publication que l'expérience des interventionnistes était « minimale », sans élaborer davantage.

D'autres manifestations indésirables, qui ne sont pas présentées au tableau D3, ont été rapportées :

- Les hémorragies graves ont été notées dans cinq études :
 - Leon et ses collaborateurs [2010] (*PARTNER-B*) et Lefevre et ses collaborateurs [2011] ont observé un taux d'incidence de 16,8 % et de 8,5 %, respectivement, à 30 jours.
 - Gurvitch et ses collègues [2010] ont fait état d'une incidence de 7,1 % suivant l'intervention.
 - Les hémorragies apicales du myocarde avaient une incidence de 4,8 % dans l'étude de Walther et ses collaborateurs [2011].
 - Le registre *Italian CoreValve* a indiqué un taux d'hémorragies graves de 3,2 % à 1 an. Par contre, l'essai clinique randomisé a rapporté un taux à 1 an de 22,3 % [Leon *et al.*, 2010].
- Parmi les autres complications à 30 jours, notons l'infarctus du myocarde, dont l'incidence maximale parmi les études cliniques était de 2,2 %, hormis dans une étude ([Lefevre *et al.*, 2011] : 6 % après l'intervention par voie transapicale et 3,3 % après l'intervention par voie transfémorale). Cette manifestation était rare (1,3 %) dans le seul registre qui a signalé cette complication (*UK TAVI*).
- Le besoin d'implantation d'un stimulateur cardiaque de façon permanente à 30 jours a varié, en fonction du type de bioprothèse, et s'élevait entre 0 et 10 % dans 8 études cliniques avec la bioprothèse Edwards et de 25 à 34 % dans 2 études cliniques avec la bioprothèse CoreValve. Les registres suivaient la même tendance, rapportant des valeurs de 5 à 7 % pour la bioprothèse Edwards et de 22 % pour la CoreValve. Les différents taux d'implantation de stimulateurs cardiaques selon la bioprothèse utilisée pourraient relever de facteurs techniques (p. ex. : profondeur de l'implantation) et de propriétés de conception matérielle de la structure du dispositif et de l'armature [Godin *et al.*, 2010; Piazza *et al.*, 2010b].

3.1.8 Accident vasculaire cérébral et trouble neurologique

Au tableau D3 (voir l'annexe D), on présente, par étude, la fréquence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) qui sont survenus dans les 30 premiers jours suivant l'implantation. Au tableau 8, on résume les données pour l'ensemble des études cliniques et des registres. La valeur la plus élevée a été obtenue dans l'essai clinique randomisé (cohorte « *PARTNER-B* »)¹⁵.

Tableau 8 Sommaire d'AVC à 30 jours chez les « patients TAVI » des 17 études

TYPE DE VALVE OU APPROCHE	AVC À 30 JOURS, %	
	ÉTUDES CLINIQUES	REGISTRES
Globale*	0-6,7† (N = 10)	2,5-5 (N = 3)
Edwards	0-6,7 (N = 8)	2,5-5 (N = 2)
Voie transfémorale	3,1-6,7 (N = 5)	2,4-4 (N = 2)
Voie transapicale	0-2,4 (N = 6)	2,6 (N = 1)
CoreValve	2,6-4,4 (N = 2)	4,0 (N = 1)

* Taux rapportés par les auteurs pour l'ensemble des patients de l'étude. Nous présentons les pourcentages minimaux et maximaux pour toutes les études.

† Essai clinique randomisé : 6,7 %.

N : nombre d'études cliniques ou de registres ayant rapporté des résultats sur la variable étudiée.

¹⁵ Résultats combinés pour les AVC légers et graves; on n'a noté aucun accident ischémique transitoire (AIT) pendant cette période dans les deux groupes de traitement (implantation percutanée ou traitement médical/VAB).

Le résultat de l'étude *PARTNER-B* quant aux AVC graves dans le « groupe TAVI » était de 5 %¹⁶, comparativement à 1,1 % chez les patients du groupe de comparaison (traitement médical/VAB; $p = 0,06$). Il y a une tendance, parmi les études cliniques, vers un taux plus élevé d'AVC avec la voie transfémorale qu'avec la voie transapicale. Toutefois, considérant le faible nombre d'événements et la variabilité de définitions de l'AVC (ou, le plus souvent, une absence de précision de la définition), il est impossible de tirer une conclusion définitive à propos de l'ampleur du risque d'AVC.

Concernant les résultats à plus long terme que 30 jours, seulement 4 études font état des taux d'AVC à 1 an. Ceux-ci ont oscillé entre 4,4 % [Grube *et al.*, 2008] et 10,6 % (ce qui comprenait les accidents ischémiques transitoires [AIT]¹⁷, *PARTNER-B*) [Leon *et al.*, 2010] (voir les tableaux D3 et 8). Les résultats les plus élevés étaient ceux obtenus dans l'étude *PARTNER-B*, soit : 10 % pour tous types d'AVC confondus et 7,8 % pour les AVC graves [Leon *et al.*, 2010]. Dans la même étude, on a noté deux fois plus d'AVC graves dans le « groupe TAVI » (7,8 %) que chez les patients du groupe de comparaison (traitement médical/VAB; 3,9 %), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,18$). Le taux d'AVC à 1 an était de 2,5 % dans le seul registre qui rendait compte de ce résultat (*Italian CoreValve*).

L'AVC constitue un sujet de préoccupation et de recherche important dans le domaine de l'implantation valvulaire aortique par cathéter puisque sa survenue peut mener à une invalidité et à une morbidité significatives, un déclin de la qualité de vie, occasionner des coûts directs et indirects importants et causer la mort. Notre recherche documentaire a permis de repérer plusieurs articles scientifiques traitant des mécanismes ou de la détection des lésions cérébrales et nous présentons une brève revue narrative de leurs résultats ci-dessous.

Différentes hypothèses ont été formulées pour expliquer la survenue d'un AVC pendant ou après une implantation valvulaire aortique par cathéter. Parmi les théories, les deux les plus citées suggèrent l'athéroembolie issue de l'aorte ascendante ou de la crosse de l'aorte, ou l'embolie liée aux dépôts de calcium provenant de la valve aortique. Il existe d'autres hypothèses comme la thromboembolie liée aux cathéters, l'embolie gazeuse provenant de la canulation du ventricule gauche, l'hypotension due à une électrostimulation ventriculaire rapide et la dissection des vaisseaux supra-aortiques [Kahlert *et al.*, 2010; Masson *et al.*, 2009]. L'idée voulant que le risque d'AVC soit moins élevé avec l'approche par voie transapicale, en raison d'une manipulation moindre du cathéter dans l'aorte, n'a pas été confirmée dans des études de séries de cas de plus grande envergure [Rodés-Cabau *et al.*, 2011; Babaliaros, 2010]. La supposition la plus acceptée semble être celle de l'embolie liée aux dépôts de calcium provenant de la valve aortique [Rodés-Cabau *et al.*, 2010].

Une série de cas a indiqué que 73 % (N = 16) de personnes d'un groupe de 22 patients avaient eu de nouvelles lésions cérébrales visibles sur les études d'imagerie par résonnance magnétique (IRM) en diffusion pondérée suivant l'implantation par cathéter d'une bioprothèse CoreValve [Ghanem *et al.*, 2010]. Il a été présumé que ces lésions étaient d'origine embolique, selon leur modèle de distribution. Cependant, 10 % (N = 3) des 30 patients évalués cliniquement avec un instrument standardisé ont présenté un nouveau trouble neurologique, qui a persisté jusqu'à 3 mois dans une proportion de 3,6 % (N = 1) des 28 survivants¹⁸. Les embolies survenant après l'intervention n'entrent pas en corrélation significative avec l'EuroScore ni avec le score STS.

16 L'entreprise Edwards Lifesciences a récemment présenté à la FDA (*Food and Drug Administration*), aux États-Unis, une demande d'approbation préalable à la mise en marché de la bioprothèse Edwards SAPIEN. Le 18 juillet 2011, un organisme médiatique en matière de santé cardiovasculaire sur Internet (theheart.org) a signalé que la définition d'un accident vasculaire cérébral « avait été modifiée par le promoteur et le comité exécutif de l'étude [PARTNER] à la suite de la levée de l'insu et de la fin de l'étude ». L'organisme a également mentionné que le groupe d'experts de la FDA analyserait donc les résultats liés aux AVC, tous types confondus (plutôt que les résultats liés aux AVC graves seuls), pendant sa revue des résultats de l'étude, où l'on note une différence significative sur le plan statistique quant au taux d'incidence d'AVC entre le « groupe TAVI » et le groupe de comparaison (traitement médical/VAB). La différence entre ces deux groupes quant au taux d'incidence d'AVC graves seuls était à la limite d'être significative.

17 On a noté un AIT dans le « groupe TAVI », mais on n'en a observé aucun dans le groupe de comparaison (traitement médical/VAB).

18 Spécialement, l'ataxie cérébelleuse transitoire, une dysarthrie transitoire et une hémiparésie gauche fixe.

Une autre étude a révélé que 84 % des patients avaient eu de nouvelles lésions cérébrales visibles à l'IRM à la suite d'une implantation par cathéter, comparativement à 48 % chez un groupe de patients plus jeunes et moins à risque ayant eu un remplacement chirurgical [Kahlert *et al.*, 2010]. Aucun patient n'a présenté de détérioration neurologique cliniquement mesurable. Environ 80 % des nouvelles lésions avaient disparu à trois mois, ce qui augmente la possibilité que celles-ci soient attribuables à une embolie gazeuse [Rodés-Cabau *et al.*, 2011] ou à une hypotension temporaire liée à l'intervention par cathéter [Kahlert *et al.*, 2010]. Cependant, le fait que l'imagerie démontrait encore des lésions chez 20 % des patients à trois mois justifierait une attention particulière.

De tels résultats nous permettent de conclure que la majorité des implantations valvulaires aortiques par cathéter s'accompagnent de lésions neurologiques, dont seulement une minorité d'entre elles se manifestent cliniquement. Ces événements doivent être étudiés sur une plus longue période pour évaluer s'ils sont vraiment asymptomatiques ou s'ils engendrent des changements neurocognitifs plus subtils. En ce moment, des dispositifs de déviation d'embolies insérés par l'artère radiale sont à l'étude dans le but de prévenir les AVC [Nietlispach *et al.*, 2010]. Actuellement, ces dispositifs sont limités par leur incapacité de retenir plutôt que de dévier le matériel d'embolisation; leur utilisation pourrait par conséquent augmenter le risque d'embolie ailleurs (p. ex. : rénale, intestinale ou aux membres).

3.1.9 Comparaison des manifestations indésirables à 30 jours des 17 études et des revues

Dans les sections 3.1.7 et 3.1.8, nous faisons état des manifestations indésirables pouvant survenir à 30 jours et qui sont rapportées dans les 17 études avec des données de la survie à 1 an. Le tableau 9 compare des données des 17 études, de 3 rapports d'ETS [NICE, 2011; CADTH, 2010; McGregor *et al.*, 2009] et de 2 revues systématiques [Coeytaux *et al.*, 2010; Yan *et al.*, 2010].

Tableau 9 Comparaison des « patients TAVI » des 17 études et des revues

RÉSULTAT CLINIQUE À 30 JOURS (%)	PRÉSENT RAPPORT	NICE, 2011	YAN <i>ET AL.</i> , 2010	COEYTAUX <i>ET AL.</i> , 2010	CADTH, 2010	McGREGOR <i>ET AL.</i> , 2009
mortalité	5-18	5-25*	0-25	0-50	8-25† 9,5-25‡	8-10¶
AVC	0-6,7	0-8	0-10	NR	3-10†	2,3-2,5°
complications vasculaires/ site d'insertion principal du cathéter	2-16	0-17	8-17	1,9-13**	10-15†	7-13°
conversion vers une chirurgie à cœur ouvert	0-10	NR	0-8	NR	9,5 (1 étude)	NR
intervention <i>valve-in-valve</i> ou utilisation de valves multiples	1,0-8,3	2-3	2-12	2,6	NR	NR
implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque	0-34	0-36	0-36	NR	NR	7 (1 registre)
EuroScore logistique	15-44	NR	12-37	11-41	15-38‡	15-37¶
période de recherche de la littérature	2008-01-01 au 2011-01-12	début de la disponibilité des bases au 2010-11-11	2000-01-? à 2009-03-?	1990-01-01 au 2009-10-15	2004-01-? à 2009-12-?	2007 à 2009?
qualité de l'étude ¹	s. o.	INAHTA : très bonne	AMSTAR : bonne	AMSTAR : passable	s. o.	INAHTA : passable

* Résultats qui comprennent l'étude « PARTNER-B », deux registres, deux revues systématiques et une étude clinique comparative.

† Résultats qui comprennent un rapport d'ETS de 2008 [Van Brabandt et Neyt, 2008] qui a fait une revue de trois autres rapports d'ETS [HAS, 2008; NICE, 2008; Wild *et al.*, 2008].

‡ Résultats qui comprennent quatre études cliniques.

¶ Résultats qui comprennent 19 études cliniques.

° Résultats qui comprennent deux registres.

** Résultats fondés sur les deux plus importantes séries de cas publiées et repérées par les auteurs de la revue.

NR : (données) non rapportées; s. o. : sans objet (pour CADTH [2010] : la grille de l'INAHTA n'a pas été utilisée pour évaluer la qualité étant donné qu'il ne s'agissait pas d'une revue systématique et complète, mais d'un court rapport sur les meilleures données probantes qu'on pouvait trouver rapidement).

¹ Le résultat des grilles était de 79 % pour le rapport du NICE [2011], de 67 % pour la revue de Yan *et al.* [2010], de 56 % pour la revue de Coeytaux *et al.* [2010] et de 61 % pour le rapport du MUHC [McGregor *et al.*, 2009]. Nous avons classé les résultats liés à la qualité comme suit : de 50 à 64 % : passable; de 65 à 74 % : bonne; de 75 à 84 % : très bonne; ≥ 85 % : excellente.

La comparaison montre qu'il y a un chevauchement considérable entre les résultats à 30 jours rapportés dans les études sélectionnées (comportant un suivi à 1 an) et les résultats à 30 jours dans les rapports d'évaluation des technologies et les revues systématiques existants, qui utilisent des études ne comportant pas nécessairement un suivi aussi long. Une fois de plus, ce résumé souligne le caractère très variable de la fréquence des manifestations indésirables à 30 jours dans les données probantes actuelles.

3.2 État fonctionnel à 1 an

Seulement 8 des 17 études présentant des données de survie à 1 an ont également indiqué des résultats sur l'état fonctionnel (voir le tableau 10). Sept d'entre elles étaient des études cliniques (y compris *PARTNER-B*), l'autre étant un registre (*Italian CoreValve*). Chaque document a relevé une amélioration fonctionnelle selon la classification de la NYHA à 1 an. Dans 4 études, l'amélioration fonctionnelle était observée tôt après l'implantation par cathéter (c.-à-d. soit au moment du congé ou à 30 jours; données non présentées au tableau 10). Dans la seule étude qui comportait un suivi de deux ans ou plus, la probabilité des patients d'avoir une symptomatologie qui se retrouve dans la classe III ou IV de la NYHA à trois ans restait sensiblement la même qu'à 1 an ($p = 0,4$) [Gurvitch *et al.*, 2010].

Seul l'essai clinique randomisé a effectué l'épreuve de marche de six minutes [Leon *et al.*, 2010]. Selon les auteurs de cette étude, l'analyse appariée montre une amélioration significative à la suite de l'implantation valvulaire aortique percutanée ($p = 0,002$), mais aucun changement n'a été observé dans le groupe de comparaison du traitement médical (qui pouvait comprendre une VAB, $p = 0,67$).

3.3 Durabilité des bioprothèses à 1 an et plus

Aucune dégradation structurale de la valve n'a été consignée dans les huit études présentant des données de durabilité des bioprothèses à 1 an, dont deux registres (registre national belge et registre *Italian CoreValve*) [Bosmans *et al.*, 2011; Lefevre *et al.*, 2011; Tamburino *et al.*, 2011; Walther *et al.*, 2011; Gurvitch *et al.*, 2010; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Himbert *et al.*, 2009; Thielmann *et al.*, 2009]. Une étude a indiqué un cas de thrombose valvulaire au 257^e jour [Lefevre *et al.*, 2011].

L'étude ayant la plus longue période de suivi (médiane de 3,7 ans; minimum de 3 ans, maximum de 5 ans) n'a fait état d'aucun cas de dégradation structurale, de fracture de l'armature, de déformation de la prothèse ou de migration de la valve, pas plus que de thrombose valvulaire ou d'embolisation tardive [Gurvitch *et al.*, 2010]. Dans cette étude, les valves ont continué à bien fonctionner pendant le suivi : aucun patient n'a nécessité de valvuloplastie, de nouvelle implantation par cathéter ou de nouvelle chirurgie dans le but de traiter une sténose ou une régurgitation.

Tableau 10 État fonctionnel des « patients TAVI », à 1 an

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	DONNÉES	VALEUR DE P POUR LA COMPARAISON
Leon, 2010	74,8 % des patients ayant une symptomatologie de classe I ou II de la NYHA à 1 an, comparativement à 7,8 % des patients au départ	NR
Lefevre, 2011	82,9 % des patients ayant une symptomatologie de classe I ou II de la NYHA à 1 an, comparativement à 15,4 % des patients au départ	NR
Gurvitch, 2010	93 % des patients ayant une symptomatologie de classe I ou II de la NYHA à 1 an, comparativement à 4 % des patients au départ	NR
Himbert, 2009	90 % des patients ayant une symptomatologie de classe I ou II de la NYHA à 1 an, comparativement à 5 % des patients au départ	NR
Thielmann, 2009	90 % des patients ayant une symptomatologie de classe I ou II de la NYHA à 1 an, comparativement à 5 % des patients au départ	< 0,01
Walther, 2011	« Tous les patients ont constaté une amélioration de leur état fonctionnel jusqu'à 1 an de suivi »	NR
Grube, 2008	Classe NYHA : moyenne de $3,3 \pm 0,5$ avant l'intervention et de $1,7 \pm 0,7$ après l'intervention	< 0,001
Registre <i>Italian CoreValve</i> (publié par Tamburino <i>et al.</i> , 2011)	« Amélioration importante dans la classe de la NYHA observée à 1 an, la plupart des patients ayant une symptomatologie de classe I ou II, sans égard à la classe de leur état fonctionnel de départ »	NR

NR : (données) non rapportées.

3.4 Qualité de vie

Sept études cliniques ont mesuré la qualité de vie, à différents intervalles allant de 1 à 12 mois (2 études avec un suivi de 1 an). Le tableau D4, en annexe D, résume les résultats. La plupart des études (N = 5) ont comparé les mêmes sujets, avant et après l'implantation valvulaire aortique par cathéter. La présentation relative à la cohorte *PARTNER-B* de l'essai clinique randomisé par le Dr Cohen à la conférence AHA de 2010 a comparé les patients randomisés et orientés vers une implantation percutanée aux patients randomisés dirigés vers le traitement médical/VAB. Ussia et ses collaborateurs [2009] ont effectué des comparaisons entre les patients ayant reçu une implantation percutanée et la population italienne âgée de plus de 75 ans.

Au total, cinq mesures de la qualité de vie ont été utilisées dans les études retenues : le *Short Form 12* (SF-12), le *Medical Outcome Study Short Form 36* (SF-36), le *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), l'*EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D) et le *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Deux études ont utilisé les mesures multiples [Lefevre *et al.*, 2011; Cohen, 2010]. Les données liées à la qualité de vie sont établies relativement aux deux bioprothèses et aux deux approches (par voie transapicale et par voie transfémorale). Encore une fois, les risques chirurgicaux de base varient entre les études. Le nombre de patients évalués (initialement et pendant le suivi, lorsque cette donnée est précisée) a fluctué entre 30 et 80. Il est très probable que les données relatives à l'essai « *PARTNER-B* » excèdent de tels chiffres, mais le nombre précis de patients ayant eu une implantation valvulaire aortique percutanée évalués lors du suivi n'a pas été mentionné (la présentation orale indiquait qu'il y avait 215 patients évalués lors du suivi, au total, y compris ceux qui ont fait l'objet d'une randomisation et d'une orientation vers l'implantation valvulaire aortique percutanée ou le traitement médical).

Les sept études ont toutes signalé une amélioration de la qualité de vie suivant l'implantation par cathéter¹⁹. Des changements statistiquement significatifs avant-après chez les mêmes patients ont été rapportés dans six études (la présentation de l'essai *PARTNER-B* n'a pas fourni de résultats relatifs à des tests statistiques). Les quatre études ayant utilisé la SF-36 SCP (sommaire de la composante physique) ou sa version sommaire, le SF-12 SCP, ont démontré qu'il y avait une amélioration statistiquement significative de ces scores [Bekeredjian *et al.*, 2010; Krane *et al.*, 2010; Ussia *et al.*, 2009; Svensson *et al.*, 2008]. La moitié de ces quatre études a également fait état d'améliorations significatives du sous-ensemble SCM (sommaire de la composante mentale), du SF-36 ou du SF-12 [Bekeredjian *et al.*, 2010; Ussia *et al.*, 2009]. Dans les deux études où les changements mineurs ont été notés, les scores de base (avant l'intervention) du SCM étaient plus élevés (de dix points), suggérant un « *effet plafond* ».

Ussia et ses collaborateurs ont rapporté des scores au SF-12 lors du suivi à 5 mois similaires à ceux de la population générale du même âge. Les deux études publiées qui présentent des données quant au MLHFQ et au KCCQ ont indiqué une amélioration significative de la qualité de vie à la suite d'une implantation par cathéter [Lefevre *et al.*, 2011; Gotzmann *et al.*, 2010]. La seule étude repérée qui présentait des données quant à l'EQ-5D a rapporté une amélioration de l'état fonctionnel qui n'a cependant pas atteint le seuil de significativité statistique [Lefevre *et al.*, 2011].

En ce qui a trait à l'essai clinique randomisé *PARTNER-B*, les patients ayant eu une implantation percutanée ainsi que ceux ayant reçu un traitement médical/VAB ont obtenu une amélioration de scores au KCCQ. Toutefois, les scores du KCCQ lors du suivi étaient plus élevés de façon statistiquement significative chez les patients qui ont eu une implantation percutanée [Cohen, 2010]. Il en était de même pour ce qui est de toutes les sous-échelles du KCCQ, les SF-12 SCP et SCM (sauf à 30 jours) et l'EQ-5D. L'écart relatif aux scores globaux du KCCQ à 6 et à 12 mois entre les patients ayant eu une implantation percutanée et les patients ayant eu un traitement médical/VAB était supérieur à 20 points, soit l'équivalent d'une amélioration de deux niveaux de la classification de la *New York Heart Association* (NYHA). À la fin de sa présentation, le Dr Cohen a déclaré : « lorsque la qualité de vie était prise en considération avec la survie [c.-à-d., une survie de 20 % plus élevée à 1 an chez les patients ayant eu une implantation percutanée comparativement aux patients ayant eu un traitement médical/VAB], le nombre

19 Plus le résultat aux questionnaires SF-12, SF-36, KCCQ et EQ-5D est élevé, plus la qualité de vie est bonne. Quant au résultat au questionnaire MLHFQ, plus il est faible, moins le patient a de difficultés (et plus sa qualité de vie est bonne).

nécessaire de patients à traiter pour obtenir un excellent résultat (c.-à-d. une survie à 1 an accompagnée d'une amélioration d'au moins 20 points au KCCQ) était approximativement de 3 ».

En résumé, l'incidence de l'intervention valvulaire aortique par cathéter sur la qualité de vie est prometteuse, d'après les sept études cliniques repérées, y compris l'essai clinique randomisé (cohorte *PARTNER-B*).

3.5 Qualité des études

Afin de documenter la force des données probantes concernant l'efficacité et l'innocuité de l'implantation valvulaire aortique par cathéter, nous avons examiné la qualité des études cliniques et des analyses de registres présentés dans ce chapitre en utilisant comme guide général des grilles établies d'évaluation de la qualité (de *NICE*).

3.5.1 Études non randomisées

Pour ce qui est des études cliniques non randomisées et des registres, les principales constatations liées à la qualité sont énumérées ci-dessous.

Forces :

- On a défini de façon précise la mortalité, la qualité de vie, l'état fonctionnel (classification de la NYHA) et la durabilité de la bioprothèse et on a employé des méthodes raisonnablement valides et fiables pour mesurer ces résultats.
- Dans 15 études non randomisées sur la survie, sur les 16 qui ont été retenues (incluant les séries de cas), on a ajusté les résultats pour tenir compte de la durée variable de la période de suivi (à l'exception de Grube et ses collaborateurs [2008]).
- Une étude rétrospective comparative a tenté d'équilibrer les facteurs de confusion en appariant les patients [Zierer *et al.*, 2009].
- Les registres présentaient des échantillons de moyenne ou de grande taille (N = 328, 663, 872 et 1 038), ce qui est préférable pour la détection des manifestations indésirables relativement peu fréquentes.
- La définition du risque élevé (*high risk*) et d'inopérabilité (c.-à-d. de non-admissibilité à une chirurgie à cœur ouvert) variait d'une étude à l'autre, mais était raisonnablement uniforme.
- La description de l'implantation par cathéter était raisonnablement uniforme et détaillée dans l'ensemble des études.
- Dans trois études sur la survie à 1 an, on a fait appel à un comité indépendant d'évaluation des événements cliniques (*clinical events adjudication committee*) [Lefevre *et al.*, 2011; Walther *et al.*, 2011; Grube *et al.*, 2008] (toutefois, il est peu probable qu'un tel comité ait travaillé à l'aveugle dans les séries de cas — Walther et Grube — en ce qui concerne le type d'intervention subie par les patients).

Faiblesses :

- Dans plusieurs études, on n'a pas présenté de façon détaillée les critères de sélection des patients qui ont été utilisés [Bosmans *et al.*, 2011; Tamburino *et al.*, 2011; Gurvitch *et al.*, 2010; Krane *et al.*, 2010; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Sinning *et al.*, 2010; Kapadia *et al.*, 2009].
- Quatre études non randomisées sur les 16 retenues (25 %) qui présentaient des résultats de survie à 1 an rapportaient les données comparatives, mais les raisons de répartition des patients dans les divers groupes de traitement peuvent avoir influé sur les résultats.
- Douze études sur la survie, sur les 16 retenues (75 %) et 5 études sur la qualité de vie sur les 7 retenues (71 %) étaient des séries de cas.

- On n’a pas clairement décrit le type de soins, ni leur intensité (p. ex., la fréquence des visites de suivi), donnés aux groupes comparés (mis à part les interventions à l’étude), sauf dans une étude comparative [Zierer *et al.*, 2009].
- Dans sept séries de cas, on ne précisait pas clairement si certains sous-groupes de patients ayant subi une implantation par cathéter recevaient également différents traitements médicamenteux (sauf dans cinq études [Lefevre *et al.*, 2011; Tamburino *et al.*, 2011; Gurvitch *et al.*, 2010; Rodés-Cabau *et al.*, 2010; Grube *et al.*, 2008]).
- Les caractéristiques du succès de l’intervention variaient beaucoup d’une étude à l’autre, et l’information sur la définition de l’AVC employée était limitée. Quant à la définition des complications vasculaires, nous avons également noté une grande variabilité.
- La variabilité des caractéristiques des « patients TAVI » en début d’étude était trop grande pour évaluer adéquatement l’uniformité des résultats dans l’ensemble des études non randomisées.
- Huit des 21 études non randomisées qui ont été rapportées au chapitre 3 (y compris les études sur la qualité de vie) avaient une taille d’échantillon, dans les groupes de l’étude, inférieure à 50 patients [Gotzmann *et al.*, 2010; Rajani *et al.*, 2010; Kapadia *et al.*, 2009; Thielmann *et al.*, 2009; Ussia *et al.*, 2009; Zierer *et al.*, 2009; Otten *et al.*, 2008; Svensson *et al.*, 2008].
- On n’a pas pu évaluer de façon standardisée la qualité de la méthodologie employée dans deux des quatre études de registre (*UK TAVI*, *SOURCE*) étant donné que les renseignements auxquels on avait accès provenaient de présentations orales données lors de conférences scientifiques.

3.5.2 Essai clinique randomisé

Pour ce qui est de la qualité du seul essai clinique randomisé (*PARTNER-B*), il était évidemment impossible de mener un essai à double insu où l’on aurait caché aux patients et aux fournisseurs de soins de santé le traitement administré. Le type de soins donnés aux patients des deux groupes de traitement (mis à part les interventions à l’étude) et l’intensité de ces soins (p. ex., la fréquence des visites de suivi) n’ont pas été décrits. On peut présumer que le comité indépendant d’évaluation des manifestations cliniques auquel on a fait appel dans le cadre de cet essai clinique a travaillé à l’insu pour ce qui est de l’intervention subie par les patients, mais cela n’est pas établi de façon explicite dans la publication. Nous ne pouvons donc pas éliminer complètement la possibilité de différences systématiques entre les groupes comparés pour ce qui est des soins donnés (« biais de performance »), mis à part les interventions à l’étude, ni la possibilité d’un « biais de détection » (ou « biais de l’information »).

De plus, malgré la répartition aléatoire, il y avait quelques déséquilibres entre les groupes comparés en début d’essai clinique qui auraient pu influencer les résultats. Les chercheurs ont signalé que les différences entre les résultats des groupes comparés étaient toujours présentes après qu’ils aient fait des ajustements pour tenir compte de ces déséquilibres [Leon, 2011]. Toutefois, ils n’ont pas fourni de plus amples renseignements sur les ajustements statistiques dans leur publication. Le nombre total de patients dans cet essai clinique randomisé était également assez limité (c.-à-d. 179 patients dans chaque groupe de traitement).

Quant à la généralisabilité des résultats de l’essai clinique randomisé, il ne faut pas oublier que les patients qui devaient subir un traitement en raison d’une sténose d’une artère coronaire et ceux qui souffraient d’une maladie artérielle périphérique grave étaient exclus de l’essai *PARTNER-B*. Toutefois, plus des deux tiers des patients dans chaque groupe de traitement présentaient une coronaropathie; plus de 25 % souffraient d’une maladie artérielle périphérique qui n’était pas jugée grave et 27 % dans les deux groupes avaient des antécédents de maladie cérébrovasculaire. Sur les 3 105 patients présentant une sténose aortique qui ont été évalués en vue d’une inclusion possible dans les deux cohortes *PARTNER*, environ 12 % seulement ont été répartis de façon aléatoire dans un groupe de traitement de l’essai *PARTNER-B*. Les raisons de l’exclusion de la vaste majorité des patients pouvant être admissibles à l’essai clinique randomisé n’ont pas été notées. Enfin, comme on l’a déjà mentionné, plus

de 80 % des patients dans le groupe médical de la cohorte *PARTNER-B* ont subi une VAB pendant l'essai (et plus de 25 % de ceux-ci ont subi une seconde VAB), ce qui limite la généralisabilité des résultats de ce groupe de comparaison dans le milieu clinique québécois où le recours à la VAB est rare.

3.6 Niveau de preuve et sommaire des résultats

Vu l'évaluation de la qualité des études ci-dessus, le niveau des données probantes concernant l'efficacité et la sécurité de l'implantation valvulaire aortique par cathéter est jugé modéré selon le système du Groupe de travail *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* [Guyatt *et al.*, 2008] étant donné qu'il est fondé sur un seul essai clinique randomisé relativement petit présentant quelques limites. Les études non randomisées (d'observation) fournissent des données probantes qui viennent appuyer les résultats de l'essai, mais ce type d'étude est considéré de niveau moindre.

L'efficacité, prévue à 1 an, de l'implantation valvulaire aortique par cathéter pour ce qui est de la survie, de la qualité de vie et de l'état fonctionnel, est prometteuse, mais le risque d'AVC demeure incertain puisque les taux d'incidence sont très variables. Le taux de 7,8 % d'AVC grave à 1 an dans *PARTNER-B* est préoccupant. Il est aussi nécessaire d'avoir plus de données portant sur la durabilité des bioprothèses à long terme puisque la plus longue période de suivi notée dans la littérature publiée est actuellement de 3 ans et provient d'une seule étude. Plus de données sur le risque d'embolisation à long terme sont également requises, car ce risque peut être un indicateur des effets liés au non-retrait d'une valve aortique très calcifiée. Le taux de réadmissions attribuables à une détérioration de l'état clinique liée à l'intervention ou à la valve n'est pas concluant, ayant été rapporté dans une seule étude. Il pourrait être élevé, car il touchait plus d'un cas sur cinq chez les patients ayant eu une implantation percutanée dans *PARTNER-B*. Dans bon nombre des manifestations indésirables cliniques, y compris les décès, les AVC et les troubles de l'état fonctionnel, il sera ardu de distinguer, au sein d'études menées à plus long terme, le déclin « normal » de ces patients (qui sont déjà âgés et aux prises avec des facteurs de comorbidité) et les résultats directement liés à la réussite ou à l'échec de l'intervention d'implantation et de la valve.

Compte tenu de ces considérations complexes, l'évaluation de l'implantation valvulaire aortique par cathéter devrait comprendre plusieurs sources de données, y compris les registres « du monde réel », afin d'évaluer son efficacité de façon approfondie.

4 ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉTHIQUES ET PERSPECTIVES DU PATIENT

4.1 Considérations générales

Afin de pouvoir résumer l'information pertinente liée aux enjeux en matière d'organisation et d'admissibilité des patients relativement à l'implantation valvulaire aortique par cathéter, nous avons passé en revue les plus récents documents de consensus d'experts d'Amérique du Nord et d'Europe relevés au cours de notre recherche documentaire [Rosengart *et al.*, 2008; Vahnanian *et al.*, 2008]. Nous avons également obtenu des renseignements pertinents des rapports d'ETS publiés de 2008 à 2010. En juin 2011, l'*American College of Cardiology Foundation* et la *Society of Thoracic Surgeons* ont publié un document consensuel rédigé par des experts dans lequel on aborde de nombreuses questions organisationnelles [Holmes et Mack, 2011].

Le tableau D5 de l'annexe D résume les enjeux pertinents abordés dans les documents de consensus d'experts publiés en 2008. Ces documents font l'unanimité en ce qui a trait aux thèmes généraux énumérés ci-dessous.

- Restriction de l'admissibilité aux patients jugés inopérables ou ayant un risque élevé;
- Limitation à un petit nombre de centres spécialisés où l'on effectue un grand volume d'interventions;
- Nécessité d'une collaboration étroite entre les cardiologues interventionnels et les chirurgiens cardiaques;
- Importance d'une surveillance de la qualité et d'un suivi des résultats des patients à l'aide de registres cliniques;
- Nécessité d'une standardisation des diverses définitions des variables et des méthodes de déclaration.

Le tableau D6 de l'annexe D présente les renseignements liés à l'admissibilité des patients, aux aspects organisationnels de la sélection des patients, aux caractéristiques de l'équipe médicale et des centres où l'on pratique l'intervention et au volume recommandé de patients (s'il y a lieu). Ces renseignements sont tirés de deux rapports d'ETS provenant du Royaume-Uni et de la France que nous avons relevés au cours de notre recherche et qui traitent de ces questions [NICE, 2011; HAS, 2008]. Les thèmes présentés ci-dessus sont abordés dans ces documents. Dans les deux rapports, on conclut qu'une équipe multidisciplinaire doit être responsable de la sélection des patients; de plus, dans le rapport de la HAS, on précise qu'il faut employer des critères d'admissibilité prédéfinis.

Dans le rapport de la HAS, on fournit également des renseignements détaillés sur les exigences en matière de personnel médical selon l'approche utilisée pour l'implantation par cathéter. On recommande que des cardiologues interventionnels et des chirurgiens cardiaques soient présents pendant les interventions par cathéter, peu importe l'approche employée (c.-à-d. transfémorale ou transapicale). Toutefois, dans une réévaluation publiée par la HAS pendant la période de finalisation du présent rapport, on précise que « deux opérateurs qualifiés » doivent être présents pour les deux approches (au moins un cardiologue interventionnel pour l'approche transfémorale et au moins un chirurgien cardiovasculaire et thoracique pour l'approche transapicale) et qu'un chirurgien et un cardiologue interventionnel doivent être « disponibles » pour l'approche transfémorale et l'approche transapicale, respectivement [HAS, 2011]²⁰. Il est important de noter que le rôle du chirurgien cardiaque en particulier peut varier considérablement dans le cadre des deux approches, « allant d'opérateur principal à personne ressource technique de secours » [Ruel *et al.*, 2010].

²⁰ Ce rapport ne fait pas partie de notre revue systématique de la littérature, mais nous l'avons ajouté ici comme mise à jour.

Dans le rapport de la HAS, on mentionne également que le milieu physique optimal pour l'implantation valvulaire aortique par cathéter consiste en une salle opératoire hybride²¹. Toutefois, selon une récente évaluation technologique de salles opératoires hybrides menée par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) [CHUM, 2010], on a déterminé qu'« il n'y a [...] pas de données probantes de bonne qualité permettant d'affirmer que [les] approches hybrides sont supérieures aux approches traditionnelles » (p. vii). Parallèlement, « un argument en faveur de salles opératoires hybrides plutôt que des salles hémodynamiques rehaussées est la possibilité de conversion d'une intervention hybride en chirurgie ouverte ». Les experts locaux consultés ont indiqué qu'« une salle opératoire hybride au CHUM comblerait les besoins combinés de la cardiologie, de la chirurgie cardiaque et de la chirurgie vasculaire ». (Une telle salle pourrait servir non seulement aux interventions valvulaires aortiques par cathéter, mais aussi à l'angiographie coronarienne percutanée après une intervention chirurgicale pour confirmer ou non la réussite d'un pontage ou d'une anastomose avec la possibilité immédiate de ré-intervention chirurgicale en cas d'insuccès.)

Dans l'évaluation du CHUM, on affirme également que « le nombre de patients pouvant bénéficier d'une approche hybride risque de diminuer davantage avec le développement des approches chirurgicales minimalement invasives ». Par conséquent, les auteurs ont conclu que « le potentiel offert par les salles hybrides doit être examiné à la lumière des développements dans le domaine de la chirurgie cardiaque minimalement invasive et des traitements percutanés, car ces deux approches sont à la fois concurrentielles et complémentaires ». Une revue systématique de la littérature portant sur les salles opératoires hybrides dépasse la portée du présent rapport.

Le document consensuel rédigé par des experts de l'*American College of Cardiology Foundation* et de la *Society of Thoracic Surgeons* met en évidence les mêmes thèmes organisationnels présentés ci-dessus et fournit des renseignements additionnels [Holmes et Mack, 2011]. Dans ce document, on précise que les composantes ci-dessous sont nécessaires aux programmes d'implantation valvulaire aortique par cathéter.

- Des centres spécialisés en soins cardiaques où l'on trouve des équipes multidisciplinaires expérimentées constituées de médecins et de personnel paramédical et où l'on effectue un grand volume d'interventions valvulaires.
- Une équipe professionnelle de soins cardiaques (*heart team*) qui comprend des cardiologues traitants, des chirurgiens cardiaques, des cardiologues interventionnels, des spécialistes en échocardiographie et en imagerie médicale, des spécialistes en insuffisance cardiaque et des anesthésistes cardiaques, ainsi que des infirmières praticiennes, des adjoints médicaux, des coordonnateurs de recherche, des administrateurs, des spécialistes en diététique et en réadaptation et des travailleurs sociaux.
- Le cardiologue traitant joue un rôle clé dans le suivi du patient après l'intervention.
- L'évaluation de l'admissibilité des patients par une équipe de cardiologues et de chirurgiens qui se rencontrent régulièrement et qui effectuent ensemble l'intervention et le suivi postopératoire.
- Des installations adéquates munies d'équipement d'imagerie avancée.
 - La salle où l'intervention sera pratiquée doit être assez grande pour recevoir l'équipement d'anesthésie, les appareils d'échocardiographie, les consoles liées aux ballons de contrepulsion intra-aortique et les appareils de circulation extracorporelle. Un laboratoire de cathétérisme cardiaque classique de 600 pieds carrés risque d'être insuffisant. Il devra être modifié et adapté aux normes liées aux conditions de stérilité chirurgicale (liées à la circulation d'air, par exemple). Les salles d'opération « hybrides » sont généralement plus grandes (de 800 à 900 pieds carrés) et présentent des modalités d'imagerie supplémentaires.

21 Une salle opératoire hybride peut être définie comme une salle d'opération comprenant une ou plusieurs modalités d'imagerie [CHUM, 2010]. Une salle d'hémodynamie comprend des équipements d'imagerie et d'autres appareils employés tout particulièrement aux fins d'examen diagnostiques et d'interventions cardiaques utilisant une approche percutanée.

- L'emplacement optimal de la salle d'opération, qu'elle soit localisée dans un milieu chirurgical ou de cathétérisme, n'a pas encore été établi, mais les deux spécialités doivent avoir accès à cette salle de façon égale.
- Afin de maximiser l'expertise, la formation de l'équipe et l'élaboration de protocoles cliniques, les soins donnés aux patients dès la fin de l'intervention doivent être centralisés en un seul endroit, au sein du service clinique d'un centre de soins de santé donné.
- Afin d'assurer une formation continue appropriée du personnel, les associations de professionnels concernées doivent amorcer la conception d'un plan de formation et l'établissement de critères minimaux en matière de performance.
 - Plusieurs questions ne sont pas encore résolues, par exemple la formation des professionnels par l'industrie quant à l'utilisation d'appareils ou d'instruments particuliers, les coûts et le financement, les possibilités de formation pour les cliniciens qui pratiquent déjà, la durée requise de la formation, la notion de formation en équipe et l'accès à des stages de *fellowship* cliniques à l'extérieur des centres participants aux essais cliniques.
- Le développement des bases de données cliniques et des registres de valvulopathies cardiaques ainsi que l'enregistrement de données permettront d'établir des liens entre les données cliniques et administratives, d'évaluer les habitudes de pratique et les résultats à long terme pour les patients, ainsi que de comparer l'efficacité et l'efficience des différentes pratiques.
 - Le modèle proposé est celui de l'Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support des États-Unis (registre INTERMACS).
 - On préconise l'emploi des mêmes formulaires de données, définitions de variables et processus de déclaration recommandés dans tous les centres et pays, ainsi qu'un engagement et une intégration accrus de divers organismes internationaux.
- Des protocoles standardisés précis relatifs aux stratégies de prise en charge, à la performance de l'exécution de l'intervention, à la résolution de problèmes et à la prise en charge des complications.
 - On souligne des protocoles de soins précis liés à l'évaluation et à la sélection avant l'intervention. Ces protocoles devraient être implantés et mis en pratique par l'ensemble de l'équipe multidisciplinaire de soins cardiaques et faire partie intégrante du cheminement clinique des patients.
 - Les protocoles doivent comprendre des consultations obligatoires avec l'équipe de soins cardiaques afin que l'on puisse déterminer les stratégies optimales et décider si d'autres procédures complémentaires sont nécessaires.
- La connaissance et l'évaluation de la littérature scientifique concernant la sélection des patients, l'exécution de l'intervention et la prise en charge des complications.

4.2 Considérations liées à la sélection des patients

La sélection des patients aux fins de l'implantation valvulaire aortique par cathéter représente un important défi. Le processus peut être résumé comme une tentative de choisir des patients qui sont trop malades pour subir une chirurgie traditionnelle de remplacement valvulaire, mais dont l'état de santé est suffisamment bon pour qu'ils puissent tirer des bienfaits cliniques d'une intervention d'implantation valvulaire aortique par cathéter.

4.2.1 Évaluation de l'admissibilité des patients

Selon le rapport du RQCT [De Larochelière *et al.*, 2010], les étapes d'évaluation pour déterminer l'admissibilité des patients à l'implantation par cathéter sont les suivantes :

1. Confirmation par échocardiographie de la présence d'une sténose aortique grave et symptomatique.
2. Évaluation de l'importance des symptômes et de la qualité de vie du patient, et confirmation que les symptômes cardiovasculaires graves sont attribués à la sténose aortique. (*Nous insistons sur le passage souligné*).
3. Analyse du risque d'un remplacement aortique chirurgical et évaluation de l'espérance de vie, selon une approche individualisée menée par une équipe multidisciplinaire compétente. L'évaluation du risque chirurgical est fondée sur la considération de facteurs cardiaques et extracardiaques. Le jugement clinique demeure la base décisionnelle la plus importante pour établir si un patient présente un risque élevé, et qui est de plus documenté par une mesure quantitative, comme celle estimée par les échelles prédictives de risque chirurgical. Des échelles d'évaluation fonctionnelle et gériatrique et du pronostic vital peuvent être utiles à la prise de décision. De façon générale, l'implantation par cathéter ne devrait pas être envisagée chez un patient dont l'espérance de vie est autrement inférieure à 1 an.
4. Évaluation de la faisabilité et exclusion des contre-indications pour procéder à une implantation percutanée par voie transfémorale. La présence et l'étendue de la maladie coronarienne sont des facteurs à considérer dans la décision et peuvent moduler le choix de l'approche. Les aspects anatomiques doivent être évalués préalablement à la réalisation de la technique, soit par échocardiographie ou par coro-tomodensitométrie. L'évaluation de l'arbre vasculaire aorto-ilio-fémoral est un facteur clé dans la décision de procéder ou non à l'implantation par cathéter transfémoral.

4.2.2 Caractéristiques de base des patients

4.2.2.1 Facteurs de prédiction de la mortalité

Dans cette section, nous examinons les facteurs de prédiction de la mortalité chez les patients qui subissent une implantation valvulaire aortique par cathéter. Cette recherche est utile, car elle aide à cerner les patients qui sont susceptibles de tirer profit de l'intervention. Au cours de notre recherche documentaire, nous avons retenu 11 études comportant une analyse des caractéristiques de base des patients comme facteurs prédictifs de mortalité. Les résultats sont résumés dans le texte ci-dessous tandis que des données détaillées sont présentées dans un tableau, à l'annexe H.

Parmi **les caractéristiques de base des patients en préopératoire** qui augmentaient de façon statistiquement significative la mortalité intra-hospitalière ou à 30 jours, notons l'antécédent d'une valvuloplastie aortique par ballonnet (VAB), le diabète sucré, un score faible à l'échelle de Karnofsky (mauvais état fonctionnel) et une concentration élevée du peptide natriurétique B (bien que ce dernier ne soit que rarement mesuré en milieu clinique). Dans une étude, la présence d'une coronaropathie était significativement associée à un mauvais résultat à 30 jours lorsque l'affection était caractérisée par des antécédents d'intervention coronarienne percutanée ou de pontage aorto-coronarien [Dewey *et al.*, 2010]. Toutefois, cette association n'a pas été relevée dans une autre étude où l'on employait une définition plus complète qui comprenait les lésions coronariennes visibles à l'angiographie [Masson *et al.*, 2010]. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG) des patients en début d'étude n'a pas été associée à la mortalité à 30 jours dans l'étude qu'ont menée Ewe et ses collaborateurs [2010]. Toutefois, les patients dont la FÉVG était inférieure à 50 % ont vu plus que doubler leur risque de complications cardiovasculaires majeures, tous types confondus. Par comparaison, d'après les données du grand registre *Italian CoreValve*, les patients dont la FÉVG était inférieure à 40 % ont vu tripler leur taux de mortalité à 30 jours [Tamburino *et al.*, 2011].

Parmi **les caractéristiques de base des patients en préopératoire**, nous observons une augmentation significative de la mortalité à 1 an en présence de : maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), coronaropathie, insuffisance rénale, maladie hépatique, insuffisance cardiaque de classe IV selon la *New York Heart Association* (NYHA), tabagisme et d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'œdème pulmonaire aigu, de valvuloplastie mitrale et de coagulopathie. On a observé une association entre l'insuffisance rénale chronique et un risque accru de mortalité à deux ans. Il se peut donc que les patients qui présentent des comorbidités importantes obtiennent de moins bons résultats à plus long terme en raison de ces comorbidités et non d'un échec de l'intervention.

Parmi **les caractéristiques de base des patients en préopératoire** qui augmentaient de façon significative la mortalité intra-hospitalière ou à 30 jours et à 1 an, notons : la régurgitation mitrale grave, une concentration élevée de créatinine sérique, l'EuroScore logistique, le score STS et l'hypertension pulmonaire. Ces facteurs semblent donc influencer sur la réussite de l'intervention, mais représentent également le fardeau des comorbidités chez les patients.

Fait intéressant, d'après des données tirées du registre *SOURCE*, le résultat EuroScore logistique pourrait aider à prédire la mortalité à 1 an seulement chez les patients qui subissent une implantation par cathéter par voie transapicale, approche qui ressemble plus à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (une des interventions pour lesquelles l'EuroScore a été créé) que l'approche transfémorale [Wendler, 2010].

En résumé, plusieurs des facteurs de risque présents avant l'intervention et énumérés ci-dessus sont également considérés comme des facteurs de risque de mortalité après une chirurgie, selon un résumé des algorithmes EuroScore logistique et STS fourni par Dewey et ses collaborateurs [2008] (voir l'annexe I). Parmi les facteurs de risque similaires, notons : la maladie pulmonaire chronique, l'hypertension pulmonaire ou la pression systolique moyenne de l'artère pulmonaire, la chirurgie cardiaque antérieure ou le nombre d'interventions chirurgicales antérieures et la créatinine sérique (facteurs dont tiennent compte les deux algorithmes), le diabète, un pontage aorto-coronarien (PAC) antérieur, l'insuffisance rénale, les antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), la classification NYHA et la valvuloplastie mitrale antérieure (seulement dans l'algorithme STS), de même que la dysfonction ventriculaire gauche (seulement dans l'algorithme EuroScore logistique). Les algorithmes d'évaluation du risque chirurgical n'ont pas tenu compte des autres facteurs de risque comme la valvuloplastie aortique par ballonnet (VAB) antérieure, un faible score à l'échelle de Karnofsky, la maladie hépatique, le tabagisme, la coagulopathie et la régurgitation mitrale grave.

4.2.2.2 Fragilité générale (*frailty*)

La fragilité générale (ou l'état frêle d'une personne) est « un syndrome clinique reconnu associé à une perte de réserves (énergie, capacité physique, mobilité, cognition, santé) qui entraîne une vulnérabilité accrue aux facteurs stressants [...] et un risque d'être exposé à des situations graves telles que la faible observance thérapeutique, les chutes, l'incapacité, l'hospitalisation et le décès » [Pulignano *et al.*, 2010] (p. 739). Par conséquent, la fragilité générale n'est pas simplement déterminée en fonction de l'âge ou de comorbidités courantes. Les patients peuvent être jugés non admissibles à une chirurgie de remplacement valvulaire aortique et recommandés comme candidats à l'implantation par cathéter en raison de leur fragilité générale [Rodés-Cabau *et al.*, 2010]. Un important problème lié à cette variable est l'absence de critères diagnostiques reconnus universellement. Par exemple, dans l'étude *PARTNER-B*, la fragilité a été déterminée « par les chirurgiens en fonction de critères préétablis » [Leon *et al.*, 2010]. Mis à part l'étude *PARTNER-B*, la fragilité générale n'a été notée que dans 3 études sur les 17 qui faisaient état de la mortalité 1 an après l'implantation valvulaire aortique par cathéter et qui ont été abordées au chapitre 3 de ce rapport.

Un autre problème lié à la fragilité générale est l'absence de tests diagnostiques simples. Pour cette raison, la fragilité générale est souvent évaluée subjectivement. Rodés-Cabau et ses collègues [2010] ont signalé qu'« aucun test n'a été effectué de façon systématique pour évaluer la fragilité

générale » (p. 1 081). Dans un article clé sur le syndrome repéré dans la littérature, la fragilité générale a été définie comme la présence d'au moins trois des critères suivants : 1) perte de poids non intentionnelle d'au moins 10 lb signalée par le patient ou perte mesurée d'au moins 5 % du poids corporel au cours de la dernière année; 2) épuisement signalé par le patient en fonction de deux questions de l'échelle de dépression du *Center for Epidemiologic Studies (CES-D)*; 3) nombre de kilocalories dépensées par semaine en-deçà d'une valeur donnée (stratification par sexe); 4) temps requis pour parcourir 15 pieds à la marche au-delà d'une valeur donnée (stratification par sexe et par taille); 5) force de préhension en-deçà d'une valeur donnée (stratification par sexe et par indice de masse corporelle [IMC]) [Fried *et al.*, 2001]. Des algorithmes moins exhaustifs relatifs à l'évaluation de la fragilité générale et à la prédiction de la mortalité chez les personnes âgées ont également été décrits [Pulignano *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2006].

On ne dispose pas d'une quantité suffisante de données probantes pour établir de façon certaine la valeur pronostique de la fragilité générale chez les patients qui subissent une implantation valvulaire aortique par cathéter. Dans le cadre de l'étude menée par Rodés-Cabau et ses collègues [2010], les patients ayant une fragilité générale ont présenté un taux de survie à 30 jours, à 1 an et à 2 ans similaire à celui des patients qui n'en étaient pas atteints; toutefois, on a noté plus de cas d'insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémodialyse pendant la période suivant l'intervention chez les patients frêles.

En résumé, il faut attendre les résultats de recherches plus poussées sur les tests diagnostiques et les critères opérationnels liés à la fragilité générale ainsi que sur sa valeur pronostique chez les patients qui subissent une implantation valvulaire aortique par cathéter.

4.2.2.3 Scores de risque chirurgical

La question des scores de risque de mortalité chirurgicale est importante dans le cadre du présent avis étant donné que ces modèles de risque sont utilisés pour déterminer quels sont les patients qui présentent un risque élevé ou très élevé de mortalité lié à une chirurgie de remplacement valvulaire aortique et qui peuvent être recommandés comme candidats à l'intervention par cathéter [Wendt *et al.*, 2009]. Une lacune générale de tous les algorithmes d'évaluation du risque chirurgical est l'omission de plusieurs facteurs de risque connus qui influent sur la sélection des patients et la mortalité, comme une aorte de porcelaine et une fragilité générale [Piazza *et al.*, 2010c]. Comme l'indiquent Ranucci et ses collègues, si l'on adopte les seuils recommandés pour la sélection des patients qui subiront une intervention par cathéter (p. ex. : résultat EuroScore logistique > 20 % et score STS > 10 %), on présume qu'au-delà de ces seuils, le taux de mortalité observé à la suite d'une chirurgie sera supérieur à celui constaté suivant une intervention par cathéter (dans le cas de l'intervention par cathéter, le taux de mortalité intrahospitalière est évalué à environ 12 à 15 %, et le taux de mortalité à 1 an, à environ 20 à 30 %) [Ranucci *et al.*, 2010].

Le système de score STS s'est montré passablement plus discriminant et calibré quant à la prédiction de la mortalité précoce chez les patients qui subissent une implantation valvulaire aortique par cathéter que le système EuroScore logistique [Takagi et Umemoto, 2011; Piazza *et al.*, 2010c]. On n'a signalé qu'un rapport modérément linéaire entre les algorithmes STS et EuroScore logistique ($r = 0,58$) [Piazza *et al.*, 2010c]. Par conséquent, l'utilisation des deux systèmes dans la sélection des patients aux fins de l'intervention par cathéter (p. ex. : score STS > 10 % ou résultat EuroScore logistique > 20 %) peut se solder par le recrutement de deux populations de patients différentes [Piazza *et al.*, 2010c; Dewey *et al.*, 2008].

Dans la littérature consultée concernant la chirurgie cardiaque en rapport avec les systèmes de scores, on a relevé des conclusions similaires à celles traitant de l'implantation par cathéter. Tout d'abord, on a constaté que le résultat EuroScore logistique, comparativement au score STS, est précis, mais mal calibré étant donné qu'il surestime la mortalité intrahospitalière par un facteur d'environ trois chez les patients ayant subi une chirurgie de remplacement valvulaire aortique [Di Giammarco *et al.*, 2010; Ranucci *et al.*, 2010; Schenk *et al.*, 2010; Wendt *et al.*, 2009; Dewey *et al.*, 2008]. Par conséquent, on a

proposé un seuil de 26 et plus (plutôt que le seuil de 20 actuellement recommandé) pour refuser une chirurgie de remplacement valvulaire aortique à un patient donné [Ranucci *et al.*, 2010]. Toutefois, d'autres chercheurs ont trouvé que plus le résultat EuroScore était élevé, plus sa valeur prédictive était mauvaise comparativement au taux de mortalité intrahospitalière observé [Schenk *et al.*, 2010; Wendt *et al.*, 2009]. Les patients évalués en vue d'une intervention par cathéter, c.-à-d. ceux qui présentent le risque de mortalité postopératoire le plus élevé, sont donc les personnes pour lesquelles le résultat EuroScore est le moins précis quant à la prédiction du résultat. De plus, il est important de se rappeler que le système EuroScore a été initialement validé au sein d'une population mixte constituée de patients chez qui on pratiquait plus souvent un pontage aorto-coronarien (PAC) plutôt qu'une chirurgie de remplacement valvulaire aortique [Di Giammarco *et al.*, 2010].

En résumé, le système EuroScore logistique, tout particulièrement, présente des limites quant à la prédiction du risque. Ranucci et ses collègues [2010] proposent d'utiliser d'autres affections comme la fragilité générale et l'aorte de porcelaine comme « outils de correction » pour modifier les méthodes existantes d'évaluation du risque chirurgical. Schenk et ses collaborateurs [2010] insistent sur l'importance de l'évaluation individuelle adaptée à chaque patient, et Dewey et ses collègues [2008] recommandent l'emploi de multiples modèles. Enfin, Ranucci et ses collaborateurs [2010] suggèrent l'évaluation de résultats chirurgicaux locaux afin de cerner les facteurs prédictifs importants de mortalité. On pourrait effectuer un tel « recalibrage local » à l'aide de données de registres pour les différents traitements de la valve aortique.

4.2.3 Facteurs liés à l'exécution et aux événements pendant ou après l'intervention

Dans six études portant sur les facteurs prédictifs de mortalité, on a examiné des facteurs liés à la performance de l'implantation par cathéter et des événements indésirables survenus pendant ou après l'intervention. Cette recherche est utile, car elle contribue à la formulation du pronostic et à la prédiction du risque de mortalité des patients qui subissent l'intervention, ainsi qu'à la détermination des facteurs de risque de l'intervention elle-même qu'il faut particulièrement minimiser pour accroître la sécurité des patients. Le texte ci-dessous en résume les résultats et le tableau de l'annexe H fournit des données détaillées à ce sujet.

4.2.3.1 Facteurs de prédiction de la mortalité

Parmi **les événements survenus pendant et après l'intervention** qui étaient associés de façon significative à la mortalité intra-hospitalière ou à 30 jours, on compte : une complication selon le site principal d'insertion du cathéter, un traumatisme rénal aigu, la variation de la concentration de peptide B-natriurétique (BNP) à 24 heures, la tamponnade cardiaque, la régurgitation périprothétique $\geq 2+$ (modérée, modérément grave ou grave), la nécessité de soutien hémodynamique en cours d'intervention et la conversion vers une chirurgie à cœur ouvert.

Parmi **les événements survenus pendant et après l'intervention** qui avaient une association significative avec la mortalité à 1 an, notons : un traumatisme rénal aigu, un accident vasculaire cérébral en cours d'intervention, un syndrome de réponse inflammatoire généralisée ou de septicémie après l'intervention, la régurgitation périprothétique $\geq 2+$, une fuite paravalvulaire $\geq 2+$, la nécessité de soutien hémodynamique en cours d'intervention et l'accès transapical (ce dernier est également associé à la mortalité à 2 ans). La fréquence élevée de comorbidités dans la sous-population ayant subi l'intervention par voie transapicale pourrait expliquer au moins en partie le taux de mortalité accru à plus long terme chez les patients ayant subi des interventions pratiquées par voie transapicale.

Dans une étude, on a décelé une association significative entre les premières interventions pratiquées (25 premiers patients) et la mortalité à 1 an [Himbert *et al.*, 2009]. Tamburino et ses collaborateurs ont noté une association similaire dans le registre *Italian CoreValve* lorsqu'ils comparaient des interventions effectuées pendant le premier tiers de la période de l'étude et les deux derniers tiers de la période; cette association était statistiquement significative dans le cas de la mortalité à 30 jours ($p = 0,04$),

mais représentait une tendance non significative dans le cas de la mortalité à 1 an [Tamburino *et al.*, 2011]. Ces résultats soulignent l'importance de la courbe d'apprentissage liée à l'implantation valvulaire aortique par cathéter, bien que Tamburino et ses collaborateurs aient suggéré que l'association dans le cas de la mortalité à 30 jours était liée plus à l'amélioration des soins donnés après l'intervention qu'à une variation de la réussite de l'intervention.

En résumé, la survenue des manifestations indésirables ou des complications liées à l'intervention énumérés ci-dessus indique que le patient présente un risque accru de mortalité à la suite de l'intervention par cathéter. Il faut tâcher de réduire au minimum la survenue de tels événements, dans la mesure du possible.

4.2.3.2 Autres facteurs

Les recommandations que suggère l'industrie représentent une autre question importante dont il faut tenir compte lorsqu'on envisage de pratiquer une implantation valvulaire par cathéter chez un patient donné. En effet, les patients doivent présenter les caractéristiques fonctionnelles, physiologiques et anatomiques recommandées par le fabricant [Al-Lamee *et al.*, 2010]. Toutefois, selon les résultats d'une récente étude [Piazza *et al.*, 2010a], 67 % des 63 patients qui ont été choisis pour subir une implantation par cathéter dans un grand centre aux Pays-Bas ont reçu la prothèse, alors que son emploi n'était pas indiqué par le fabricant (*off-label use*). Parmi les caractéristiques anatomiques les plus courantes qui n'étaient pas conformes à l'indication du fabricant, on compte : la régurgitation mitrale de 3 ou de 4+ (modérément grave ou grave), une taille inadéquate de la prothèse comparativement au diamètre mesuré de l'annulus de l'aorte et la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche ou d'une maladie vasculaire périphérique. Chez certains patients, trois ou quatre critères relatifs à l'indication n'étaient pas respectés. Fait intéressant, le résultat EuroScore logistique était plus faible dans le groupe dont l'emploi de la prothèse était non conforme à l'indication que dans le groupe dont l'emploi était conforme (15 % comparativement à 20 %); les patients du groupe non conforme avaient également tendance à présenter une meilleure survie à 1 an.

L'étude de Piazza et ses collègues [2010a] fait ressortir l'interaction complexe des facteurs de risque et la capacité limitée des algorithmes d'évaluation à prédire les résultats. Cela pourrait également expliquer en partie les meilleurs résultats globaux chez les patients inscrits dans les registres dont nous tenons compte dans notre avis étant donné que l'inclusion des patients chez qui l'implantation de la prothèse n'était pas indiquée par le fabricant était plus probable dans les registres que dans les études de recherche. Il est également important de noter que l'implantation d'une seconde prothèse dans une première (*valve-in-valve*) est également considérée comme un emploi non conforme à l'indication du fabricant [Al-Lamee *et al.*, 2010].

Saia et ses collaborateurs [2010] ont montré que 45,9 % des patients orientés vers une implantation par cathéter dans leur centre ont fini par subir l'intervention. Leur algorithme de traitement comprenait les deux dispositifs ainsi que les voies d'implantation transfémorale, sous-clavière et transapicale (dans cet ordre de priorité). Chez plus des deux tiers des patients qui ont subi l'intervention, l'implantation s'est faite par voie transfémorale. Fait intéressant, on a effectué une VAB (et une intervention coronarienne percutanée concomitante lorsqu'elle était jugée nécessaire et faisable) chez tous les patients ayant été dirigés vers le centre, même ceux qui ont été jugés inadmissibles à l'implantation valvulaire aortique transcathéter. En raison d'une amélioration considérable après la VAB chez des patients présentant une faible fraction d'éjection (< 30 %) ou une régurgitation mitrale grave (3+/4), certains patients sont devenus admissibles à l'implantation valvulaire aortique par cathéter. Les chercheurs n'ont pas précisé si les patients qui n'ont pas répondu à la VAB se sont vu refuser l'implantation valvulaire aortique par cathéter. On ignore si la VAB peut être utilisée comme outil pour mieux cerner les patients candidats à l'implantation valvulaire aortique par cathéter (ou même pour réévaluer l'admissibilité des patients au remplacement chirurgical) et pour déterminer ceux qui devraient obtenir les meilleurs résultats.

L'utilisation des dispositifs Edwards et CoreValve au même centre permet à un nombre accru de patients de subir l'implantation par cathéter [Attias *et al.*, 2010; Saia *et al.*, 2010]. Jilaihawi et ses collaborateurs [2010] ont proposé un algorithme qui combine les deux dispositifs, tirant ainsi avantage des forces propres à chacun. Par exemple, au moment de leur recherche, ils ont noté que le dispositif Edwards a permis une implantation dans un annulus de faible diamètre (18-20 mm) ainsi qu'un accès par voie transapicale; quant au dispositif CoreValve, il a permis une implantation dans un annulus de grand diamètre (25-27 mm) et son insertion pouvait se faire en passant par de plus petits vaisseaux (diamètre aussi petit que 6 mm). (Edwards a également mis au point un système d'insertion à faible diamètre tout récemment.) Dans l'étude menée par Jilaihawi, une stratégie utilisant les deux dispositifs aurait permis l'implantation chez 97 % des patients, comparativement à 88 % en ce qui concerne les approches faisant appel uniquement au dispositif Edwards et à 89 % pour celles faisant appel uniquement au dispositif CoreValve. Toutefois, il se peut que les chercheurs aient surestimé l'applicabilité dans le cadre de cette étude étant donné que d'autres facteurs n'ont pas été pris en compte, comme la calcification et la tortuosité des artères fémorales.

4.2.4 Élargissement des indications – cohorte A de l'essai clinique *PARTNER*

Bien que les résultats de la cohorte A de l'essai clinique *PARTNER* aient été publiés après la période visée par notre revue systématique de la documentation [Smith *et al.*, 2011], nous les avons résumés ci-dessous, étant donné l'importance de cet essai, qui augmente le niveau de preuve.

La cohorte A de l'essai *PARTNER* était constituée de 699 patients atteints d'une sténose aortique grave pour qui une chirurgie de remplacement valvulaire aortique représentait un risque important²², mais qui y étaient quand même jugés admissibles. Dans cet essai, on a testé l'hypothèse selon laquelle l'implantation valvulaire aortique par cathéter n'était pas inférieure à la chirurgie pour ce qui est de la mortalité à 1 an, toutes causes confondues. Au total, 348 patients ont été randomisés et dirigés vers le groupe d'implantation par cathéter (par voie transfémorale ou transapicale), et 351, vers le groupe subissant la chirurgie. L'âge moyen était d'environ 84 ans dans les deux groupes, et approximativement 57 % des patients étaient des hommes. Le résultat EuroScore logistique moyen était d'environ 29 % dans les deux groupes, tandis que le score STS était d'environ 12 %. Dans les deux groupes, environ 75 % des patients présentaient une coronaropathie, un peu plus de 40 % souffraient d'une maladie artérielle périphérique et près de 30 % avaient des antécédents de maladie cérébrovasculaire. Le délai entre la randomisation et le traitement était plus long (différence de 5 jours, en moyenne) dans le groupe de patients qui subissait la chirurgie (moyenne de 15,6 ± 1,1 jours comparativement à 10,6 ± 0,7 jours dans le groupe de patients qui recevait l'implantation par cathéter; $p < 0,001$).

Le taux de mortalité à 30 jours, toutes causes confondues, était de 3,4 % dans le groupe de patients ayant subi l'implantation par cathéter et de 6,5 % dans le groupe de patients ayant eu la chirurgie; le taux de mortalité à 1 an était de 24,2 % dans le groupe qui a reçu l'implantation par cathéter et de 26,8 % dans le groupe qui a eu la chirurgie (p pour la non-infériorité $< 0,001$)²³. Bien que le taux d'accidents vasculaires cérébraux graves ait été plus élevé dans le groupe qui a eu l'implantation par cathéter, on n'a pas noté de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de ce taux à 30 jours (3,8 % dans le groupe qui a subi l'implantation par cathéter et 2,1 % dans le groupe qui a eu la chirurgie); toutefois, la différence était à la limite d'être significative pour ce qui est du taux à 1 an (5,1 % dans le groupe qui a reçu l'implantation par cathéter et 2,4 % dans le groupe qui a subi la chirurgie; $p = 0,07$). La différence entre les deux groupes était significative aux deux moments ($p = 0,04$) lorsqu'on tenait compte de tous les accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires :

22 Le risque chirurgical a été déterminé par les chirurgiens dans chaque centre participant à l'étude, mais on a utilisé un score STS d'au moins 10 % comme guide général.

23 En termes statistiques, étant donné qu'on a conçu cette partie de l'essai pour tenter de valider une hypothèse nulle de non-infériorité (au lieu de réfuter cette hypothèse nulle comme dans l'essai *PARTNER-B* et de conclure à la supériorité), des imperfections liées à la conduite de l'étude qui causent un biais aléatoire augmentent la possibilité de validation de cette hypothèse nulle de non-infériorité (Austin P. *Advanced statistical methods in cardiovascular outcome research* [atelier], AHA Quality of Care and Outcomes Research Congress, Washington, DC, 12 mai 2011).

5,5 % dans le groupe qui a eu l'implantation par cathéter vs 2,4 % dans le groupe qui a subi la chirurgie à 30 jours et 8,3 % dans le groupe qui a reçu l'implantation par cathéter vs 4,3 % dans le groupe qui a eu la chirurgie à 1 an. Le taux de complications vasculaires graves était plus élevé dans le groupe qui a subi l'implantation par cathéter à 30 jours et à 1 an (11,3 % vs 3,5 % à 1 an dans le groupe qui a eu la chirurgie; $p < 0,001$), mais le taux d'hémorragie grave était plus faible aux deux moments (14,7 % vs 25,7 % à 1 an dans le groupe qui a subi la chirurgie; $p < 0,001$). La proportion de patients qui a eu besoin d'un stimulateur cardiaque de façon permanente à 1 an était similaire dans les deux groupes (5,7 % dans le groupe qui a eu l'implantation par cathéter et 5,0 % dans le groupe qui a reçu la chirurgie).

En résumé, les manifestations cérébrovasculaires représentent toujours un problème important; le risque associé à l'implantation par cathéter est le double de celui associé à la chirurgie (8,3 % vs 4,3 % à 1 an, respectivement). Comme l'a noté Schaff dans l'éditorial qui a accompagné l'article sur la cohorte A de l'essai *PARTNER*, « ce risque accru de complications neurologiques pourrait être acceptable chez les patients qui ne sont pas candidats au remplacement chirurgical, mais chez les patients qui pourraient subir soit l'implantation par cathéter, soit le remplacement chirurgical, les résultats présentent un dilemme lorsqu'on tente de trouver l'équilibre entre les risques [...] et les avantages d'éviter la sternotomie et la circulation extracorporelle » [Schaff, 2011, p. 2 257]. Schaff donne également à penser que le fait d'insérer une prothèse sans enlever la valve défectueuse (comme dans le cas d'un remplacement chirurgical) pourrait entraîner la création d'une zone autour de la prothèse qui serait prédisposée à la formation de thrombus. Étant donné qu'il s'agit du premier essai dans lequel on a recruté des candidats à la chirurgie pour leur faire subir une intervention par cathéter, nous croyons qu'il est trop tôt pour élargir les indications et permettre l'inclusion de tels patients à l'extérieur d'un milieu de recherche où l'on exerce une surveillance et un contrôle étroits.

4.3 Considérations éthiques et perspectives du patient

À la suite de notre évaluation de la littérature, notre revue des rapports existants préparés par d'autres organismes d'évaluation des technologies de la santé et nos discussions avec notre Comité scientifique constitué de cliniciens québécois, nous avons énuméré dans cette section les divers défis liés à l'éthique et à la perspective du patient dont il faut tenir compte. Un effort de pousser plus loin les recherches sur les dimensions éthiques liées à la technique de l'intervention et les répercussions sur les patients, leurs proches et le réseau de la santé et des services sociaux dépassent la portée du présent rapport.

- Lorsqu'on envisage l'intervention par cathéter, la question fondamentale qui se pose est la suivante : « Dans quelle mesure la qualité de vie du patient sera-elle améliorée si celui-ci survit à l'intervention? ». Il n'existe pas de critères généralement acceptés et faciles à appliquer qui permettent de déterminer s'il convient de procéder à la correction d'une dysfonction valvulaire chez une personne âgée qui présente une sténose aortique symptomatique et des comorbidités considérables et qui pourrait également présenter une fragilité générale [Van Brabandt et Neyt, 2008]. Les membres de l'équipe multidisciplinaire qui participent à l'évaluation des options thérapeutiques du patient doivent tenir compte de son état global et des aspects de sa vie quotidienne qui sont susceptibles de s'améliorer si l'affection physique qu'est la sténose aortique est réparée.
- La notion de « ce qui peut être fait » n'équivaut pas à la notion de « ce qui devrait être fait » [Van Brabandt et Neyt, 2008]. Parfois, c'est le médecin qui doit accepter de ne pas offrir une intervention.
- Les désirs et les attentes du patient revêtent une importance capitale en ce qui a trait à la décision d'effectuer une intervention. Les objectifs du traitement choisi doivent correspondre à ceux du patient. Il faut respecter le droit qu'a un patient de « mourir dignement » [Van Brabandt et Neyt, 2008].
- Il est essentiel de s'assurer que le patient est parfaitement conscient de la nouveauté relative de l'intervention transcathéter et de l'incertitude quant à son efficacité à long terme et à la durabilité

de la valve [NICE, 2011; Van Brabandt et Neyt, 2008]. Cela pourrait demander « un très grand effort » de la part du médecin, mais il ne faut pas négliger cet aspect [Van Brabandt et Neyt, 2008]. Il faut consacrer suffisamment de temps aux discussions en face-à-face avec le patient et ses proches aidants (p. ex. : membres de sa famille, partenaires, amis).

- Il faut fournir au patient, sous forme écrite, des renseignements clairs sur les bienfaits et les risques [NICE, 2011] afin d'obtenir son consentement éclairé. Le patient doit être conscient tout particulièrement du risque de décès ou de complications graves, comme la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC); de plus, il doit être informé qu'il est possible qu'on soit dans l'obligation de procéder à une chirurgie à cœur ouvert d'urgence si une complication menaçant le pronostic vital survient pendant l'intervention, étant donné qu'il courait *a priori* un risque trop élevé pour subir une telle chirurgie.
- Il faut tâcher d'établir des critères de sélection des patients qui sont aussi objectifs que possible et qui peuvent donc être employés de la même façon par tous les médecins dans tous les centres. Ainsi, tous les patients pour qui un bénéfice est attendu de l'intervention y auraient accès de façon juste et équitable. Il est raisonnable de laisser au médecin une certaine subjectivité quant à son opinion de l'admissibilité des patients, mais la décision d'offrir l'intervention par cathéter doit résulter d'un consensus d'une équipe multidisciplinaire, à la suite d'une évaluation de l'admissibilité à une chirurgie de remplacement valvulaire, idéalement par deux chirurgiens cardiaques indépendants, et après la considération des autres aspects pertinents (voir l'annexe E). Il faut ensuite discuter de cette décision de façon explicite avec le patient.
- La considération d'efficacité dans un contexte de ressources limitées, en ce qui concerne l'implantation valvulaire aortique par cathéter, soulève l'enjeu de trouver l'équilibre entre la proportion des ressources qui seraient investies dans une technologie émergente et onéreuse, destinée à une clientèle qui a une espérance de vie généralement limitée dans les meilleures circonstances, comparativement à d'autres priorités sur les plans cardiaque, médical et sociétal (les autres services destinés aux personnes âgées, comme les soins à domicile).

5 CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

5.1 Résultats de la recherche documentaire

L'annexe B présente le processus de sélection des documents. Des 868 citations repérées, six documents ont été sélectionnés aux fins du présent rapport. Aucun article scientifique publié n'a été repéré. Parmi les documents sélectionnés, notons trois résumés publiés (aucune version manuscrite complète de ces études n'était disponible)²⁴ [Diage *et al.*, 2010; Seppi *et al.*, 2010; Fagnani *et al.*, 2009], un rapport d'ETS [McGregor *et al.*, 2009] et deux présentations orales (diapositives) à des congrès scientifiques [Reynolds, 2011; Doble *et al.*, 2010]. Tel que mentionné dans le chapitre 2, une évaluation économique belge repérée lors de la période de finalisation de cet avis a aussi été incluse [Neyt *et al.*, 2011].

5.2 Évaluations économiques repérées

5.2.1 Résumés

Les trois résumés ont été présentés avant la publication des résultats de la cohorte A de l'essai clinique randomisé *PARTNER*. Malgré l'absence de données publiées, ils décrivent des évaluations économiques comparant l'implantation par cathéter à un remplacement chirurgical, à l'aide de techniques de modèles de simulation. Notre évaluation porte principalement sur deux des résumés, car Seppi et ses collègues [2010] ont déclaré à la fin du résumé qu'il n'y avait pas suffisamment de données sur l'efficacité clinique à long terme et les complications permettant de tirer une conclusion comparative sur le coût-utilité.

Fagnani et ses collaborateurs [2009] ont comparé l'implantation par cathéter (par voie transfémorale et transapicale) à une chirurgie de remplacement et à des soins médicaux courants chez les patients présentant un risque chirurgical élevé, en France, avec un horizon temporel de trois ans. Les auteurs concluent que l'implantation par cathéter domine les deux traitements comparatifs (c.-à-d. procure des bénéfices plus importants à un moindre coût). Diage et ses collègues [2010] ont comparé l'implantation percutanée (par voie transfémorale), le remplacement chirurgical et les soins médicaux courants avec un horizon temporel de trois ans et selon la perspective d'un tiers payeur (*third party payer*) du système de santé (c.-à-d. un assureur privé; région non précisée). Les auteurs concluent que l'implantation percutanée était très coût-efficace comparativement aux soins médicaux courants (c.-à-d. plus efficace mais à un coût ajouté d'approximativement 7 000 \$ US par année de vie gagnée en fonction de la qualité (AVAQ)). Ils concluent aussi qu'une chirurgie de remplacement est coût-efficace comparativement à une implantation percutanée, mais à un coût de presque 65 000 \$ US par AVAQ.

Il n'a pas été possible d'effectuer une évaluation complète de ces études (en utilisant la grille d'évaluation de la qualité méthodologique du *CASP*, comme proposé dans le chapitre 2) étant donné le peu d'information disponible dans les résumés. Par exemple, il n'y avait pas de détails à propos des coûts particuliers, ce qui réduit l'interprétation des résultats.

5.2.2 Rapport d'évaluation des technologies de la santé

En 2009, McGregor et ses collègues ont évalué l'utilisation de l'implantation par cathéter au Centre universitaire de santé McGill (CUSM), à Montréal. Leur rapport comprenait une analyse, selon le contexte propre à l'hôpital, des coûts relatifs aux 73 premiers patients qui ont été orientés vers une préévaluation relative à une implantation par cathéter, parmi lesquels 12 ont été soumis à l'intervention. Les auteurs ont pris en compte les coûts qui se limitaient à l'intervention et ont inclus : 1) l'évaluation clinique des patients orientés; 2) l'intervention par cathéter; 3) l'hospitalisation (y compris les coûts indirects); 4) le matériel à usage unique.

²⁴ Nous avons décidé de conserver ces résumés dans notre revue de la littérature, malgré la possibilité que l'information utilisée pour définir les paramètres des modèles de simulation concerne moins de dix patients.

Les coûts directs totaux par patient qui reçoit une implantation par cathéter ont été estimés à 26 069,95 \$ CAN. Le rapport a conclu que le coût net de l'intervention s'élèverait à environ 24 000 \$ CAN par patient en tenant compte qu'en moyenne, les patients ont utilisé moins de ressources hospitalières pendant les sept mois après leur implantation que lors des sept mois avant. En revanche, un tel postulat s'appuyait sur les données issues de seulement 9 patients sur 12 ayant reçu l'intervention. En raison du fait que ce rapport a seulement pris en considération les coûts hospitaliers sans tenir compte de l'efficacité de l'intervention ni d'aucun traitement de comparaison, leur qualité n'a pas été évaluée en utilisant la grille du *CASP*.

5.2.3 Documents à caractère économique liés à l'essai clinique *PARTNER*

Suivant les publications portant sur l'essai clinique randomisé *PARTNER* (cohortes A et B), trois groupes distincts ont mené une évaluation coût-efficacité quant à l'implantation par cathéter. Le tableau de l'annexe J présente un résumé des méthodologies et résultats des trois études.

Le premier groupe, qui rassemblait les chercheurs de l'essai *PARTNER*, avait accès à toutes les données des patients de la cohorte *PARTNER-B* [Reynolds, 2011], alors que l'analyse de l'autre groupe était selon les résultats publiés sur cette cohorte [Doble *et al.*, 2011]. Comme nous l'examinons au chapitre 3, l'essai clinique randomisé *PARTNER-B* a comparé les patients jugés non admissibles à la chirurgie et randomisés afin de recevoir une implantation percutanée (par voie transfémorale) ou un traitement médical (en plus d'une VAB, chez la majorité des patients du dernier groupe). L'information contenue dans les sources quant à ces deux évaluations économiques était trop limitée pour être évaluée en utilisant la grille du *CASP*. Une évaluation formelle des deux études devrait être effectuée une fois les versions manuscrites complètes publiées.

Reynolds et ses collaborateurs ont utilisé des analyses de projection pour estimer le rapport coût-efficacité différentiel de l'implantation percutanée (par voie transfémorale) comparativement aux soins courants, avec un horizon temporel lié à l'espérance de vie totale du patient et dans le contexte d'un système de santé aux États-Unis. Le rapport coût-efficacité différentiel d'une implantation percutanée comparée à un traitement médical standard a été estimé à 50 212 \$ US par année de vie gagnée. Le rapport coût-efficacité différentiel a été estimé à 61 889 \$ US par année de vie gagnée ajustée en fonction de la qualité, et les auteurs ont conclu que ce résultat favorisant l'implantation percutanée se situe dans la plage des valeurs acceptées relativement aux autres technologies cardiovasculaires²⁵.

Doble et ses collaborateurs ont comparé l'implantation percutanée à des soins médicaux courants chez les patients non admissibles à la chirurgie, avec un horizon temporel de cinq ans et selon l'optique d'un tiers payeur (*third party payer*)²⁶. Le rapport coût-efficacité différentiel relatif à une implantation percutanée (par voie transfémorale), lorsque comparé aux soins médicaux courants, a été estimé à 126 874 \$ CAN par année de vie gagnée et à 222 378 \$ CAN par AVAQ. Les auteurs sont d'avis que ces valeurs dépassaient généralement les seuils acceptables²⁷, et ont par conséquent conclu qu'une implantation percutanée pourrait ne pas constituer une option coût-efficace chez les patients inadmissibles à la chirurgie.

25 Bien qu'il n'existe aucun seuil acceptable officiel, les valeurs généralement considérées comme étant « coût-efficaces » dans bon nombre de pays ou régions sont inférieures à 50 000 \$ par AVAQ. Les valeurs de rapport coût-efficacité différentiel variant entre 50 000 \$ et 100 000 \$ par AVAQ sont généralement considérées comme étant situées dans la « zone grise ».

26 Dans une analyse secondaire, les auteurs ont tenté de comparer l'implantation par cathéter à un remplacement chirurgical chez les patients admissibles à la chirurgie, mais semblent avoir utilisé les mêmes données de rapport coût-efficacité différentiel quant à l'implantation percutanée dans cette comparaison que dans leur analyse des patients non admissibles à la chirurgie, en l'absence de données publiées issues de la cohorte *PARTNER-A*.

27 Voir la note de bas de page numéro 25.

Bien que les groupes ci-dessus aient fondé leurs analyses sur les résultats de l'essai *PARTNER-B*, leurs conclusions divergent grandement. Bon nombre de différences dans la conception des études pourraient expliquer en partie une telle divergence :

- L'utilisation d'horizons temporels différents;
- L'utilisation de taux d'actualisation différents²⁸;
 - Doble et ses collègues n'indiquent pas quel taux d'actualisation a été utilisé dans leur analyse; il est possible qu'aucune actualisation n'ait été entreprise.
- L'inclusion de coûts différents dans l'estimation du rapport coût-efficacité différentiel;
 - Doble et ses collègues n'indiquent pas quels coûts ont été inclus dans leur analyse.
- L'efficacité clinique des interventions diffère significativement entre les deux études.

Le troisième document présente deux évaluations économiques distinctes, la première comparant l'implantation par cathéter à l'option chirurgicale chez des patients admissibles à la chirurgie (c.-à-d. opérables mais à haut risque; similaire à l'essai *PARTNER-A*) et la deuxième comparant l'implantation par cathéter à l'option médicale chez des patients non admissibles à la chirurgie (similaire à l'essai *PARTNER-B*) [Neyt *et al.*, 2011]. Les modèles de processus markovien ont été créés dans le contexte du ministère de la santé belge. Les données d'efficacité proviennent des publications de l'essai *PARTNER* et les données économiques sont extrapolées à partir du registre national belge.

Les rapports coût-efficacité différentiels du volet « *PARTNER-A* » ont été estimés à 759 072 € par année de vie gagnée et 749 416 € par AVAQ, sur un horizon temporel d'un an. Donc, Neyt et ses collègues considèrent que l'implantation par cathéter dans un groupe de patients admissibles à la chirurgie n'est pas coût-efficace. Une réévaluation économique de cette stratégie pourrait être nécessaire si l'implantation par cathéter démontre une supériorité à long terme comparativement à la chirurgie et (ou) si les suppositions vis-à-vis des répercussions sur la qualité de vie s'avèrent inexactes.

Les rapports coût-efficacité différentiels du volet « *PARTNER-B* » ont été estimés à 31 856 € par année de vie gagnée et à 37 432 € par AVAQ, sur un horizon temporel lié à l'espérance de vie totale du patient. D'après ces résultats, l'implantation par cathéter se situerait dans la « zone grise » de coût-efficacité. Les résultats estimés seraient sensibles à l'horizon temporel sélectionné pour le modèle étant donné que les coûts incrémentaux associés à l'implantation par cathéter seraient à court terme (principalement liés aux coûts de l'intervention), tandis que les bénéfices incrémentaux seraient à long terme (les patients qui ont une implantation par cathéter survivent plus longtemps que ceux qui reçoivent des soins médicaux).

L'évaluation de ce rapport a été effectuée grâce à l'utilisation de la grille du *CASP*. D'après cette évaluation, le rapport présente une évaluation économique de haut niveau. L'accès et l'utilisation de données provenant du registre belge des implantations par cathéter ont contribué à la validité des paramètres du modèle. Cependant, plusieurs suppositions limitent la valeur des évaluations portant sur l'efficacité des stratégies, comme la projection à long terme de données limitées à 1 an et le fait que les données ne sont pas disponibles à l'échelle individuelle. L'analyse économique de l'implantation par cathéter pourrait devoir être répétée si les données futures sont en contradiction avec les suppositions et les paramètres utilisés dans le modèle.

²⁸ L'actualisation est une méthode utilisée pour calculer la valeur actualisée des coûts ou des gains qui surviendront dans l'avenir (Health economics information resources: A self-study course [site Web]. Disponible à : <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/edu/healthecon/glossary.html> (consulté le 13 juillet 2011)). Le taux employé dépend de la région ou du pays; au Canada, il est recommandé d'avoir recours à un taux de 5 % [CADTH, 2006].

5.3 Conclusion

La réalisation d'une évaluation formelle des publications économiques portant sur l'usage de l'implantation valvulaire aortique par cathéter présente plusieurs défis. En premier lieu, un seul document revu par des pairs comportant une évaluation économique de l'implantation par cathéter a été repéré lors de la recherche documentaire. Cette évaluation économique a grandement bénéficié des données économiques extraites du registre belge des patients ayant reçu une implantation par cathéter (coûts d'hospitalisation et coûts ambulatoires). Malgré les forces du document, il n'est pas assuré que les résultats sont transposables au contexte québécois. En deuxième lieu, il existe très peu de données portant sur l'implantation par cathéter faisant état d'au-delà de deux ans de suivi; par conséquent, les coûts et l'efficacité à long terme s'appuyaient sur des projections et des estimations qui viennent des modèles. La validité de ces résultats dépend de la validité des présomptions considérées par les auteurs.

La littérature économique actuelle traitant de l'implantation valvulaire aortique par cathéter ne suffit pas pour formuler des recommandations formelles sur les aspects coût-efficacité et coût-utilité de l'adoption d'une telle intervention, chez les patients aux prises avec une sténose aortique grave au Québec. Très peu d'études ont examiné la notion de coût-efficacité d'une façon applicable au système de santé canadien. La publication d'articles revus par des pairs et s'appuyant sur les cohortes A et B de l'étude *PARTNER* est attendue. Un registre provincial complet évaluant l'efficacité et consignait les coûts pour le système de santé québécois procurerait une plus haute qualité d'information, ce qui permettrait l'analyse économique des implantations par cathéter au Québec.

6 CONTEXTE – SITUATION ACTUELLE AU QUÉBEC

Les données présentées dans cette section proviennent du rapport publié par le RQCT [De Larochellière *et al.*, 2010]. Ce rapport inclut une revue narrative de la littérature (jusqu'en 2009) sur l'intervention, les technologies disponibles, les indications cliniques, la sélection des patients, et les résultats cliniques. Il présente une analyse de l'expérience au Québec à partir des registres des centres hospitaliers. Des recommandations concernant le déploiement provincial envisageable de ces technologies sont aussi proposées.

Actuellement, au Québec, plusieurs établissements ont déjà instauré un programme d'implantation valvulaire aortique par cathéter ou sont en voie de le faire, selon le RQCT [De Larochellière *et al.*, 2010]. L'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) est le premier à avoir effectué une implantation par cathéter, au Québec, en 2005. Son programme tel qu'on le connaît aujourd'hui est en place depuis avril 2008, après un arrêt d'un an en raison d'un excès de mortalité lié à différents facteurs. Durant la préparation du rapport du RQCT, d'autres établissements affiliés au RUIS de l'Université de Montréal ont établi un programme d'implantation valvulaire aortique par cathéter (Hôtel-Dieu du CHUM) ou étaient en voie de le faire (Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal). L'Hôpital Royal-Victoria du CUSM a débuté son programme en 2007. L'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) a pour sa part lancé son programme en 2007 et certains de ses patients ont été randomisés dans l'étude *PARTNER*. Enfin, l'équipe de Sherbrooke (CHUS) a commencé à effectuer des implantations par cathéter en juin 2011²⁹. La valve commercialisée par Edwards est utilisée dans tous les centres mentionnés; de plus, l'ICM utilise la valve commercialisée par Medtronic (CoreValve).

À la suite des recommandations du rapport du RQCT de 2010, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a informé les personnes concernées de ses orientations ministérielles au sujet de l'implantation valvulaire aortique par cathéter. Le MSSS recommande que cette intervention « ne soit utilisée que chez les personnes qui ne peuvent être traitées par la méthode chirurgicale traditionnelle en raison d'un risque trop élevé de complications », et que les interventions soient limitées à 300 par année au Québec, dans les centres hospitaliers universitaires et (ou) les instituts et effectuées par des équipes multidisciplinaires expérimentées (minimum de 30 interventions par année). Il recommande en plus que le RQCT et les centres participants s'engagent à collaborer avec l'INESSS pour déterminer le contenu d'un registre obligatoire provincial afin d'uniformiser les données recueillies au niveau de la province.

Comme il a été fait mention au chapitre 1, le dispositif Edwards SAPIEN d'Edwards Lifesciences a récemment reçu une homologation avec conditions de Santé Canada (22 juin 2011)³⁰. Santé Canada précise que ce dispositif est indiqué chez les patients « *considérés comme étant non opérables, définis comme ayant une probabilité de décès ou de morbidité grave et irréversible supérieure à 50 %* ». L'utilisation du dispositif CoreValve et du dispositif Edwards SAPIEN XT (valve très récente dotée d'un cathéter de plus petit diamètre) reste dans le contexte des protocoles d'investigation ou par compassion.

29 D^r M. Nguyen, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), communication personnelle, 7 novembre 2011.

30 Santé Canada. Avis de décision portant sur *Edwards SAPIEN transcatheter heart valve*. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/md-im/sbd_smd_2011-sapien_thv_176966-fra.php#a2 (consulté le 12 septembre 2011).

7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1 État actuel des données probantes – faits saillants

L'implantation valvulaire aortique par cathéter est une innovation ingénieuse qui permet le remplacement d'une valve aortique sténosée sans les inconvénients associés aux chirurgies conventionnelles à cœur ouvert; elle offre donc la possibilité d'une intervention chez des patients à très haut risque chirurgical ou inopérables. D'après notre revue systématique sur l'efficacité, l'innocuité et les considérations économiques liées à l'intervention (d'après la littérature scientifique publiée dans la période allant de janvier 2008 à janvier 2011) :

1. L'efficacité à 1 an de l'implantation valvulaire aortique par cathéter pour ce qui est de la survie est prometteuse. Toutefois, il existe une grande variabilité des résultats cliniques (survie à 1 an, manifestations indésirables à 30 jours et à 1 an) dans les études publiées, les rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS), les autres revues systématiques et les données de registres disponibles. La variabilité s'explique en partie par l'hétérogénéité des critères de sélection. Néanmoins, il persiste une incertitude globale quant aux risques et aux bénéfices nets.
2. Le taux de survie global à 1 an varie de 63 à 87 % dans les 13 études cliniques (N = 1 262 patients) et de 76 à 85 % dans les 4 registres (N = 2 901 patients). Dans la cohorte *PARTNER-B* de l'essai clinique randomisé, la différence absolue de survie entre les patients randomisés et orientés vers une implantation par voie transfémorale et ceux randomisés et dirigés vers le traitement médical/VAB était de 19 % (69 % versus 50 %, respectivement).
3. Les répercussions sur la qualité de vie et l'état fonctionnel (classification de la NYHA, épreuve de marche de six minutes) à 1 an sont prometteuses, d'après un sous-groupe de sept et huit études, respectivement (y compris l'essai clinique randomisé).
4. Les réadmissions hospitalières en raison d'une détérioration de l'état clinique ont uniquement été mentionnées dans *PARTNER-B* et étaient importantes la première année, atteignant 22,3 %.
5. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) (7,8 % pour les AVC graves à 1 an dans *PARTNER-B*) est préoccupante et suscite des inquiétudes étant donné son lien avec un taux élevé de morbidité et de mortalité conséquentes.
6. Il existe d'importantes limites dans la littérature scientifique actuelle :
 - Le niveau de preuve global est modéré étant donné qu'un seul essai clinique randomisé relativement petit est disponible et que cette étude présente quelques limites méthodologiques et de généralisabilité, notamment l'utilisation très fréquente de VAB dans le groupe médical, intervention qui est actuellement rarement pratiquée, au Québec. Les études cliniques non randomisées fournissent des données qui viennent appuyer les résultats de l'essai randomisé, mais ce type d'étude est considéré de niveau moindre.
 - Bien que les registres fournissent d'importantes données favorables sur le terrain, les données actuellement disponibles sont limitées en ce qui a trait au suivi à long terme et à l'exhaustivité des variables incluses.
 - Concernant la durabilité des bioprothèses, il n'y qu'une étude comprenant 70 patients qui a rapporté des résultats au-delà d'un an (suivi médian de 3,7 ans).
 - L'efficacité et l'innocuité sont en partie liées à l'expertise des personnes qui pratiquent l'intervention.
 - La littérature économique actuellement disponible est insuffisante pour tirer des conclusions quant au rapport coût-efficacité ou au rapport coût-utilité liés à cette intervention spécialement pour le Québec.

Afin de fournir aux patients et aux décideurs en matière de soins de santé au Québec une estimation plus juste des risques liés à l'implantation valvulaire aortique par cathéter, il serait souhaitable d'établir un registre provincial dans lequel toutes les interventions pratiquées seraient consignées. On pourrait également utiliser un tel registre pour recueillir des données sur les résultats cliniques à court et à long terme (idéalement, comparativement aux patients atteints de maladies valvulaires traitées autrement) et sur les coûts dans le but d'effectuer une évaluation économique de cette intervention au Québec.

7.2 Aspects organisationnels clés

Les exigences ci-dessous liées à un programme d'implantation valvulaire aortique par cathéter étaient établies de façon constante dans la littérature consultée :

- Restriction de l'admissibilité aux patients jugés inopérables ou ayant un risque chirurgical élevé;
- Limitation à un nombre restreint de centres spécialisés où l'on effectue un grand volume d'interventions;
- Nécessité d'une collaboration étroite entre les cardiologues interventionnels, les chirurgiens cardiaques et les autres spécialistes au sein d'une équipe multidisciplinaire;
- Importance d'un suivi des résultats des patients dans une perspective de gestion de la qualité à l'aide de registres cliniques reposant sur une standardisation des diverses définitions des variables et méthodes de déclaration.

La considération d'efficacité dans un contexte de ressources limitées, en ce qui concerne l'implantation valvulaire aortique par cathéter, soulève l'enjeu de trouver l'équilibre entre la proportion des ressources qui seraient investies dans une technologie émergente et onéreuse, destinée à une clientèle qui a une espérance de vie généralement limitée dans les meilleures circonstances, comparativement à d'autres priorités sur les plans cardiaque, médical et sociétal (les services destinés aux personnes âgées, comme les soins à domicile).

7.3 Recommandations

Le présent avis, préparé à la demande du ministère de la Santé et des Services Sociaux, fournit un examen des données probantes et des documents de consensus d'experts liés à l'implantation valvulaire aortique par cathéter au Québec. Compte tenu de cette évaluation et de la teneur des discussions menées autour des résultats avec les membres du Comité scientifique des experts (définis ci-dessous comme « opinions d'experts »), l'INESSS a formulé les recommandations qui suivent, regroupées selon le type de questions qui pourraient intéresser les décideurs du système de soins de santé. De plus, nous avons indiqué la nature des sources d'où proviennent ces recommandations (en italique).

Critères de sélection des patients

- L'implantation valvulaire aortique par cathéter peut être considérée chez des patients qui présentent des symptômes attribuables à une sténose aortique grave et chez lesquels une chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire est contre-indiquée ou jugée à trop haut risque (*études cliniques, rapports d'ETS, documents de consensus, opinion d'experts*).
- De plus, il doit exister chez ces patients une probabilité raisonnable que leur qualité de vie (p. ex., liée à la capacité fonctionnelle, à l'autonomie, aux activités de la vie quotidienne/ domestique) s'améliore de façon significative grâce à l'intervention par cathéter et que cette amélioration se maintienne pendant au moins 1 an. Bien que le critère d'un an soit nécessairement arbitraire, nous pensons que c'est un minimum raisonnable de temps non seulement en ce qui concerne la survie mais aussi la qualité de vie améliorée, compte tenu des risques que présente cette intervention et des ressources nécessaires (*rapports d'ETS, documents de consensus, opinion d'experts*).

- Il faut établir des critères de sélection clairs, applicables et les plus objectifs possible qui définissent l'inopérabilité des patients (c.-à-d. leur non-admissibilité à une chirurgie cardiaque) et l'admissibilité à l'intervention par cathéter afin de s'assurer qu'ils soient les mêmes dans tous les centres où l'intervention est pratiquée (*études cliniques, document de consensus, opinion d'experts*). Il est important d'avoir une certaine homogénéité de ces critères dans les centres désignés au Québec (*opinion d'experts*).

Processus de sélection des patients

- Une équipe multidisciplinaire, qui comprend des cardiologues et des chirurgiens cardiaques, doit effectuer l'évaluation de l'état global de chaque patient chez qui on envisage de pratiquer l'intervention par cathéter et décider ou non d'offrir cette intervention après examen des fonctions cognitives, de la fragilité générale et de l'état physique ainsi que toutes autres dimensions pertinentes (*rapports d'ETS, documents de consensus, études cliniques, opinion d'experts*).
 - La définition et la mesure de l'état frêle d'un patient doivent continuer à faire l'objet de recherche (*études cliniques*).
 - L'équipe d'évaluation ne doit pas se limiter à un cardiologue interventionnel et un chirurgien cardiaque; l'ajout de spécialistes tels qu'un anesthésiste serait souhaitable. Puisque la majorité des patients orientés vers cette intervention seront âgés, l'implication active d'un gériatre est tout à fait pertinente (*rapports d'ETS, documents de consensus, études cliniques, opinion d'experts*).
 - L'équipe d'évaluation doit se réunir en personne pour délibérer sur les choix thérapeutiques du patient (*études cliniques, opinion d'experts*).
 - Lors de telles rencontres, il faut documenter quels sont les membres de l'équipe multidisciplinaire présents et en conserver les procès-verbaux (*documents de consensus, opinion d'experts*).
 - L'équipe doit considérer, dans son évaluation du patient, toutes les options thérapeutiques et non seulement l'implantation valvulaire aortique par cathéter (*opinion d'experts*). Ces options incluent le traitement médical, la dilatation au ballonnet, le remplacement chirurgical et les soins de confort.
- Idéalement, l'opinion qu'un patient est à trop haut risque pour subir une intervention de remplacement valvulaire chirurgical ou que la chirurgie est contre-indiquée serait obtenue par le consensus d'au moins deux chirurgiens cardiaques (*études cliniques, rapports d'ETS, document de consensus*).
- Le processus de sélection relatif à l'intervention par cathéter doit être documenté, afin d'être transparent (*études cliniques, document de consensus, opinion d'experts*).
- Les choix thérapeutiques jugés appropriés et les résultats du processus de sélection relatifs à l'intervention par cathéter doivent être communiqués clairement et discutés avec le patient (*rapport d'ETS*). Il est recommandé de préparer un dépliant unique présentant les bénéfices et les risques, en général, des options thérapeutiques afin d'uniformiser, entre les centres, l'information que communiquent les cliniciens aux patients (*opinion d'experts*). Un tel dépliant doit constituer un complément d'information à la séance de discussion propre à chaque patient.
 - Il faut s'assurer que le patient est parfaitement conscient de la nouveauté relative de l'intervention et des complications possibles (troubles cognitifs, AVC, événements emboliques, nécessité d'un stimulateur cardiaque, réadmissions hospitalières, etc.) (*rapports d'ETS, opinion d'experts*).
- Il faut tenir compte de l'importance fondamentale de la perspective du patient quant aux besoins et aux attentes de celui-ci vis-à-vis des choix thérapeutiques offerts par l'équipe médicale (*rapports d'ETS, opinion d'experts*).
 - La possibilité ou l'exclusion d'une chirurgie valvulaire à cœur ouvert, pratiquée d'urgence en cas de complication grave durant l'implantation valvulaire aortique par cathéter, devrait aussi être discutée avec le patient (*rapports d'ETS, opinion d'experts*).

Conditions organisationnelles de la pratique des interventions dans les divers centres

- Étant donné l'orientation ministérielle visant à limiter le nombre total d'interventions effectuées chaque année et dans le but de maintenir un volume suffisant d'interventions dans chaque centre, il faut limiter le nombre de centres au Québec où l'intervention sera pratiquée (*rapports d'ETS, documents de consensus, opinion d'experts*). Les critères servant à établir un programme d'implantation valvulaire aortique par cathéter ainsi que la façon de répartir les interventions entre les divers programmes doivent être élaborés en termes concrets (*opinion d'experts*).
- Un financement adéquat et particulier est nécessaire afin d'assurer la stabilité et la pérennité des programmes d'implantation par cathéter dans les divers centres. Ce financement devra couvrir les coûts liés à la sélection des patients, à l'implantation (y compris le coût de la valve) et au suivi à court et à long terme des patients qui ont reçu un implant (*opinion d'experts*).
- Des réflexions plus approfondies sur les dimensions éthiques liées à l'intervention et aux répercussions sur les patients, leurs proches et le réseau de la santé et des services sociaux sont nécessaires (*opinion d'experts*).

Exigences liées aux centres où l'intervention est pratiquée

- Chaque centre doit créer une équipe multidisciplinaire constituée entre autres des professionnels de la santé et des services sociaux suivants : cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes, gériatres, spécialistes en réadaptation et travailleurs sociaux (*études cliniques, rapports d'ETS, document de consensus*).
- Une équipe multidisciplinaire doit participer à tous les aspects d'un programme d'implantation valvulaire aortique par cathéter, y compris l'évaluation de l'admissibilité des patients, l'intervention elle-même et les soins donnés à la suite de l'intervention (*rapports d'ETS, documents de consensus*).
- Une collaboration étroite entre les cardiologues interventionnels et les chirurgiens cardiaques est essentielle (*études cliniques, rapports d'ETS, documents de consensus*). Il semble approprié qu'au moins un cardiologue interventionnel et un chirurgien cardiaque soient disponibles pour l'intervention (*rapports d'ETS, opinion d'experts*).
- Un espace approprié destiné à la pratique de l'intervention est nécessaire (*document de consensus, opinion d'experts*).
- Une formation appropriée à l'intention du personnel de l'équipe multidisciplinaire est nécessaire concernant l'évaluation de l'admissibilité ainsi que la réalisation de l'intervention selon les normes de qualité reconnues par les associations de professionnels et par les normes d'accréditation des établissements (*document de consensus, opinion d'experts*). Celle-ci est cruciale pour optimiser la sélection des patients et réduire la courbe d'apprentissage et donc, le taux de complications.
- Il faut consigner l'information liée à l'évaluation de l'admissibilité de tous les patients chez qui on envisage de pratiquer l'intervention. Dans de tels documents, on doit préciser les raisons de leur inopérabilité (non-admissibilité à une chirurgie cardiaque) et les raisons de refus si les patients ne choisissent pas l'intervention par cathéter (*études cliniques, documents de consensus, opinion d'experts*). Il faut donc prévoir les ressources humaines et financières liées au processus de sélection des patients aux fins de l'intervention, y compris la consignation de l'information requise (*opinion d'experts*).
- Il faut standardiser la définition des manifestations indésirables à l'échelle de la province (*études cliniques, documents de consensus*).
 - Ces définitions devraient être semblables à celles utilisées ailleurs (exemple : *Valve Academic Research Consortium, VARC [Leon et al., 2011]*) (*opinion d'experts*).

- Le personnel des centres doit assurer le suivi des patients ayant subi une implantation par cathéter en mesurant des indicateurs standardisés de bénéfices (p. ex. : qualité de vie, état fonctionnel et cognitif, destination et réadmissions hospitalières après le congé initial), et non seulement la survie, à court et à long terme (*rapports d'ETS, documents de consensus*).
 - Le suivi du patient devrait inclure des évaluations échographiques afin d'évaluer la durabilité de la bioprothèse (*études cliniques, opinion d'experts*).
- Selon les résultats de notre méta-analyse des études cliniques (chapitre 3), une survie à 1 an de 65 % devrait être observée comme standard minimal pour chaque centre.
 - Il est raisonnable de s'attendre à un taux de survie optimal de référence à 1 an d'au moins 75 % et à un seuil minimal de 65 % (*études cliniques*).

Registre provincial

- L'INESSS, en accord avec le MSSS, recommande que les centres où l'intervention est pratiquée participent à un registre provincial mis sur pied en collaboration avec son organisation³¹ (*registres, rapports d'ETS, documents de consensus*). Le budget alloué à l'implantation valvulaire aortique par cathéter doit comprendre le maintien d'un tel registre (*opinion d'experts*).
- Dans chaque centre, ce registre devra faire partie d'un programme d'amélioration continue et d'assurance qualité (*rapports d'ETS, document de consensus, opinion d'experts*). Il faut s'assurer que le registre est bien rempli et que les données sont validées (*opinion d'experts*).
- En accord avec le but fondamental d'avoir un système de soins centré sur le patient, l'objectif principal de ce registre sera de recueillir des données sur les caractéristiques de base de tous les patients (y compris ceux évalués mais qui n'ont pas reçu l'intervention par cathéter), les caractéristiques de l'intervention par cathéter, les manifestations indésirables et les autres résultats cliniques des patients.
- Idéalement, un registre provincial faisant état de l'efficacité clinique de l'implantation valvulaire aortique par cathéter au Québec comprendrait une dimension économique qui pourrait ensuite être utilisée dans le but de réaliser une évaluation économique formelle relative à cette intervention, au sein du système de santé québécois (*rapport d'ETS, documents de consensus, opinion d'experts*). Afin de bien tenir compte de la dimension économique, les éléments qui suivent devraient être pris en considération :
 1. Le coût relatif à l'établissement et au maintien des différents programmes d'implantation valvulaire aortique par cathéter (p. ex. : la construction et (ou) l'entretien de salles d'intervention, l'équipement réutilisable et les coûts indirects);
 2. Les coûts relatifs au processus de sélection des patients (p. ex. : l'évaluation du patient, y compris les examens, les tests diagnostiques et les consultations multidisciplinaires);
 3. Les coûts relatifs aux soins du patient (soins médicaux et coûts des médicaments, dont, entre autres, mais non de façon limitative, les hospitalisations, les honoraires médicaux, les tests d'imagerie, les consultations externes et à la salle d'urgence suivant l'implantation valvulaire aortique par cathéter, les agents pharmacologiques donnés); et
 4. L'efficacité clinique à court et à long terme, telle que mesurée par les taux de survie et la qualité de vie, par exemple, de tous les patients ayant eu une implantation valvulaire aortique par cathéter, de même que de ceux qui ont reçu tout traitement de comparaison pertinent ou qui n'ont bénéficié d'aucun traitement.

31 Un document distinct dans lequel on propose des variables à inclure dans le registre provincial est actuellement en cours de rédaction par l'INESSS, en collaboration avec le Comité scientifique responsable de l'implantation valvulaire aortique par cathéter (liste des membres à l'annexe A).

- Notamment, plusieurs facteurs susceptibles d'influer sur l'efficacité clinique et les coûts relatifs à une implantation valvulaire aortique par cathéter devraient être intégrés au registre :
 1. La nécessité d'avoir recours à de nombreuses interventions pendant le même épisode de soins (c.-à-d. une intervention *valve-in-valve* ou l'utilisation de valves multiples, qui ont une fréquence d'environ 3 % dans la littérature [section 3.1.6]);
 2. La durabilité (ou la « durée utile prévue ») de la valve, elle-même, et par conséquent, la possible nécessité d'en implanter une autre ultérieurement; et
 3. La nécessité de mettre en place un stimulateur cardiaque de façon permanente en raison d'un bloc de conduction auriculo-ventriculaire pouvant suivre une implantation valvulaire aortique par cathéter (associée à des fréquences variant largement, mais qui sont d'au moins 5 % pour ce qui est des bioprothèses Edwards et de 20 % pour ce qui est des bioprothèses CoreValve, selon les registres [section 3.1.7]).

En conclusion, l'implantation valvulaire aortique par cathéter, pour traiter la sténose aortique grave chez des personnes inopérables ou à trop haut risque chirurgical en raison de leur état de santé, suscite plusieurs questionnements. Il s'agit d'une technologie relativement récente et évolutive dans ses raffinements technologiques, mais dont les preuves scientifiques sont encore très limitées. Néanmoins, dans le seul essai clinique randomisé (cohorte *PARTNER-B*), un tiers des patients randomisés et orientés vers une telle implantation étaient décédés ou ont eu un accident vasculaire cérébral grave dans l'année qui a suivi leur intervention (comparativement à 50 % de ceux randomisés et orientés vers le traitement médical/VAB). Il y a lieu de faire preuve de prudence et de discernement pour ce qui est des critères d'admissibilité à une telle intervention et d'informer de façon exhaustive les candidats admissibles des risques de mortalité et de morbidité importantes et du recours possible (ou préalablement exclu), en cas de complication grave au cours de l'intervention, à une chirurgie cardiaque d'urgence.

L'implantation valvulaire aortique par cathéter est une intervention complexe tant pour l'équipement que pour l'infrastructure organisationnelle, qui justifie sa restriction à des centres intégrés désignés pour effectuer un volume suffisant d'interventions selon la meilleure expertise, mais disposant aussi des ressources en personnel, en salles d'intervention et en soins intensifs nécessaires à l'obtention des meilleurs taux de réussite. Un registre provincial qui comporte des caractéristiques similaires à celles des registres canadiens et internationaux assurera la promotion de l'assurance qualité et le développement responsable de cette technologie.

ANNEXE A

Liste des membres du comité scientifique

Les membres (en ordre alphabétique) sont :

Michel Carrier, M. D., FRCSC

Chirurgien cardiaque
Président du Comité scientifique, RQCT
Institut de cardiologie de Montréal (ICM)
Montréal, (Québec)

Benoit de Varennes, M. D., M. Sc., FRCSC

Chirurgien cardiaque
Hôpital Royal Victoria, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Montréal, (Québec)

Éric Dumont, M. D., M. Sc., FRCSC

Chirurgien cardiaque
Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec (IUCPQ)
Québec, (Québec)

Reda Ibrahim, M. D., CSPQ, FRCPC

Cardiologue interventionnel
Institut de cardiologie de Montréal (ICM)
Montréal, (Québec)

Giuseppe Martucci, M. D., CM, FRCPC

Cardiologue interventionnel
Hôpital Royal-Victoria, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Montréal, (Québec)

Michel Nguyen, M. D., FRCPC, CSPQ

Cardiologue interventionnel
Membre de la Table de consultation du RQCT
Hôpital Fleurimont, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Sherbrooke, (Québec)

Nicolas Noiseux, M. D., FRCSC, M. Sc. biologie moléculaire, B. Sc. biochimie

Chirurgien cardiaque
Hôpital Hôtel-Dieu, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Montréal, (Québec)

Josep Rodés-Cabau, M. D., FRCPC

Cardiologue interventionnel
Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec (IUCPQ)
Québec, (Québec)

ANNEXE B

Stratégies de recherche documentaire

1. Chapitres 3 et 4 : Efficacité, innocuité; aspects organisationnels et éthiques

PUBMED, 21 décembre 2010

- [#18](#) Search #16 NOT #5 Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#17](#) Search #16 OR #5 Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#16](#) Search #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#15](#) Search stentless aortic valve implantation[tiab] Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#14](#) Search percutaneous aortic valve implantation[tiab] Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#13](#) Search transcatheter aortic valve implantation[tiab] Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#12](#) Search transfemoral aortic valve implantation[tiab] Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#11](#) Search transcatheter heart valve implantation[tiab] Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#10](#) Search #8 NOT #5 Limits: Publication Date from 2008 to 2011 Sort by: PublicationDate
- [#9](#) Search #5 OR #8 Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#8](#) Search #4 Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#7](#) Search #6 NOT #1 Sort by: PublicationDate (surtout des auteurs)
- [#6](#) Search tavi
- [#5](#) Search #1 OR #2 OR #3 Limits: Publication Date from 2008 to 2011
- [#4](#) Search aortic valve stenosis[mh] AND Heart Valve Prosthesis Implantation[mh]
- [#3](#) Search transapical aortic valve implantation[tiab]
- [#2](#) Search transcatheter aortic valve implantation[tiab] Sort by: PublicationDate
- [#1](#) Search tavi[tiab]

COCHRANE, 21 décembre 2010

- #1 [\(tavi\):ti or \(tavi\):ab](#)
- #2 [\(transcatheter aortic valve implantation\):ti or \(transcatheter aortic valve implantation\):ab](#)
- #3 [\(transapical aortic valve implantation\):ti or \(transapical aortic valve implantation\):ab](#)
- #4 [\(aortic valve stenosis\):kw and \(Heart Valve Prosthesis Implantation\):kw](#)
- #5 [\(#1 OR #2 OR #3\)](#)
- #6 [\(#5 OR #4\)](#)
- #7 [\(#4 AND NOT #5\)](#)

EMBASE, 12 janvier 2011

Limite : de 2008 à 2011

- #1 (tavi OR transcatheter aortic valve implantation OR transapical aortic valve implantation transcatheter OR heart valve implantation OR transfemoral aortic valve implantation OR transcatheter aortic valve implantation OR stentless aortic valve implantation OR percutaneous aortic valve implantation).tiab.
- #2 aorta valve stenosis/ AND heart valve replacement/
- #3 #1 OR #2

2. Chapitre 5 : Considérations économiques

PUBMED, recherche complémentaire, 31 décembre 2010

(«Aortic Valve Stenosis/economics»[Mesh] OR «Aortic Valve Stenosis/nursing»[Mesh] OR «Aortic Valve Stenosis/psychology»[Mesh] OR «Aortic Valve Stenosis/rehabilitation»[Mesh])

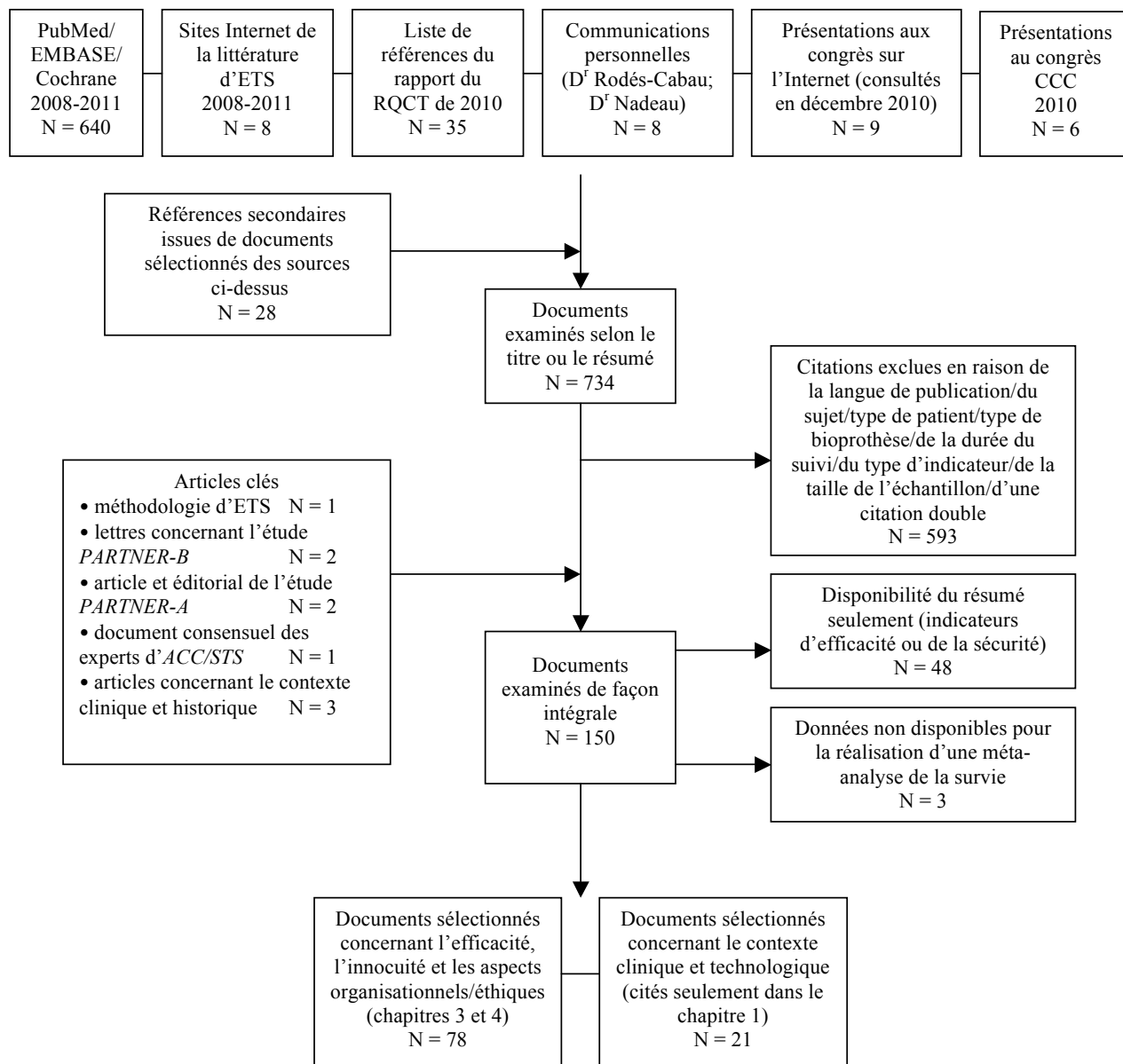
OR

(“Heart Valve Prosthesis Implantation/economics”[Mesh] OR “Heart Valve Prosthesis Implantation/education”[Mesh] OR “Heart Valve Prosthesis Implantation/ethics”[Mesh] OR “Heart Valve Prosthesis Implantation/legislation and jurisprudence”[Mesh] OR “Heart Valve Prosthesis Implantation/nursing”[Mesh] OR “Heart Valve Prosthesis Implantation/psychology”[Mesh] OR “Heart Valve Prosthesis Implantation/rehabilitation”[Mesh] OR “Heart Valve Prosthesis Implantation/utilization”[Mesh])

ANNEXE C

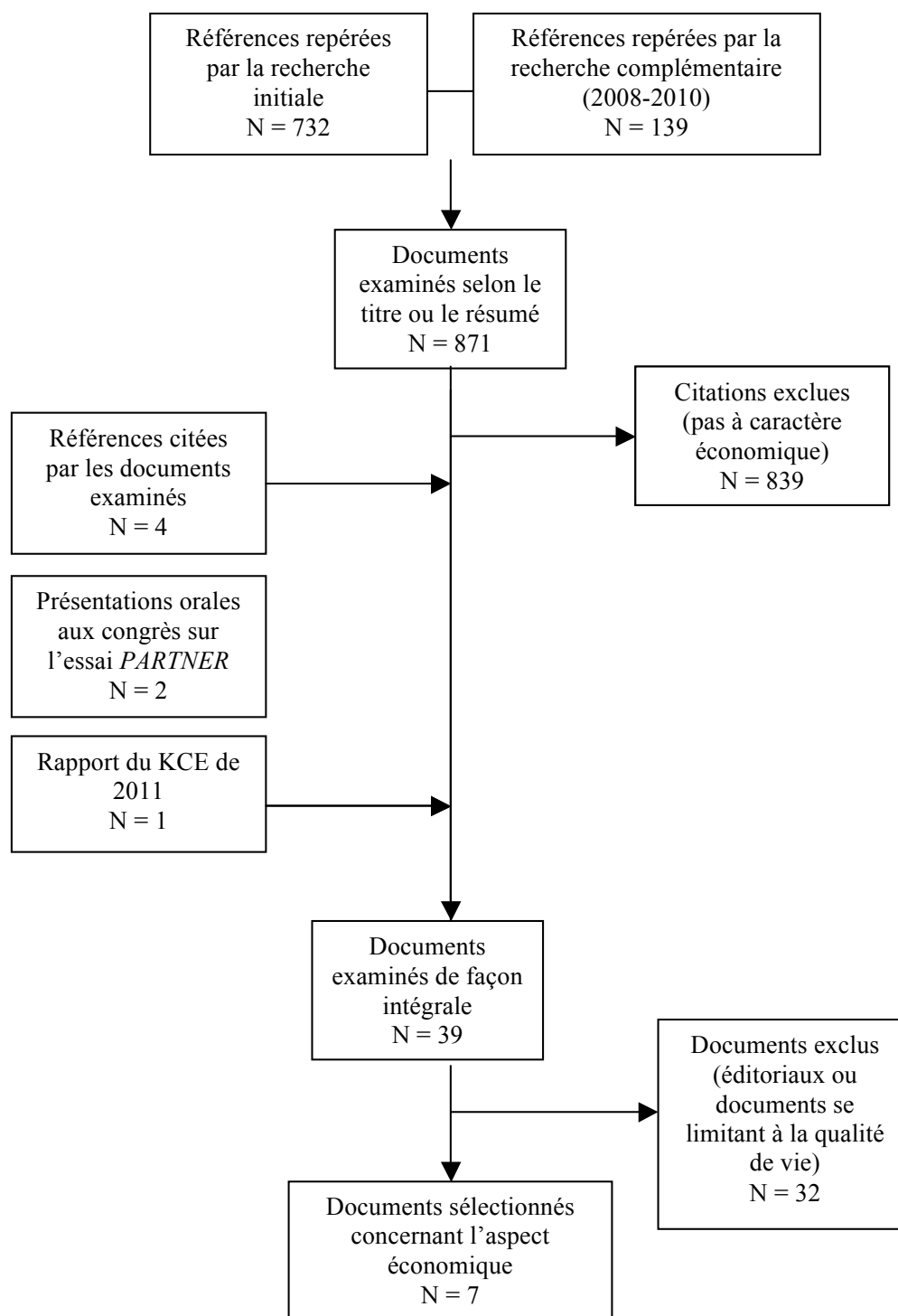
Résultats de la recherche documentaire

Chapitres 3 et 4 – Efficacité, innocuité; aspects organisationnels et éthiques



Abréviations : ETS : évaluation des technologies de la santé; RQCT : Réseau québécois de cardiologie tertiaire; CCC : Canadian Cardiovascular Congress; ACC : American College of Cardiology; STS : Society of Thoracic Surgeons.

Chapitre 5 – Considérations économiques



Abréviations : KCE = *Belgian Health Care Knowledge Centre* ou Centre fédéral belge d'expertise des soins de santé.

ANNEXE D

Tableaux détaillés, par étude

Tableau D1 Caractéristiques des études présentant des données relatives à la survie à 1 an

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	RÉGION À L'ÉTUDE	PLAN DE L'ÉTUDE	PÉRIODE DE RECRUTEMENT	NOMBRE DE PATIENTS (TAVI OMBRÉ)	SUIVI : MOYENNE ± ÉCART-TYPE (MOIS)	TYPE DE BIOPROTHÈSE
ÉTUDES CLINIQUES						
Leon, 2010 « PARTNER-B » (étude randomisée)	21 centres (Canada; É.-U.; Allemagne)	Essai clinique randomisé	mai 2007 à mars 2009	179 : TAVI (TF) 179 : traitement méd., dont 150 : VAB	19,2 ¹ 19,2 ¹	Edwards SAPIEN
Kapadia, 2009	Un seul centre (É.-U.)	Étude comparative, prospective	février 2006 à mars 2007	18 : TAVI (NR) 19 : SAVR 19 : VAB 36 : traitement méd.	9,3 ± 4,3 8,9 ± 3,5 6,0 ± 4,1 6,0 ± 3,5	Edwards SAPIEN
Zierer, 2009	Un seul centre (Allemagne)	Étude comparative appariée, rétrospective	janvier 2006 à avril 2007	21 : TAVI (TA) 30 : sternotomie partielle et SAVR	12 ± 4 12 ± 4	Cribier-Edwards
Walther, 2011	3 centres (Europe)	Série de cas prospective	février 2006 à avril 2008	168 : TAVI (TA)	NR	Cribier-Edwards Edwards SAPIEN
Lefevre, 2011 « PARTNER-EU » (étude non randomisée)	9 centres (Europe)	Série de cas prospective	avril 2007 à janvier 2008	130 : TAVI (61 TF, 69 TA)	NR	Edwards SAPIEN
Rodés-Cabau, 2010	6 centres (Canada)	Série de cas prospective	janvier 2005 à juin 2009	339 : TAVI (162 TF, 177 TA)	8,0 (3-14) ¹	Cribier-Edwards/ Edwards SAPIEN/ Sapien XT
Gurvitch, 2010	Un seul centre (Canada)	Série de cas prospective	janvier 2005 à décembre 2006	70 : TAVI (55 TF, 15 TA)	44,4 (40,8-51,6) ¹	Cribier-Edwards/ Edwards SAPIEN
Himbirt, 2009	Un seul centre (France)	Série de cas prospective	octobre 2006 à novembre 2008	75 : TAVI (51 TF, 24 TA)	10 ± 6	Edwards SAPIEN
Thielmann, 2009 ²	Un seul centre (Allemagne)	Série de cas prospective	mai 2005 à novembre 2008	39 : TAVI (15 TF, 24 TA)	NR	Cribier-Edwards/ Edwards SAPIEN

¹Médiane (écart interquartile, s'il y a lieu).

²Neuf patients de cette étude qui ont eu une implantation valvulaire aortique par cathéter participaient aussi à l'étude du multi-centre « PARTNER-EU »; certains résultats de l'étude de Lefevre *et al.* [2011] pourraient en conséquence se chevaucher.

Abréviations : TAVI : *transcatheter aortic valve implantation* ou implantation valvulaire aortique par cathéter; TF : par voie transfémorale; TA : par voie transapicale; NR : (données) non rapportées; VAB : valvuloplastie aortique par ballonnet; SAVR : *surgical aortic valve replacement* ou chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

Tableau D1 (suite)

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	RÉGION À L'ÉTUDE	CONCEPTION DE L'ÉTUDE	PÉRIODE DE RECRUTEMENT	NOMBRE DE PATIENTS (TAVI OMBRÉ)	SUIVI : MOYENNE ± ÉCART-TYPE (MOIS)	TYPE DE BIOPROTHÈSE
Otten, 2008	Un seul centre (Pays- Bas)	Étude comparative, prospective	septembre 2005 à septembre 2007	39 TAVI (TF)	13 ± 7	CoreValve
				14 SAVR	11 ± 9	
				3 VAB	5 ± 6	
				16 traitements méd. (refus d'autres traitements)	11 ± 7	
Rajani, 2010	Un seul centre (Angleterre)	Étude comparative, rétrospective	décembre 2007 à juin 2009	28 traitements méd. (patients non admissibles à la TAVI)	12 ± 6	CoreValve
				38 TAVI (TF + TSC)	8,2 ¹	
Grube, 2008	Un seul centre (Allemagne)	Série de cas prospective	février 2005 à mars 2008	47 traitements méd., dont 14 : VAB	4,8 ¹	CoreValve
Sinning, 2010	Un seul centre (Allemagne)	Série de cas prospective	NR	136 : TAVI (10 TI, 123 TF, 3 TSC) 77 : TAVI (TF)	NR 9,4 (1,6-14,6) ¹	CoreValve
REGISTRES						
Registre national belge (Bosmans, 2011)	15 centres, (Belgique)	Série de cas prospective	NR à avril 2010	328 TAVI (187 ES : 99 TF, 88 TA; 141 CV : 133 TF, 8 TSC)	NR	Edwards SAPIEN, CoreValve
Registre SOURCE*	32 centres (Europe)	Série de cas prospective	novembre 2007 à janvier 2009	1 038 TAVI (463 TF, 575 TA)	suivi à 1 an pour 98 % des patients	Edwards SAPIEN
Registre UK- TAVI*	26 centres (Royaume- Uni)	Série de cas prospective	janvier 2007 à décembre 2009	872 TAVI (402 ES : 179 TF, 220 TA, 3 NR; 460 CV : 417 TF, 41 TSC, 2 NR)	11,0 ¹	Edwards SAPIEN, CoreValve
Registre Italian CoreValve (Tamburino, 2011)	14 centres (Italie)	Série de cas prospective	juin 2007 à décembre 2009	663 TAVI	19 ± 6 suivi à 1 an pour 94 % des patients	CoreValve

¹ Médiane (écart interquartile, s'il y a lieu).

* Données issues de présentations à des congrès scientifiques, tous deux tenus en 2010 (Wendler, ESC Congress et Ludman, euroPCR, respectivement).

Abréviations : TAVI : transcatheter aortic valve implantation ou implantation valvulaire aortique par cathéter; TF : par voie transfémorale; TA : par voie transapicale; TSC : par voie sous-clavière; TI : par voie transiliaque; NR : (données) non rapportées; VAB : valvuloplastie aortique par ballonnet; SAVR : surgical aortic valve replacement ou chirurgie de remplacement valvulaire aortique; ES : Edwards SAPIEN; CV : CoreValve; méd. : médicaux.

Tableau D2 Caractéristiques des patients dans les études présentant des données relatives à la survie à 1 an

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	NOMBRE DE PATIENTS (TAVI OMBRÉ)	ÂGE : MOYENNE ± ÉCART-TYPE	% D'HOMMES	EUROSCORE LOGISTIQUE, % (MOYENNE ± ÉCART-TYPE)	SCORE STS, % (MOYENNE ± ÉCART-TYPE)	AORTE DE PORCELAINE, %	FAIBLE FÉVG*, %
ÉTUDES CLINIQUES: EDWARDS							
Leon, 2010	179 TAVI (TF)	83,1 ± 8,6	45,8	26,4 ± 17,2	11,2 ± 5,8	19	NR
	179 traitements méd. (150 VAB)	83,2 ± 8,3	46,9	30,4 ± 19,1	12,1 ± 6,1	11	NR
Kapadia, 2009	18 TAVI (8 VAB)	81 ± 6	67	27,8 ± 18,8	11,4 ± 7,5	17	25
	19 SAVR (3 VAB)	78 ± 7	53	18,3 ± 8,4	9,2 ± 6,7	13	16
	19 VAB	81 ± 8	63	35,2 ± 20,9	17,9 ± 13,6	6	42
	36 traitements méd.	83 ± 8	47	25,4 ± 17,6	12,6 ± 9,2	11	19
Zierer, 2009	21 TAVI (TA)	85 ± 6	29	38 ± 14	NR	14	24
	30 SAVR**	82 ± 4	37	35 ± 9	NR	0	20
Walther, 2011	168 TAVI (TA)	82,1 ± 5,6	24	27 ± 12,7	NR	NR	NR
Lefevre, 2011	130 TAVI	82,1 ± 5,5	44,6	30 ± 13,7	11,6 ± 6,5	NR	NR
	61 TF	82,3 ± 5,2	39	25,7 ± 11,5	11,3 ± 6,1	NR	NR
	69 TA	81,9 ± 5,7	49	33,8 ± 14,4	11,8 ± 6,8	NR	NR
Rodés-Cabau, 2010	339 TAVI	81 ± 8	44,8	NR	9,8 ± 6,4	18	16
	162 TF	83 ± 8	56	NR	9 ± 5,8	17	16
	177 TA	80 ± 8	34	NR	10,5 ± 6,9	19	16
Gurvitch, 2010	70 TAVI (55 TF, 15 TA)	84,7 ± 7,6	NR	31,7 ± 16	9,6 ± 3,5	27	17
Himbert, 2009	75 TAVI	82 ± 8	55	26 ± 13	16 ± 7	12	NR
	51 TF	82 ± 7	49	25 ± 13	15 ± 7	6	NR
	24 TA	82 ± 10	67	28 ± 13	18 ± 9	26	NR
Thielmann, 2009	39 TAVI	81,4 ± 5	38	44,2 ± 12,6	17,9 ± 6,1	18	NR
	15 TF	79,6 ± 4,5	47	38,1 ± 8,1	15,1 ± 4,1	13	NR
	24 TA	82,7 ± 5,1	33	52,5 ± 13,4	19,9 ± 7,5	25	NR

* Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG) < 30 % (Kapadia; Zierer), FÉVG < 40 % (Rodés-Cabau), FÉVG < 35 % (Gurvitch), **sternotomie partielle.

Abréviations : TAVI : transcatheter aortic valve implantation ou implantation valvulaire aortique par cathéter; TF : par voie transfémorale; TA : par voie transapicale; NR : (données) non rapportées; VAB : valvuloplastie aortique par ballonnet; méd. : médicaux.

Tableau D2 (suite)

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	NOMBRE DE PATIENTS (TAVI OMBRÉ)	ÂGE : MOYENNE ± ÉCART-TYPE	% D'HOMMES	EUROSCORE LOGISTIQUE, % (MOYENNE ± ÉCART-TYPE)	SCORE STS, % (MOYENNE ± ÉCART-TYPE)	AORTE DE PORCELAINE, %	FAIBLE FÉVG*, %
ÉTUDES CLINIQUES: COREVALVE							
Otten, 2008	39 TAVI (TF)	81 ± 7	46	15 ± 6	NR	NR	8
	14 SAVR	81 ± 5	50	9 ± 11	NR	NR	15
	3 VAB	82 ± 9	67	22 ± 15	NR	NR	33
	16 traitements méd. (refus)	82 ± 14	38	25 ± 14	NR	NR	23
	28 traitements méd. (non adm.)	82 ± 9	52	17 ± 12	NR	NR	12
Rajani, 2010	38 TAVI (TF, TSC)	83 ¹	55	24 ± 15	NR	NR	NR
	47 traitements méd./VAB	81 ¹	48	13 ± 7	NR	NR	NR
Grube, 2008	136 TAVI (10 TI, 123 TF, 3 TSC)	81,5 ± 6,9	42	23,1 ± 15	8,9 ± 6,5 ²	NR	NR
Sinning, 2010	77 TAVI (TF)	80,8 ± 6,7	48	31,2 ± 17,6	9,3 ± 6,1	NR	NR
REGISTRES							
Registre belge (ES + CV)	328 TAVI	83 ± 6	46	28 ± 16	NR	8	NR
	187 ES (99 TF, 88 TA)	83 ± 6	47	30 ± 16	NR	7	NR
	141 CV (133 TF, 8 TSC)	82 ± 6	44	25 ± 15	NR	9	NR
Registre SOURCE (ES)	1 038 TAVI	81,1 ± 6,9 ^{2,3}	45 ³	27,6 ± 15,5 ²	NR	8,3	NR
	463 TF	81,7 ± 6,7	45	25,7 ± 14,5	NR	4,5	NR
	575 TA	80,7 ± 7,0	44	29,1 ± 16,3	NR	11	NR
UK TAVI (ES + CV)	872 TAVI	83 (78-87) ¹	52	21,6 ⁴	NR	NR	8
	602 TF	83 (78-87) ¹	52	20,3 ⁴	NR	NR	7
	268 autres	83 (79-87) ¹	54	24,5 ⁴	NR	NR	9
	402 ES	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Italian Core Valve	460 CV	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	663 TAVI : 599 TF, 64 TSC	81,0 ± 7,3	44	23,0 ± 13,7	NR	11	20

* « Insuffisance ventriculaire gauche » (Otten); fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG) < 30 % (UK TAVI), FÉVG < 40 % (Italian Core Valve).

¹ Médiane (écart interquartile, s'il y a lieu); ² moyenne pondérée ± écart-type (données fournies en fonction de l'approche privilégiée); ³ données issues de Thomas *et al.*, 2010; ⁴ aucune mention quant à l'écart-type.

Abréviations : TAVI : transcatheter aortic valve implantation ou implantation valvulaire aortique par cathéter; TF : par voie transfémorale; TA : par voie transapicale; TSC : par voie sous-clavière; TI : par voie transiliaque; NR : (données) non rapportées; VAB : valvuloplastie aortique par ballonnet; SAVR : surgical aortic valve replacement ou chirurgie de remplacement valvulaire aortique; ES : Edwards SAPIEN; CV : CoreValve; méd. : médicaux; non adm. : patients non admissibles à l'implantation par cathéter.

Tableau D3 Résultats des études (et scores de risque chirurgical comparatifs)

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	NOMBRE DE PATIENTS (TAVI OMBRÉ)	SUCCÈS DE L'INTERVENTION, %	SURVIE À 1 AN, %	MORTALITÉ À 30 JOURS, %	COMPLICATIONS VASCULAIRES/ SITE PRINCIPAL D'INSERTION DU CATHÉTER, %	AVC À 30 JOURS, %	EUROSCORE LOGISTIQUE, % (MOYENNE ± ÉCART-TYPE)	SCORE STS, % (MOYENNE ± ÉCART-TYPE)
ÉTUDES CLINIQUES : EDWARDS								
Leon, 2010	179 TAVI (TF)	97	69	5,0	16	6,7	26,4 ± 17,2	11,2 ± 5,8
	179 traitements méd. (150 VAB)	-	50	2,8	1,1	1,7	30,4 ± 19,1	12,1 ± 6,1
Kapadia, 2009	18 TAVI (NR) (8 VAB)	94	78	5,6	NR	0	27,8 ± 18,8	11,4 ± 7,5
	19 SAVR (3 VAB)	100	94	0	NR	0	18,3 ± 8,4	9,2 ± 6,7
	19 VAB	NR	53	NR	NR	NR	35,2 ± 20,9	17,9 ± 13,6
	36 traitements méd.	-	58	NR	NR	NR	25,4 ± 17,6	12,6 ± 9,2
Zierer, 2009	21 TAVI (TA)	95	76	14	NR	0	38 ± 14	NR
	30 SAVR**	100	83	10	NR	3,3	35 ± 9	NR
Walther, 2011	168 TAVI (TA)	96	63	15	NR	2,4	27 ± 12,7	NR
Lefevre, 2011	130 TAVI	88	63	14	11	2,3	30 ± 13,7	11,6 ± 6,5
	61 TF	87	78	8,2	16	3,3	25,7 ± 11,5	11,3 ± 6,1
	69 TA	90	49	19	5,8	1,5	33,8 ± 14,4	11,8 ± 6,8
Rodés-Cabau, 2010	339 TAVI	93	76	11	13	2,3	NR	9,8 ± 6,4
	162 TF	90	75	9,5	13	3,1	NR	9 ± 5,8
	177 TA	96	78	11	13	1,7	NR	10,5 ± 6,9
Gurvitch, 2010	70 TAVI (55 TF, 15 TA)	89	81	16	NR	NR	31,7 ± 16	9,6 ± 3,5
Himbert, 2009	75 TAVI	93	78	8,0	11	4,0	26 ± 13	16 ± 7
	51 TF	90	81	7,8	12	5,9	25 ± 13	15 ± 7
	24 TA	100	74	8,3	8,3	0	28 ± 13	18 ± 9
Thielmann, 2009	39 TAVI	97	64	18	13	2,6 ¹	44,2 ± 12,6	17,9 ± 6,1
	15 TF	100	68	13	33	6,7 ¹	38,1 ± 8,1	15,1 ± 4,1
	24 TA	96	62	21	0	0 ¹	52,5 ± 13,4	19,9 ± 7,5

¹AVC ou accident ischémique transitoire; **sternotomie partielle.

Abréviations : TAVI : transcatheter aortic valve implantation ou implantation valvulaire aortique par cathéter; TF : par voie transfémorale; TA : par voie transapicale; NR : (données) non rapportées; VAB : valvuloplastie aortique par ballonnet; méd. : médicaux.

Tableau D3 (suite)

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	NOMBRE DE PATIENTS (TAVI OMBRÉ)	SUCCÈS DE L'INTERVENTION, %	SURVIE À 1 AN, %	MORTALITÉ À 30 JOURS, %	COMPLICATIONS VASCULAIRES/ SITE PRINCIPAL D'INSERTION DU CATHÉTER, %	AVC À 30 JOURS, %	EUROSCORE LOGISTIQUE, % (MOYENNE ± ÉCART-TYPE)	SCORE STS, % (MOYENNE ± ÉCART-TYPE)
ÉTUDES CLINIQUES : COREVALVE								
Otten, 2008	39 TAVI (TF)	NR	87	NR	NR	NR	15 ± 6	NR
	14 SAVR	NR	62	NR	NR	NR	9 ± 11	NR
	3 VAB	NR	0	NR	NR	NR	22 ± 15	NR
	16 traitements méd. (refus)	-	40	NR	NR	NR	25 ± 14	NR
	28 traitements méd. (non adm.)	-	77	NR	NR	NR	17 ± 12	NR
Rajani, 2010	38 TAVI (TF, TSC)	97	87	7,9	2,6	2,6	24 ± 15	NR
	47 traitements méd./VAB	-	72	NR	NR	NR	13 ± 7	NR
Grube, 2008	136 TAVI (10 TI, 123 TF, 3 TSC)	86	64	12	NR	4,4 ¹	23,1 ± 15	8,9 ± 6,5 ²
Sinning, 2010	77 TAVI (TF)	97	74	10	NR	NR	31,2 ± 17,6	9,3 ± 6,1
Registre belge (ES + CV)	328 TAVI	97	83	11	NR	5	28 ± 16	NR
	187 ES (99 TF, 88 TA)	97	82 TF, 63 TA, 73 ES	12	NR	5	30 ± 16	NR
	141 CV (133 TF, 8 TSC)	98	78 TF, 100 TSC, 79 CV	11	NR	4	25 ± 15	NR
Registre SOURCE (ES)	1 038 TAVI	94	76	8,5	7,0	2,5	27,6 ± 15,5 ²	NR
	463 TF	95	81	6,3	11	2,4	25,7 ± 14,5	NR
	575 TA	93	72	10,3	2,4	2,6	29,1 ± 16,3	NR
UK TAVI	872 TAVI	99	80	6,9	NR	3,9 ³	21,6 ⁴	NR
	602 TF	NR	82	5,2	≈ 4,5	4 ³	20,3 ⁴	NR
	268 autres	NR	76	10,9	≈ 0,5	3,8 ³	24,5 ⁴	NR
	402 ES	NR	80	8,9	≈ 2,0	NR	NR	NR
Italian CoreValve	460 CV	NR	82	5,5	≈ 4,0	NR	NR	NR
	663 TAVI : 599 TF, 64 TSC	98	85	5,4	2,0	NR	23,0 ± 13,7	NR

¹ AVC léger ou grave; ² moyenne pondérée ± écart-type (données fournies en fonction de l'approche privilégiée); ³ en milieu hospitalier; ⁴ aucune mention quant à l'écart-type.

Abréviations : TAVI : transcatheter aortic valve implantation ou implantation valvulaire aortique par cathéter; TF : par voie transfémorale; TA : par voie transapicale; TSC : par voie sous-clavière; TI : par voie transiliaque; NR : (données) non rapportées; VAB : valvuloplastie aortique par ballonnet; SAVR : surgical aortic valve replacement ou chirurgie de remplacement valvulaire aortique; ES : Edwards SAPIEN; CV : CoreValve; méd. : médicaux; non adm. : patients non admissibles à l'implantation par cathéter.

Tableau D4 Résultats relatifs à la qualité de vie

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION, RÉGION	N ^{BRE} DE PATIENTS AU DÉPART/LORS DU SUIVI	SUIVI (MOIS)	APPROCHE, TYPE DE BIO-PROTHÈSE	ÂGE : MOYENNE ± ÉCART-TYPE; % D'HOMMES	EUROSCORE LOGISTIQUE, SCORE STS; MOYENNE ± ÉCART-TYPE	DONNÉES RELATIVES À LA QUALITÉ DE VIE AVANT L'INTERVENTION; MOYENNE ± ÉCART-TYPE	DONNÉES RELATIVES À LA QUALITÉ DE VIE LORS DU SUIVI
Cohen, 2010*, Canada/É.-U./Europe (« PARTNER-B ») (¶Leon, 2010)	179/NR	1, 6, 12	TF, ES	83 ± 9; 46	26,4 ± 17,2¶, 11,2 ± 5,8	SF-12 SCP : 28,2 ± 7,7 SF-12 SCM : 44,5 ± 12,2 KCCQ : 36,2 ± 20,5 EQ-5D : 0,59 ± 0,23	valeurs non rapportées sauf dans les courbes; pour toutes les mesures, écarts statistiquement significatifs à presque tous les intervalles de temps, comparativement aux témoins; valeurs visiblement plus élevées aux moments du suivi qu'avant l'intervention, chez les patients ayant eu une « TAVI »
Ussia, 2009, Italie	39/30	5	NR, CV	81,7 ± 4,7; 43	25,3 ± 8,1, NR	SF-12 SCP : 28,5** SF-12 SCM : 37,8**	SF-12 SCP : 41,3† SF-12 SCM : 48,3†
Bekeredjian, 2010, Allemagne	87/80	6	TF, CV	86 ± 2,9; 41	24 ± 15,1, 18,1 ± 10,2	SF-36 SCP : 28,4 ± 10 SF-36 SCM : 37,3 ± 10,8	SF-36 SCP : 46,8 ± 9,2† SF-36 SCM : 50,6 ± 10,1†
Gotzmann, 2010, Allemagne	51/44	1	TF et TSC, CV	79,1 ± 7; 50	18,3 ± 12,4, NR	Total du MLHFQ : 44 ± 19,1	Total du MLHFQ : 28 ± 17,5†
Krane, 2010, Allemagne	99/68	3	TF/TSC, CV et TA, ES	81 ± 6; 41	20 (médiane), NR	SF-36 SCP : 31,2 ± 1,2 SF-36 SCM : 48,5 ± 1,8	SF-36 SCP : 38,6 ± 1,6† SF-36 SCM : 47,3 ± 1,7
Lefevre, 2011, Europe	130/ EQ-5D : 31 TF, 20 TA; KCCQ : 33 TF, 23 TA	12	TF et TA, ES	82,1 ± 5,5; 45	30,0 ± 13,7, 11,6 ± 6,5	EQ-5D : 0,57 ± 0,32 (TF); 0,59 ± 0,30 (TA) KCCQ : 49,9 ± 21,7 (TF); 49,6 ± 22,7 (TA)	EQ-5D : 0,62 ± 0,31 (TF); 0,66 ± 0,43 (TA) KCCQ : 67,9 ± 23,7† (TF); 77,1 ± 23,4† (TA)
Svensson, 2008, É.-U.	40/NR	6	TA, ES	83,7 ± 5,2; 52	35,5 ± 15,3, 13,4 (écart-type NR)	SF-12 SCP : 28,7 ± 6,1 SF-12 SCM : 48,1 ± 11,5	SF-12 SCP : 35,2 ± 7,4† SF-12 SCM : 50,4 ± 11,7

* Présentation orale, congrès de l'*American Heart Association* de 2010; ** $p < 0,001$ relatif à la comparaison entre les données obtenues avant l'intervention et les données liées à la population générale;

† $p < 0,001$ relatif à la comparaison entre les données obtenues avant l'intervention et les données de suivi; ‡ $p = 0,002$ relatif à la comparaison entre les données obtenues avant l'intervention et les données de suivi. Toutes les comparaisons non soulignées n'étaient pas statistiquement significatives. NR : (données) non rapportées; ES : Edwards SAPIEN; CV : CoreValve; TF : par voie transfémorale; TA : par voie transapicale; TSC : par voie sous-clavière.

Tableau D5 Enjeux organisationnels liés aux documents de consensus d'experts

PATIENTS ADMISSIBLES	CARACTÉRISTIQUES DES CENTRES OÙ L'INTERVENTION EST PRATIQUEE	CHOIX DU DISPOSITIF	COMMENTAIRES LIÉS AUX REGISTRES	COMMENTAIRES LIÉS AUX AUTRES MÉTHODES DE SUIVI DE LA PERFORMANCE
États-Unis (AHA) [Rosengart <i>et al.</i> , 2008]	Même après l'approbation de la FDA, on devrait limiter l'utilisation des dispositifs à implantation par cathéter à un petit nombre de centres où le personnel a beaucoup d'expérience en chirurgie et en cathétérisme jusqu'à ce que ces dispositifs soient bien éprouvés. Il faudra raffiner considérablement la formation, les rôles et les habitudes classiques des cardiologues et des chirurgiens, et avoir une collaboration étroite entre les disciplines. Le milieu optimal pourrait bien être une salle « hybride ».	Aucune remarque particulière	L'établissement de plans d'études et de paramètres d'évaluation adéquats des résultats représente un important défi. Il se pourrait que l'utilisation de registres plutôt que d'ECR soit nécessaire, comme dans le cas des patients âgés ou de ceux exposés à un risque élevé. La standardisation des pratiques de déclaration assez variables jusqu'à présent améliorera considérablement le développement du champ de cette pratique.	Il sera important d'employer des lignes directrices et des évaluations objectives des résultats qui tiennent compte des scores de stratification du risque dans le cadre de l'évaluation des résultats liés aux nouveaux traitements de la sténose aortique valvulaire.
Europe (EACTS/ESC/EAPCI) [Vahanian <i>et al.</i> , 2008]	La pratique de l'intervention, surtout en début de programme, devrait être limitée à un petit nombre de centres où l'on effectue un grand volume d'interventions et qui présentent des services de cardiologie et de chirurgie cardiaque dotés de personnel présentant une expertise quant à l'intervention en cas de cardiopathie structurale et à la chirurgie valvulaire à risque élevé.	L'implantation de dispositifs par ballonnet et de dispositifs auto-déployés par cathéter est considérée réalisable.	En plus de recruter des patients dans des ECR, il faut recueillir des données dans les registres régionaux, nationaux ou internationaux qui sont obligatoires dans le cadre de l'évaluation avant que l'intervention ne puisse être offerte dans la collectivité médicale générale. Il est essentiel que les données soient exhaustives.	Les hôpitaux doivent conserver des preuves de la collaboration médico-chirurgicale étroite et tenir un registre de tous les patients candidats, peu importe la stratégie de traitement finale, afin d'assurer l'évaluation continue. La durée du suivi lié à l'évaluation de la sécurité doit être d'au moins 1 an pendant la phase précédant la mise en marché et idéalement de 5 ans dans le cadre de la surveillance postcommercialisation.

Abréviations : FDA : Food and Drug Administration des États-Unis; ECR : essai clinique randomisé; EACTS : European Association of Cardio-Thoracic Surgery; ESC : European Society of Cardiology; EAPCI : European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions.

Tableau D6 Enjeux organisationnels liés aux récents rapports d'ETS

PATIENTS ADMISSIBLES	PROCESSUS DE SÉLECTION DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉQUIPE MÉDICALE	CARACTÉRISTIQUES DES CENTRES OÙ L'INTERVENTION EST PRATiquÉE	VOLUME DE PATIENTS
NICE, 2011 (Royaume-Uni)				
Patients qui présentent un mauvais pronostic en raison d'une sténose aortique et qui ne peuvent subir un remplacement chirurgical. Quant à ceux qui pourraient subir une chirurgie, offre de l'intervention par cathéter uniquement dans des cas particuliers.	Décision qui revient à une équipe multidisciplinaire qui comprend un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque, un anesthésiste cardiaque et un spécialiste en imagerie cardiaque	Entraînement spécial et expérience en cardiologie interventionnelle	Soutien chirurgical cardiaque et vasculaire pour le traitement d'urgence des complications Les données de tous les patients doivent être entrées dans l' <u>UK Central Cardiac Audit Database</u> .	Non précisé
HAS, 2008 (France)				
Patients récusés à la chirurgie conventionnelle sans alternative. Deux sous populations sont distinguées : les patients non admissibles à la chirurgie, et les patients à haut risque chirurgical	<u>Décision collégiale</u> faisant intervenir quatre médecins responsables de l'implantation dans le centre (cardiologue non interventionnel, cardiologue interventionnel, chirurgien cardiaque et anesthésiste), selon les critères prédéfinis et le choix de la technique d'implantation (voie TF ou TA)	Équipes médicales et para-médicales préalablement formées à la technique (nécessité de validation par les experts du domaine en collaboration avec les sociétés savantes). Pendant TAVI par voie TF : présence de deux cardiologues interventionnels, d'un chirurgien cardiaque et d'un anesthésiste; disponibilité d'un cardiologue échographiste. Pendant TAVI par voie TA : mêmes critères, sauf un cardiologue interventionnel et deux chirurgiens cardiaques. Expérience de la VAB, de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes et des ECMO percutanées, du franchissement du rétrécissement aortique serré.	Centre pratiquant > 200 remplacements valvulaires aortiques par an. Centre médico-chirurgical sur le même site. <u>Salle de cathétérisme avec ambiance conforme à celle d'un bloc opératoire</u> en matière d'asepsie; une salle angio-chirurgicale dite « hybride » est optimale. Nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques. Possibilité de réalisation d'une circulation extracorporelle. <u>Participation au suivi postinscription.</u>	La population cible estimée est d'environ 600 patients par an.

Abréviations : NICE : *National Institute for Health and Clinical Excellence*; HAS : Haute Autorité de Santé; TF : par voie transfémorale; TA : par voie transapicale; VAB : valvuloplastie aortique par ballonnet; ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation* ou oxygénation par membrane extracorporelle.

ANNEXE E

SÉLECTION DES PATIENTS DANS LES 17 ÉTUDES (CHAPITRE 3)

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE L'ÉTUDE	PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION ET DÉFINITION DU RISQUE ÉLEVÉ OU DE L'INOPÉRABILITÉ	CRITÈRES D'EXCLUSION	PROCESSUS DÉCISIONNEL QUANT À L'ADMISSIBILITÉ
Leon, 2010	Patients atteints d'une sténose aortique grave qui présentaient des symptômes cardiaques (classe NYHA $\geq$ II) et qui n'étaient pas considérés comme de bons candidats à la chirurgie en raison d'affections concomitantes associées à une probabilité de $\geq 50\%$ de décès ou de morbidité grave et irréversible dans les 30 jours suivant la chirurgie	23 critères d'exclusion dans l'annexe de l'article publié, y compris une espérance de vie < 12 mois en raison d'affections comorbides non cardiaques et de feuillets valvulaires aortiques calcifiés et épaissis.	À la suite de consultations officielles avec un cardiologue et deux chirurgiens cardiovasculaires, le patient était d'accord que des facteurs médicaux empêchaient l'exécution de la chirurgie, sur le fait que la probabilité de décès ou de morbidité grave et irréversible était plus grande que la probabilité d'une amélioration significative. Les facteurs médicaux ou anatomiques qui ont mené à cette conclusion étaient précisés dans les notes des consultations.
Kapadia, 2009	Patients atteints d'une sténose aortique grave qui ont été jugés inopérables ou dont le risque de mortalité chirurgicale était de $> 15\%$	On mentionne les critères d'exclusion suivants : thrombocytopénie, cancer, dysfonction ventriculaire gauche grave, âge < 70 ans.	Patients évalués par deux chirurgiens indépendants. Le processus décisionnel comprenait les éléments suivants : la considération de la présentation clinique, l'examen physique, les tests diagnostiques et la situation sociale.
Zierer, 2009	Patients âgés de 75 ans et plus atteints d'une sténose aortique grave symptomatique qui présentaient un risque chirurgical élevé : résultat EuroScore logistique $> 20\%$	Non précisés dans l'article publié	Les patients étaient généralement admissibles à une implantation par cathéter et à un remplacement chirurgical peu invasif par sternotomie supérieure partielle; la décision finale était principalement fondée sur la préférence du patient.
Walther, 2011	Patients âgés de 70 ans et plus atteints d'une sténose aortique grave qui présentaient un résultat EuroScore additif ≥ 9 et une aorte de porcelaine	Non précisés dans l'article publié	Aucune information présentée dans l'article publié
Lefevre, 2011	Patients atteints d'une sténose aortique dégénérative grave symptomatique qui présentaient une insuffisance cardiaque dont la classe NYHA était $\geq$ II, un résultat EuroScore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$ ou une contre-indication à la chirurgie comme une aorte de porcelaine, une radiothérapie thoracique antérieure ou une malformation thoracique grave	13 critères d'exclusion, y compris une espérance de vie < 12 mois	Le processus d'évaluation interdisciplinaire visant à déterminer l'admissibilité à l'étude était assurée par une équipe locale consacrée.

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE L'ÉTUDE	PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION ET DÉFINITION DU RISQUE ÉLEVÉ OU DE L'INOPÉRABILITÉ	CRITÈRES D'EXCLUSION	PROCESSUS DÉCISIONNEL QUANT À L'ADMISSIBILITÉ
Rodés-Cabau, 2010b	Patients atteints d'une sténose aortique grave symptomatique qui étaient jugés inopérables ou exposés à un risque chirurgical très élevé	Non précisés dans l'article publié	Tous les candidats potentiels étaient évalués par une équipe multi-disciplinaire qui déterminait l'admissibilité selon un protocole d'investigation systématique. Les membres de l'équipe présentaient les raisons précises qui motivaient les décisions au cours de leurs conférences téléphoniques hebdomadaires.
Gurvitch, 2010	Patients atteints d'une sténose aortique grave symptomatique à qui la chirurgie ne convenait pas en raison d'un risque chirurgical jugé excessif ou prohibitif	Les critères d'exclusion comprenaient la faible probabilité d'une qualité de vie ou d'une espérance de vie raisonnables après l'intervention.	Une équipe constituée de cardiologues et de chirurgiens cardiaques expérimentés déterminait les patients à qui la chirurgie ne convenait pas.
Himbert, 2009	Patients atteints d'une sténose aortique grave symptomatique qui présentaient un risque chirurgical élevé ou des contre-indications à la chirurgie de remplacement valvulaire (résultat EuroScore logistique $\geq 20\%$ ou score STS $\geq 10\%$), dont l'espérance de vie était > 1 an, dont les caractéristiques anatomiques étaient convenables et qui n'avaient pas besoin de subir un pontage aorto-coronarien	Non précisés dans l'article publié	La décision était prise à la suite d'une évaluation multidisciplinaire.
Thielmann, 2009	Patients atteints d'une sténose aortique symptomatique pour qui une chirurgie de remplacement valvulaire présentait un risque très élevé : résultat EuroScore logistique $> 30\%$ ou score STS $> 15\%$	Non précisés dans l'article publié	On discutait de chaque cas pendant une séance interdisciplinaire; les patients refusaient la chirurgie ou étaient jugés non admissibles par un chirurgien expérimenté. La décision finale quant à l'implantation par cathéter était fondée sur des discussions et des entrevues exhaustives, qui incluaient les proches des patients.

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE L'ÉTUDE	PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION ET DÉFINITION DU RISQUE ÉLEVÉ OU DE L'INOPÉRABILITÉ	CRITÈRES D'EXCLUSION	PROCESSUS DÉCISIONNEL QUANT À L'ADMISSIBILITÉ
Otten, 2008	Patients atteints d'une sténose aortique qui étaient jugés non admissibles à la chirurgie ou de mauvais candidats à la chirurgie : initialement, âge ≥ 80 ans ou résultat EuroScore logistique ≥ 20 %; ensuite, âge ≥ 75 ans ou résultat EuroScore logistique ≥ 15 % Peu importe l'âge et le résultat EuroScore, l'implantation par cathéter était également proposée en présence de comorbidités graves (p. ex. aorte de porcelaine, insuffisance respiratoire, hypertension pulmonaire)	Non précisés dans l'article publié	À la suite de l'évaluation clinique de chacun des patients, une réunion particulière de l'équipe de cardiologie et de chirurgie cardio-thoracique était convoquée durant laquelle une décision finale de traitement était prise par consensus par l'équipe multidisciplinaire.
Rajani, 2010	Patients atteints d'une sténose aortique grave symptomatique pour qui la chirurgie de remplacement valvulaire n'était pas une option viable en raison des comorbidités, des caractéristiques anatomiques ou du choix du patient	Non précisés dans l'article publié	La décision quant à la viabilité de l'option chirurgicale était prise par l'équipe multidisciplinaire.
Sinning, 2010	Patients atteints d'une sténose aortique grave symptomatique à qui la chirurgie à cœur ouvert ne convenait pas en raison des multiples comorbidités	Non précisés dans l'article publié	Pour que l'on accepte de pratiquer l'implantation par cathéter sur un patient, une équipe de chirurgiens cardiaques et de cardiologues devait en arriver à un consensus.
Grube, 2008	Patients atteints d'une sténose valvulaire aortique native grave qui présentaient un risque chirurgical élevé : 1) âge ≥ 80 ans ou résultat EuroScore logistique ≥ 20 % dans le cas des dispositifs de 1re et de 2e génération, ou âge ≥ 75 ans ou résultat EuroScore logistique ≥ 15 % dans le cas des dispositifs de 3e génération ou 2) âge ≥ 65 ans, résultat EuroScore logistique ≥ 15 % et ≥ 1 complication (p. ex. : insuffisance ou hypertension pulmonaire, aorte de porcelaine)	Non précisés dans l'article publié	On jugeait que le patient était exposé à un risque élevé s'il satisfaisait aux critères d'inclusion selon l'évaluation indépendante d'un cardiologue et d'un chirurgien cardiaque chevronnés.
Bosmans, 2011 Registre belge	Patients atteints d'une sténose valvulaire aortique importante et symptomatique qui n'étaient pas de bons candidats à la chirurgie de remplacement valvulaire	Non précisés dans l'article publié	Aucune information présentée dans l'article publié

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE L'ÉTUDE	PRINCIPAUX CRITÈRES D'INCLUSION ET DÉFINITION DU RISQUE ÉLEVÉ OU DE L'INOPÉRABILITÉ	CRITÈRES D'EXCLUSION	PROCESSUS DÉCISIONNEL QUANT À L'ADMISSIBILITÉ
NICE, 2008 Registre <i>UK TAVI</i>	Non précisés dans la présentation orale de Ludman, mais selon les lignes directrices de 2008 à l'intention des professionnels de la santé au Royaume-Uni publiées par le NICE, les patients atteints d'une sténose aortique et exposés à un risque chirurgical élevé étaient inclus.	Non précisés dans la présentation orale de Ludman	Non précisés dans la présentation orale de Ludman
Thomas, 2010 Registre <i>SOURCE</i>	Patients atteints d'une sténose aortique grave pour qui une chirurgie de remplacement valvulaire présentait un risque très élevé (généralement, résultat EuroScore logistique > 20 %) ou qui étaient jugés inopérables	Non précisés dans l'article publié	La décision finale selon laquelle le meilleur traitement pour le patient était l'implantation par cathéter était fondée sur le jugement clinique des membres de l'équipe multidisciplinaire.
Tamburino, 2011 Registre <i>Italian CoreValve</i>	Patients atteints d'une sténose aortique grave symptomatique à qui ne s'offrait aucune option chirurgicale raisonnable « selon les critères d'inclusion et d'exclusion acceptés »	Non précisés dans l'article publié	L'admissibilité était fondée sur le consensus des membres de l'équipe multidisciplinaire locale.

Abréviation : NICE : *National Institute for Health and Clinical Excellence*.

ANNEXE F

Définitions du concept de succès de l'intervention dans les 17 études (chapitre 3)

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	DÉFINITIONS DE « SUCCÈS DE L'INTERVENTION »
Leon, 2010	accès réussi, juste mesure de l'anneau, patient vivant les premières 24 h*
Kapadia, 2009	intervention réussie (<i>sans plus de détails</i>)
Zierer, 2009	pas de décès pendant l'intervention**
Walther, 2011	implantation réalisée de la façon planifiée (<i>sans plus de détails</i>)
Lefevre, 2011	mise en place ou déploiement de la prothèse et retrait du cathéter réussis, résultant en une surface valvulaire aortique > 0,9 cm ² et une régurgitation aortique modérée ou minime, implantation d'une seule valve
Rodés-Cabau, 2010	implantation d'une valve fonctionnelle dans l'anneau aortique; pas de décès pendant l'intervention
Gurvitch, 2010	pas de décès pendant l'intervention ou d'échec de l'intervention (<i>sans plus de détails</i>)
Himbert, 2009	implantation de la valve dans la bonne position
Thielmann, 2009	implantation réussie (<i>sans plus de détails</i>)
Otten, 2008	aucune mention
Rajani, 2010	pas de décès dans les 24 heures
Grube, 2008	mise en place stable de la prothèse/fonctionnement adéquat à la première tentative sans événement cardiovasculaire et vasculaire cérébrale grave (y compris la tamponnade cardiaque) dans les 24 heures
Sinning, 2010	aucun décès périopératoire ni de conversion vers une chirurgie à cœur ouvert***
Bosmans, 2011	pas de décès pendant l'intervention
SOURCE	déploiement de la valve, retrait du cathéter, pas de décès pendant l'intervention ni de conversion vers une chirurgie†
UK TAVI	implantation réussie (<i>sans plus de détails</i>)
Tamburino, 2011	implantation d'une valve fonctionnelle dans l'anneau aortique, caractéristiques hémodynamiques stables, pas de régurgitation aortique grave ou de décès pendant l'intervention

* N'a pas inclus l'utilisation des valves multiples et les embolisations valvulaires (pendant l'intervention et dans les premières 24 heures).

** N'as pas inclus la conversion vers une chirurgie à cœur ouvert ou les dilatations valvulaires répétées.

*** N'as pas inclus les implantations d'une deuxième valve.

† Données rapportées par Thomas *et al.*, 2010.

ANNEXE G

Données utilisées aux fins des méta-analyses (chapitre 3)

PREMIER AUTEUR, ANNÉE DE PUBLICATION	NOMBRE DE SURVIVANTS	NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	RAPPORT SURVIVANTS/PATIENTS TOTAUX
GROUPE 1 : ÉTUDES CLINIQUES			
<i>Essai clinique randomisé</i>			
Leon, 2010	124	179	0,693
<i>Études comparatives</i>			
Kapadia, 2009	14	18	0,78
Zierer, 2009	16	21	0,76
Otten, 2008	34	39	0,87
Rajani, 2010	33	38	0,87
<i>Séries de cas</i>			
Walther, 2011	110	168	0,655
Lefevre, 2011	82	130	0,63
Rodés-Cabau, 2010	264	339	0,779
Gurvitch, 2010	57	70	0,81
Himbert, 2009	62	75	0,827
Thielmann, 2009	26	39	0,667
Grube, 2008	44	69	0,638
Sinning, 2010	57	77	0,74
GROUPE 2 : REGISTRES			
Bosmans, 2011	272	328	0,829
<i>SOURCE</i>	790	1038	0,761
<i>UK TAVI</i>	732	872	0,839
Tamburino, 2011	564	663	0,851

ANNEXE H

Facteurs de prédiction de la mortalité

PREMIER AUTEUR, ANNÉE (N ^{BRE} DE PATIENTS)	PÉRIODE	FACTEURS PRÉDICTIFS INDÉPENDANTS DE MORTALITÉ	DÉFINITION DU FACTEUR PRÉDICTIF	RAPPORT DE COTES/RISQUE RELATIF*	IC À 95 %*
Bagur, 2010 (213)	intra- hospitalière	traumatisme rénal aigu	réduction du TFGe > 25 % 48 heures après l'intervention ou besoin d'hémodialyse	4,1	1,4-12
	intra- hospitalière	résultat d'EuroScore logistique	non signalée	1,03†	1,01-1,06
Buellesfeld, 2010 (168)	intra- hospitalière	indice de Karnofsky avant l'intervention	ordinaire; plus la fonction s'améliore plus le score augmente	0,97	0,93-1,0
	30 jours	coronaropathie	antécédents d'ICP ou de PAC	10,1	2,1-175
	30 jours	concentration initiale de BNP	en pg/dL dans le sang	1,001	1,000-1,002
	30 jours	variation de la concentration de BNP	concentration de BNP à 24 heures vs concentration initiale de BNP	1,006	1,002-1,009
Ewe, 2010 (147)	30 jours	faible FÉVG avant l'intervention	< 50 %	10 % vs 5 %	n. s.
	1 an			18 % vs 14 %	n. s.
Sinning, 2010 (77)	30 jours	traumatisme rénal aigu (non lié à l'agent de contraste) dans les 48 heures	augmentation du taux de créatinine > 0,3 mg/dL ou ≥ 50 %, ou élimination	4,9	1,2-20
	1 an	suivant l'intervention	d'urine réduite pendant > 6 heures	5,9	2,4-14
	30 jours	concentration élevée de créatinine avant l'intervention	≥ 1,58 mg/dL (quartile le plus élevé)	5,9	1,4-25
	1 an			3,9	1,6-9,5
	30 jours	régurgitation périprothétique après l'intervention	≥ 2+	5,4	1,0-27
	1 an			4,2	1,2-15
	30 jours	résultat d'EuroScore logistique	non signalée	1,1	1,0-1,1
	1 an			1,0	1,0-1,1
	30 jours	score STS lié au risque de mortalité	non signalée	1,1	1,0-1,2
	1 an			1,1	1,1-1,2
	1 an	coronaropathie	non signalée	4,6	1,1-20
	1 an	hypertension pulmonaire	non signalée	3,1	1,3-7,6
1 an	1 an	MPOC	non signalée	2,9	1,2-7,1
	1 an	syndrome de réponse inflammatoire généralisée	≥ 2 résultats anormaux parmi les suivants : température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire ou nombre de leucocytes	2,5	1,0-6,2

PREMIER AUTEUR, ANNÉE (N ^{BRE} DE PATIENTS)	PÉRIODE	FACTEURS PRÉDICTIFS INDÉPENDANTS DE MORTALITÉ	DÉFINITION DU FACTEUR PRÉDICTIF	RAPPORT DE COTES/RISQUE RELATIF*	IC À 95 %*
Masson, 2010 (136)	30 jours	coronaropathie	revascularisation antérieure ou toute lésion coronarienne visible ≥ 50 %	12 % vs 6,3 %	n. s.
Rodés-Cabau, 2010 (339)	30 jours	régurgitation mitrale grave	non signalée	3,0	1,1-8,2
	30 jours	hypertension pulmonaire	pression systolique de l'artère pulmonaire > 60 mm Hg	2,09	1,02-4,43
	1 an			1,9	1,2-3,0
	30 jours	soutien hémodynamique en cours d'intervention		6,8	2,0-23
	1 an		non signalée	2,6	1,1-6,0
	1 an	septicémie après l'intervention	non signalée	3,5	1,5-8,3
	1 an	insuffisance rénale chronique	TFGe < 60 mL/min	2,3	1,4-3,8
	1 an	MPOC	non signalée	1,8	1,1-2,8
	30 jours	faible FEVG avant l'intervention	< 40 %	3,5	1,6-7,6
	30 jours	VAB antérieure	non signalée	2,9	1,2-6,7
Tamburino, 2011 (663)	30 jours	diabète sucré	non signalée	2,7	1,3-5,7
	30 jours	conversion vers une chirurgie à cœur ouvert	non signalée	39	2,9-523
	30 jours	complication importante au site d'accès	rupture vasculaire avec saignement mortel ou qui demande une réparation d'urgence par chirurgie ou par cathéter	8,5	1,7-43
	30 jours	tamponnade cardiaque	non signalée	11	1,6-76
	30 jours	premier tiers de la période de l'étude	premier tiers de la période d'étude vs deuxième et troisième tiers	7,9 vs 3,6 et 5	non signalé
	de 30 jours à 1 an	antécédents d'accident vasculaire cérébral	non signalée	5,5	1,5-20
	de 30 jours à 1 an	antécédents d'œdème pulmonaire aigu	non signalée	2,7	1,1-6,7
	de 30 jours à 1 an	fuite paravalvulaire après l'intervention	≥ 2+	3,8	1,6-9,1
	jusqu'à 1 an	régurgitation mitrale avant l'intervention	3+ ou 4+	4,6	1,7-13
	jusqu'à 1 an	hypertension pulmonaire	pression systolique de l'artère pulmonaire > 60 mm Hg	3,2	1,2-8,7
	jusqu'à 1 an	accident vasculaire cérébral en cours d'intervention	non signalée	16	3,3-76

PREMIER AUTEUR, ANNÉE (N ^{BRE} DE PATIENTS)	PÉRIODE	FACTEURS PRÉDICTIFS INDÉPENDANTS DE MORTALITÉ	DÉFINITION DU FACTEUR PRÉDICTIF	RAPPORT DE COTES/RISQUE RELATIF*	IC À 95 %*
Himbert, 2009 (75) Registre <i>SOURCE</i> ** (1 038) <i>résultats par voie d'accès</i>	1 an	expérience précoce (modèle EuroScore)	25 premiers patients vs 50 derniers patients	8,9	2,3-35
	1 an	expérience précoce (modèle STS)	25 premiers patients vs 50 derniers patients	7,2	1,9-27
	1 an; TA	échelle EuroScore logistique	% / 10	1,2	1,1-1,3
	1 an; TA	insuffisance/décompensation rénale	non signalée	1,6	1,2-2,2
	1 an; TA	sténose de l'artère carotide	> 50 %	0,45	0,28-0,74
	1 an; TA	maladie hépatique	non signalée	3,2	1,6-6,0
	1 an; TF	insuffisance/décompensation rénale	non signalée	2,4	1,6-3,7
	1 an; TF	insuffisance cardiaque de classe IV selon la NYHA	non signalée	2,0	1,2-3,2
	1 an; TF	hyperlipidémie/hypercholestérolémie	non signalée	0,60	0,38-0,95
	1 an; TF	hypertension artérielle systémique	non signalée	0,62	0,40-0,96
	1 an; TF	tabagisme	non signalée	2,3	1,4-3,7
	1 an; TF	valvuloplastie mitrale	non signalée	8,2	2,0-35
	1 an; TF	coagulopathie	non signalée	5,2	1,6-17
	2 ans	accès par voie transapicale	accès par voie transapicale vs accès par voie transartérielle	1,8	0,99-3,4
Webb, 2009 (168)	2 ans	insuffisance rénale chronique	Augmentation (fois 3) du taux de créatinine, réduction du TFGe > 75 % ou production d'urine réduite	3,5	1,8-6,8

* Arrondi à 2 chiffres significatifs sauf lorsque la valeur estimée se rapprochait de 1; † par augmentation de 1; ** présentation orale de Wendler au congrès EuroPCR de 2010.

Abréviations : n. s. : non significatif; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé; ICP : intervention coronarienne percutanée; PAC : pontage aorto-coronarien; BNP : protéine B-natriurétique; FÉVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; TF : par voie transfémorale; TA : par voie transapicale; IC : intervalle de confiance.

ANNEXE I

Facteurs de risque utilisés dans les algorithmes

FACTEUR DE RISQUE	SCORE STS	EUROSCORE LOGISTIQUE
Âge	√	√
Sexe	√	√
Taille	√	
Poids	√	
Diabète	√	
Maladie pulmonaire chronique	√	√
Maladie neurologique		√
Insuffisance rénale	√	
Taux de créatinine sérique	√	√
Hypertension artérielle	√	
Endocardite évolutive		√
Type d'endocardite	√	
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	√	
Maladie vasculaire périphérique	√	
Artériopathie extracardiaque		√
Angine instable		√
Dysfonction ventriculaire gauche (FÉVG < 50 %)		√
Infarctus du myocarde récent		√
Moment de l'infarctus du myocarde antérieur	√	
État préopératoire critique		√
Choc cardiogénique	√	
Classification NYHA	√	
Emploi d'inotropes	√	
Hypertension pulmonaire		√
Pression moyenne dans l'artère pulmonaire	√	
Chirurgie cardiaque antérieure		√
Nombre de chirurgies cardiaques antérieures	√	
PAC antérieur	√	
Chirurgie valvulaire antérieure	√	
<i>CONCERNANT L'INTERVENTION CHIRURGICALE PRÉVUE :</i>		
Chirurgie de l'aorte thoracique		√
Chirurgie autre qu'un PAC isolé		√
Rupture septale postinfarctus		√
Chirurgie valvulaire mitrale	√	
Moment de l'emploi d'un ballon de contrepulsion intra-aortique	√	
État de l'urgence de l'intervention prévue	√	
Chirurgie d'urgence		√

D'après Dewey *et al.*, 2010. Abréviation : PAC : pontage aorto-coronarien.

ANNEXE J

Sommaire des résultats économiques liés à l'essai clinique *PARTNER*

RÉFÉRENCE	PAYS	TYPE D'ANALYSE	COMPARATEURS	HORIZON TEMPOREL	CONTEXTE	TAUX D'ACTUALISATION	RÉSULTATS (RCDE)
Reynolds, 2011	États-Unis	coût- efficacité, coût-utilité	TAVI, soins courants	espérance de vie du patient	système de santé américain	coûts : 3 % bénéfices : 3 %	50 212 \$ US par AVG, 61 889 \$ US par AVAQ
Doble <i>et al.</i> , 2011	Canada	coût-efficacité, coût-utilité	TAVI/ TF, soins courants	5 ans	tiers payeur	NR	126 874 \$ CAN par AVG, 222 378 \$ CAN par AVAQ
Neyt <i>et al.</i> , 2011 <i>PARTNER-B</i>	Belgique	coût-efficacité, coût-utilité	TAVI, « <i>approche non chirurgicale</i> »	espérance de vie du patient	tiers payeur	coûts : 3 % bénéfices : 1,5 %	31 856 € par AVG, 37 432 € par AVAQ
Neyt <i>et al.</i> , 2011 <i>PARTNER-A</i>	Belgique	coût-efficacité, coût-utilité	TAVI, « <i>approche chirurgicale</i> »	1 an	tiers payeur	aucun (<i>horizon < 1 an</i>)	759 072 € par AVG, 749 416 € par AVAQ

Abréviations : RCED : rapport coût-efficacité différentiel; TAVI : *transcatheter aortic valve implantation* ou implantation valvulaire aortique par cathéter; AVG : année de vie gagnée; AVAQ : année de vie ajustée en fonction de la qualité; NR : (données) non rapportées.

RÉFÉRENCES

- Al-Attar N, Himbert D, Descoutures F, Iung B, Raffoul R, Messika-Zeitoun D, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Selection strategy is crucial for outcome. *Ann Thorac Surg* 2009;87(6):1757-63.
- Al-Lamee R, Alfieri O, Colombo A. Decision making in TAVI: Ensuring the best possible clinical outcomes based on the selection of patients and techniques. *Interv Cardiol* 2010;2(2):219-31.
- Attias D, Himbert D, Ducrocq G, Detaint D, Al-Attar N, Iung B, et al. Immediate and mid-term results of transfemoral aortic valve implantation using either the Edwards Sapien transcatheter heart valve or the Medtronic CoreValve System in high-risk patients with aortic stenosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103(4):236-45.
- Babaliaros VC. Front stroke, back stroke: The “emerging” interest of stroke in transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(11):1139-40.
- Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larochellière R, Doyle D, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: Predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010;31(7):865-74.
- Bekeredjian R, Krumdorf U, Chorianopoulos E, Kallenbach K, Karck M, Katus HA, Rottbauer W. Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age. *Am J Cardiol* 2010;106(12):1777-81.
- Ben-Dor I, Waksman R, Satler LF, Pichard AD. Patient selection—Risk assessment and anatomical selection criteria for patients undergoing transfemoral aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 2010;11(2):124-36.
- Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 2000;356(9239):1403-5.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(13):e1-142.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):e1-148.
- Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, Herijgers P, Dubois C, Legrand V, et al. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: Results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(5):762-7.
- Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: The next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(14):1327-36.

- Buellesfeld L, Wenaweser P, Gerckens U, Mueller R, Sauren B, Latsios G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Predictors of procedural success—The Siegburg-Bern experience. *Eur Heart J* 2010;31(8):984-91.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Percutaneous heart valve replacement for valvular heart disease: A review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Health Technology Inquiry Service (HTIS). Ottawa, ON : CADTH; 2010. Disponible à : http://cadth.ca/media/pdf/I0149_percutaneous_heart_valves_htis-2.pdf.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 3^e éd. Ottawa, ON : CADTH; 2006. Disponible à : http://cadth.ca/media/pdf/186_EconomicGuidelines_e.pdf.
- Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Les salles opératoires hybrides. Montréal, Qc : Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS), CHUM; 2010. Disponible à : <http://www.chumtl.qc.ca/userfiles/File/100531-salles-hybrides.pdf>.
- Coeytaux RR, Williams JW Jr, Gray RN, Wang A. Percutaneous heart valve replacement for aortic stenosis: State of the evidence. *Ann Intern Med* 2010;153(5):314-24.
- Cohen DJ. Health related quality of life after transcatheter aortic valve implantation vs. non-surgical therapy among inoperable patients with severe aortic stenosis: Results from the PARTNER trial (cohort B) [présentation]. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2010. Chicago, IL; 13-17 novembre 2010. Disponible à : http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS10-Clinical-Science-Special-Reports_UCM_426889_Article.jsp.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002;106(24):3006-8.
- De Larochellière R, Pellerin M, Philippon F, Grenier F, Labrecque N, Paradis M-J. Remplacement valvulaire aortique par cathéter : rapport du groupe de travail du Réseau québécois de cardiologie tertiaire. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2010. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2010/10-906-03.pdf>.
- Dewey TM, Brown DL, Herbert MA, Culica D, Smith CR, Leon MB, et al. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2010;89(3):758-67.
- Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(1):180-7.
- Di Giammarco G, Rabozzi R, Chiappini B, Tamagnini G. Absolute and relative risk prediction in patients candidate to isolated aortic valve replacement: Should we change our mind? *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(2):255-60.
- Diage T, Martin P, Payyanad R, Wolfrath D, Chih M-Y, Almany SL. Cost-benefit analysis of transfemoral aortic valve implantation (TAVI) for treatment of aortic stenosis [présentation]. 22nd Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Scientific Symposium, Washington, DC; 21-25 septembre 2010. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(13 Suppl):B112 [résumé TCT-490].
- Doble B, Perampaladas K, von Keyserlingk C, Campbell K, Blackhouse G, Goeree R, Xie F. The cost-utility and value of information of transcatheter aortic valve implantation compared to standard management and surgical aortic valve replacement in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis [présentation]. Canadian Association for Population Therapeutics (CAPT) Annual Conference. Ottawa, ON; 17-19 avril 2011. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18(2):e188.

- Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32(2):191-7.
- Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, Muratori M, et al. Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am Heart J* 2010;160(6):1113-20.
- Fagnani F, Litzler PY, Eltchaninoff H, Cribier A, Banz K. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with symptomatic aortic valve stenosis in France. *ISPOR 12th Annual European Congress*. Paris, France; 24-27 octobre 2009. *Value Health* 2009;12(7):A328 [résumé PCV86].
- Figulla L, Neumann A, Figulla HR, Kahlert P, Erbel R, Neumann T. Transcatheter aortic valve implantation: Evidence on safety and efficacy compared with medical therapy. A systematic review of current literature. *Clin Res Cardiol* 2011;100(4):265-76.
- Frank S, Johnson A, Ross J Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973;35(1):41-6.
- Freeman RV et Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111(24):3316-26.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-56.
- Ghanem A, Muller A, Nahle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: A prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(14):1427-32.
- Godin M, Eltchaninoff H, Furuta A, Tron C, Anselme F, Bejar K, et al. Frequency of conduction disturbances after transcatheter implantation of an Edwards Sapien aortic valve prosthesis. *Am J Cardiol* 2010;106(5):707-12.
- Gohlke-Bärwolf C et Zamorano JL. Hot topics in aortic stenosis: Proceedings of a satellite symposium organized by the Scientific Committee of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) Study in conjunction with the European Association of Echocardiography of the European Society of Cardiology, which was held during the meeting of the European Association of Echocardiography, EUROECHO, Lisbon, 6 December 2007. *Eur Heart J* 2008;10(Suppl E):E2-E3.
- Gotzmann M, Hehen T, Gerding A, Lindstaedt M, Yazar A, Laczkovics A, et al. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on neurohormonal activation, quality of life and 6-minute walk test in severe and symptomatic aortic stenosis. *Heart* 2010;96(14):1102-6.
- Grant SW, Devbhandari MP, Grayson AD, Dimarakis I, Kadir I, Saravanan DM, et al. What is the impact of providing a transcatheter aortic valve implantation service on conventional aortic valve surgical activity: Patient risk factors and outcomes in the first 2 years. *Heart* 2010;96(20):1633-7.
- Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, Sauren B, Zickmann B, Nair D, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: Results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1(3):167-75.
- Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein SV, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 2010;122(13):1319-27.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336(7651):995-8.

- Haute Autorité de Santé (HAS). Réévaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2011. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_has_valves_aortiques_transcutanees_2011_h2com.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie rétrograde transfémorale et transapicale. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2008. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_658884/evaluation-des-bioprotheses-valvulaires-aortiques-implantees-par-voie-retrograde-transfemorale-et-transapicale.
- Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, Iung B, Ducrocq G, Detaint D, et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(4):303-11.
- Holmes DR Jr et Mack MJ. Transcatheter valve therapy: A professional society overview from the American College of Cardiology Foundation and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(4):445-55.
- Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26(24):2714-20.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24(13):1231-43.
- Jilaihawi H, Bonan R, Asgar A, Ibrahim R, Spyrt T, Chin D, Kovac J. Anatomic suitability for present and next generation transcatheter aortic valve prostheses: Evidence for a complementary multidevice approach to treatment. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(8):859-66.
- Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: A diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010;121(7):870-8.
- Kapadia SR, Goel SS, Svensson L, Roselli E, Savage RM, Wallace L, et al. Characterization and outcome of patients with severe symptomatic aortic stenosis referred for percutaneous aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(6):1430-5.
- Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaeker A, Vanoverschelde JL. Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2010;106(12):1782-6.
- Kojodjojo P, Gohil N, Barker D, Youssefi P, Salukhe TV, Choong A, et al. Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: Impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival. *QJM* 2008;101(7):567-73.
- Krane M, Deutsch MA, Bleiziffer S, Schneider L, Ruge H, Mazzitelli D, et al. Quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2010;160(3):451-7.
- Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006;295(7):801-8.
- Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schachinger V, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 2011;32(2):148-57.
- Leon MB. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis (author reply). *N Engl J Med* 2011;364(2):180-1.

- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32(2):205-17.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.
- Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: Initial clinical experience. *Circulation* 2006;114(6):591-6.
- Ludman PF. UK TAVI registry [présentation]. EuroPCR 2010 (Congress of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions). Paris, France; 25-28 mai 2010. Disponible à : <http://sbhci.org.br/wp-content/uploads/2010/11/SLIDES-DE-APRESENTA%C3%87%C3%83O55.pdf>.
- Masson JB, Lee M, Boone RH, Al Ali A, Al Bugami S, Hamburger J, et al. Impact of coronary artery disease on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76(2):165-73.
- Masson JB, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(9):811-20.
- McGregor M, Esfandiari S, Mines L. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) at the MUHC: A health technology assessment. Montréal, Qc : McGill University Health Centre (MUHC); 2009. Disponible à : http://www.mcgill.ca/files/tau/TAVI_REPORT.pdf.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedure overview of transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. Londres, Angleterre : NICE; 2011. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11914/39663/39663.pdf>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis: Guidance. Londres, Angleterre : NICE; 2008. Disponible à : <http://guidance.nice.org.uk/IPG266/Guidance/pdf/English>.
- Neyt M, Van Brabandt H, Van de Sande S, Devriese S. L'implantation percutanée de valves aortiques (TAVI) : évaluation actualisée de la technologie. KCE reports 163B. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2011. Disponible à : http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_163b_tavi_actualisation.pdf.
- Nietlispach F, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay E, Carpenter JP, Burns C, et al. An embolic deflection device for aortic valve interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(11):1133-8.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.
- Otten AM, van Domburg RT, van Gameren M, Kappetein AP, Takkenberg JJ, Bogers AJ, et al. Population characteristics, treatment assignment and survival of patients with aortic stenosis referred for percutaneous valve replacement. *EuroIntervention* 2008;4(2):250-5.
- Piazza N, Otten A, Schultz C, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Boersma E, et al. Adherence to patient selection criteria in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with the 18F CoreValve ReValving System. *Heart* 2010a;96(1):19-26.
- Piazza N, Nuis RJ, Tzikas A, Otten A, Onuma Y, Garcia-Garcia H, et al. Persistent conduction abnormalities and requirements for pacemaking six months after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2010b;6(4):475-84.

- Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tzikas A, Otten A, et al. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system: A Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J* 2010c;159(2):323-9.
- Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: Results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention* 2008;4(2):242-9.
- Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Tarantini L, Cioffi G, Gregori D, et al. Usefulness of frailty profile for targeting older heart failure patients in disease management programs: A cost-effectiveness, pilot study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11(10):739-47.
- Rajani R, Buxton W, Haworth P, Khawaja MZ, Sohal M, Brum RL, et al. Prognostic benefit of transcatheter aortic valve implantation compared with medical therapy in patients with inoperable aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75(7):1121-6.
- Ranucci M, Guarracino F, Castelvechio S, Baldassarri R, Covello RD, Landoni G. Surgical and transcatheter aortic valve procedures. The limits of risk scores. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11(2):138-41.
- Redberg RF. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis. *N Engl J Med* 2011;364(2):179.
- Reynolds MR, on behalf of the PARTNER Investigators. Lifetime cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: Results from the PARTNER trial (cohort B) [présentation]. American College of Cardiology (ACC) 60th Annual Scientific Session. Nouvelle-Orléans, LA; 2-5 avril 2011.
- Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: Comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(1):18-28.
- Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: Acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(11):1080-90.
- Roques F, Nashef SA, Michel P. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: Lessons from the EuroSCORE pilot program. *J Heart Valve Dis* 2001;10(5):572-8.
- Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, Vassiliades TA Jr, Gillinov AM, Hoercher KJ, et al. Percutaneous and minimally invasive valve procedures: A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology, Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117(13):1750-67.
- Ross J Jr et Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38(1 Suppl):61-7.
- Ruel M, Dickie S, Chow BJ, Labinaz M. Interventional valve surgery: Building a team and working together. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010;22(2):145-9.
- Saia F, Marrozzini C, Dall'Ara G, Russo V, Martin-Suarez S, Savini C, et al. How many patients with severe symptomatic aortic stenosis excluded for cardiac surgery are eligible for transcatheter heart valve implantation? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11(10):727-32.

- Schaff HV. Transcatheter aortic-valve implantation—At what price? *N Engl J Med* 2011;364(23):2256-8.
- Schenk S, Fritzsche D, Atoui R, Koertke H, Koerfer R, Eitz T. EuroSCORE-predicted mortality and surgical judgment for interventional aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2010;19(1):5-15.
- Seppi V, Sastry P, Scawn N, Oo A, Mills K. Modelling cost-effectiveness of TAVI versus surgical AVR based on level of care: Experience from single cardiothoracic centre [présentation]. 23rd Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Barcelone, Espagne; 9-13 octobre 2010. Disponible à : <http://poster-consultation.esicm.org/ModuleConsultationPoster/posterDetail.aspx?intIdPoster=1476>.
- Sinning JM, Ghanem A, Steinhauser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3(11):1141-9.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.
- Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M, et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg* 2008;86(1):46-55.
- Takagi H et Umemoto T. Transcatheter aortic valve implantation for high-risk patients does not reduce mortality compared with predicted. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25(3):595-8.
- Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123(3):299-308.
- Thielmann M, Wendt D, Eggebrecht H, Kahlert P, Massoudy P, Kamler M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with very high risk for conventional aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2009;88(5):1468-74.
- Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010;122(1):62-9.
- Ussia GP, Mule M, Barbanti M, Cammalleri V, Scarabelli M, Imme S, et al. Quality of life assessment after percutaneous aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2009;30(14):1790-6.
- Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: A position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008;29(11):1463-70.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(2):230-68.
- Van Brabant H et Neyt M. Percutaneous heart valve implantation in congenital and degenerative valve disease. A rapid Health Technology Assessment. KCE reports 95C. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2008. Disponible à : http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027381.pdf.

- Walther T, Kasimir MT, Doss M, Schuler G, Simon P, Schachinger V, et al. One-year interim follow-up results of the TRAVERCE trial: The initial feasibility study for trans-apical aortic-valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(4):532-7.
- Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009;119(23):3009-16.
- Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006;113(6):842-50.
- Wendler O. Development of a risk score for transcatheter aortic valve implantation: 1-year outcomes from over 1,000 patients in the SOURCE registry [présentation]. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2010. Stockholm, Suède; 28 août - 1er septembre 2010. Disponible à : <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Documents/Sunday/SOURCE-presenter-Wendler-slides.pdf>.
- Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, et al. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2009;88(2):468-75.
- Wild C, Langley T, Gartlehner G, Guba B. Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz: Systematischer review. Vienne, Autriche : Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2008. Disponible à : http://eprints.hta.lbg.ac.at/766/1/DSD_18.pdf.
- Yan TD, Cao C, Martens-Nielsen J, Padang R, Ng M, Vallely MP, Bannon PG. Transcatheter aortic valve implantation for high-risk patients with severe aortic stenosis: A systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(6):1519-28.
- Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: First results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011;32(2):198-204.
- Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Moritz A, Doss M. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(5):1067-72.

