UNIL | Université de Lausanne
Faculté de biologie
et de médecine

Mémoire de Maîtrise en médecine No

Utilisation de l'impression 3D pour la planification des remplacements de la valve aortique par voie transcathéter

Etudiante

Giulia Piazza

Tuteur

Dr. Enrico Ferrari

Chirurgie Cardiaque, Fondazione Cardiocentro Ticino

Service de chirurgie cardiaque, CHUV

Expert

Prof. Salah Dine Qanadli

Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV

Lausanne, 11.01.2017

Table de matière

ABSTRACT **3**

1. INTRODUCTION **4**

1.1. La Valve aortique **4**

1.2. Sténose de la valve aortique **5**

Epidémiologie et étiologie 5

Tableau clinique et classification de la sévérité de la sténose aortique 5

Diagnostic 7

Options thérapeutiques et indications opératoires 8

1.3. TAVI **10**

Techniques TAVI 11

Types de valves 12

Mortalité et complications des TAVI 13

2. TRAVAIL EN LABORATOIRE **14**

2.1. Méthodologie **14**

Modèles anatomiques et impression 3D 14

Tests hydrodynamiques 18

2.2. Résultats **20**

Analyse des images radiologiques et prototypage rapide 20

Tests hydrodynamiques 22

2.3. Discussion **23**

Analyse des images radiologiques 23

Prototypage rapide 23

Tests hydrodynamiques 25

2.4. Conclusion **26**

3. REMERCIEMENTS **27**

4. BIBLIOGRAPHIE **27**

ABSTRACT

Introduction

La sténose aortique est un problème majeur de santé publique. En général, le traitement est le remplacement de la valve aortique par voie chirurgicale. Malheureusement, les patients sont souvent inopérables ou à haut risque opératoire. Le remplacement valvulaire par voie transcathérer (TAVI) est une alternative valable qui est souvent proposée. Actuellement, la planification de la procédure se base sur l'analyse d'images radiologiques. Ces techniques, même si très performantes, ne permettent qu'une estimation approximative de la taille et de la structure de la valve du patient.

Objectif

Le but de cette recherche est de prouver qu'une étude basée sur des modèles 3D des racines aortiques pourrait faciliter la planification préopératoire et donc réduire le risque de complications postopératoires.

Methodes

La première étape consistait à imprimer en 3D dix modèles virtuels créés à partir d'images CT. La deuxième étape a été l'implantation d'une valve Edward Sapien 26 mm dans chaque racine pour étudier leur performance avec une étude hydrodynamique. Les taux de fuite paravalvulaire ont été mesurés et ensuite comparés avec les résultats postopératoires des patients sélectionnés.

Résultats

Les mesures effectuées sur les images CT et sur les modèles 3D ont confirmé la fiabilité des techniques d'impression 3D, avec une différence inférieure à 1 mm. Les tests hydrodynamiques montrent des résultats satisfaisants proches des taux physiologiques : à 60 mmHg, les débits dans les coronaires droite et gauche sont respectivement 446 et 617 mL / min, et la fuite paravalvulaire est estimée à 7.6 mL / btm pour une fréquence de 60 btm / min. Ces résultats montrent des similitudes avec les valeurs postopératoires.

Conclusions

Les résultats montrent que l'impression 3D pourrait être utilisée avec succès pour faciliter la compréhension anatomique et la planification préopératoire. De plus, cette étude nous a permis de comprendre ses limites et de trouver des solutions pour améliorer la précision de nos mesures.

1. INTRODUCTION

1.1 LA VALVE AORTIQUE

Anatomiquement, la valve aortique se trouve entre le ventricule gauche (VG) et la circulation systémique. Cette structure doit d'une part résister à différentes conditions hémodynamiques et de l'autre part elle doit garantir une résistance minimale et un flux laminaire constant, tout en résistant aux phénomènes de stress tissulaire (1).

La valve aortique est formée de 3 cuspides dites sigmoïdes qui assurent l'étanchéité diastolique. Ces cuspides sont des replis membraneux composés par un bord libre et un bord pariétal inséré sur l'anneau fibreux aortique. Il y a 2 cuspides antérieures, la cuspide coronaire droite et la cuspide coronaire gauche, et une cuspide postérieure, la cuspide non-coronarienne. Entre les cuspides on retrouve trois triangles fibreux sous-commissuraux. Le triangle qui se trouve entre le cuspide coronarien gauche et le cuspide non-coronarien est en continuité avec la valve mitrale tandis que celui entre le cuspide coronarien droit et le cuspide non-coronarien est en continuité avec la partie membraneuse du septum interventriculaire, lieu où se situe le nœud auriculo-ventriculaire (2).

La surface d'ouverture d'une valve aortique normale en systole est de l'ordre de 3-4 cm2 (3).

Les feuillets tendent à se positionner pratiquement parallèle au flux du sang systolique pour permettre au flux de rester laminaire. La vitesse normale du flux est de 1.0-1.5 m/s, avec un gradient de pression trans-valvulaire inférieur à 10mmHg (4).

Au-dessus des feuillets de la valve on retrouve les 3 sinus de Valsalva, lieu d'origine des artères coronaires, qui sont limitées dans leur partie distale par la jonction sino-tubulaire, niveau où sont situées les commissures valvulaires.

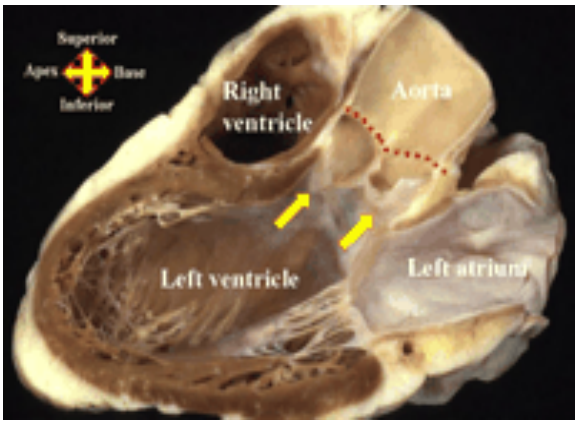

Figure 1 : Relation entre la valve aortique et la valve mitrale (1)

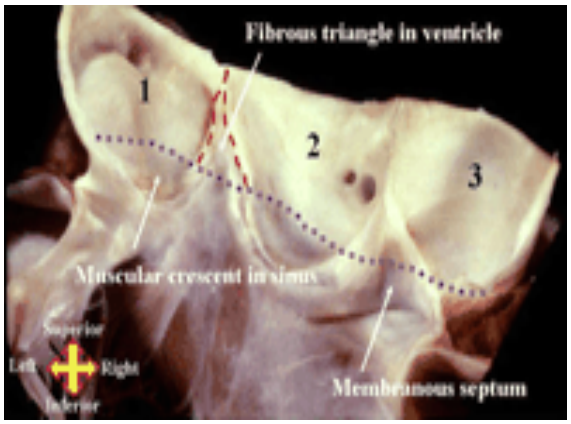

Figure 2 : Relation entre la valve aortique et le nœud atrio-ventriculaire (1)

1.2 STENOSE DE LA VALVE AORTIQUE

Epidémiologie et étiologie

La sténose de la valve aortique est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays occidentaux, elle représente le 25-30% des valvulopathies de l'adulte (5). Sa prévalence est en augmentation en raison du vieillissement de la population et est estimée à 2-7% chez les patients âgés de plus de 65ans (6, 7).

Ils existent plusieurs étiologies de la sténose aortique et leur prévalence au sein de la population dépend surtout de l'âge et de la région géographique d'origine du patient. Au-delà des 65 ans l'étiologie la plus fréquente dans les pays industrialisés est la dégénérescence calcifiante d'une valve aortique tricuspide. Dans cette pathologie les feuillets de la valve sont rigidifiés par des excroissances de dépôts calciques qui causent un blocage de la valve en position semi-fermée. Des facteurs de risque comme l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension artérielle, l'âge, le sexe masculin et le tabagisme sont souvent rencontrés chez les patients atteints et semblent favoriser le développement du rétrécissement aortique (8).

Une partie des patients atteints d'une sténose aortique présentent une valve bicuspide congénitale. Cette valve est constituée de deux feuillets fonctionnels, au lieu de trois, de taille différente qui forment une ouverture ellipsoïde. La physiopathologie reste encore mal connue mais elle serait liée à la fusion de 2 excroissances mésenchymateuses des bourgeons endocardiques, futures feuillets valvulaires, pendant l'embryogenèse (9). Ne pouvant pas s'ouvrir correctement, les 2 feuillets sont soumis à un stress majeur causé par le flux rendu turbulent et, avec le temps, se fibrosent et se calcifient (3). L'1% de la population est touché. L'âge moyen des patients atteints d'une sténose aortique sur une valve bicuspide est de 40-60 ans, cette pathologie touche donc une tranche d'âge plus jeune par rapport à la sténose aortique dégénérative liée à l'âge (10).

Une sténose aortique peut aussi se constituer suite à des lésions secondaires au rhumatisme articulaire aigu (RAA), mais cette étiologie est rare dans les pays occidentaux représentant moins de 10% des cas (3).

Tableau clinique et classification de la sévérité de la sténose aortique

La sténose aortique demeure asymptomatique pendant plusieurs années et les symptômes apparaissent seulement au stade modéré/sévère de la maladie. Leur apparition implique donc un mauvais pronostic pour le patient, avec une survie moyenne d'environ 2-3 ans et un risque accru de mort subite (Figure 3) (11, 12).

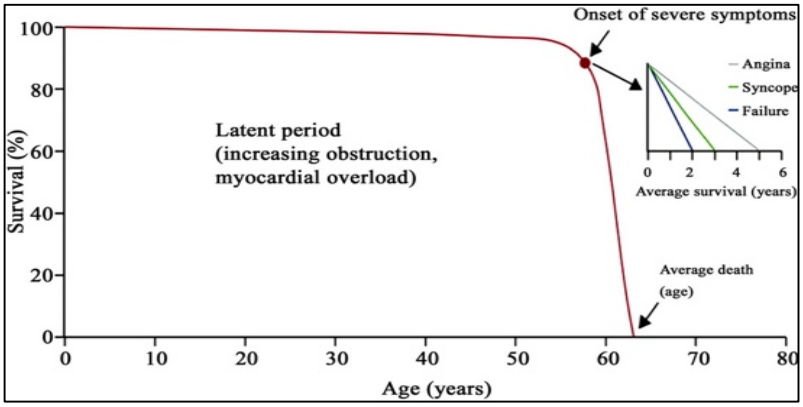

Figure 3 : Evolution de la sténose aortique et survie après l'apparition des symptômes (13)

La sténose aortique cause un obstacle à l'éjection systolique du ventricule gauche et donc cela a pour conséquence (13):

- Une surcharge en pression dans le ventricule gauche qui amène, avec le temps, à une hypertrophie ventriculaire concentrique du myocarde.
- Une augmentation du gradient trans-valvulaire aortique.
- Un allongement du temps d'éjection ventriculaire gauche.
- Une augmentation de la vitesse du sang à l'éjection ventriculaire gauche.
- La formation de « Jet lesions », lésions causées par l'impact du sang sur la paroi aortique.
- Un flux sanguin insuffisant dans les artères coronaires causé d'une part par la diminution des réserves coronariennes due à l'hypertrophie concentrique du ventricule et d'autre part par l'augmentation des besoins du VG.

Les changements compensatoires du VG permettent au début d'assurer un flux sanguin adéquat mais amènent aussi à une dysfonction diastolique, avec diminution de la compliance du VG, et une ischémie de l'endocarde, augmentant drastiquement le risque de fibrillation et de mort subite.
La triade classique des symptômes de la sténose aortique est caractérisée par la dyspnée, l'angor et la syncope. Ces symptômes sont le reflet de l'obstruction à l'éjection du VG.
L'angor est un symptôme fréquent et il existe principalement deux étiologies : l'obstruction coronarienne sévère, due à une maladie athéromateuse associée, ou l'hypertrophie du VG qui cause une diminution de la perfusion diastolique des coronaires et donc une ischémie du myocarde.
La syncope est aussi fréquente et elle survient principalement à l'effort. Le mouvement augmente les besoins en oxygène de l'organisme et le corps réagit avec une augmentation du débit cardiaque et une vasodilatation systémique. Dans la sténose aortique, l'obstruction empêche l'augmentation du débit et cause donc une hypoperfusion cérébrale.
La dyspnée survient au stade sévère de la maladie, lorsque l'hypertension du VG élève la pression dans l'oreillette gauche. La propagation rétrograde de l'onde de pression entraine une hypertension

veineuse pulmonaire qui cause une stase interstitielle et donc une altération des échanges de gaz (13, 14).

Sur le plan de l'examen physique, la sténose aortique provoque un souffle éjectionnel mésosystolique râpeux en crescendo-decrescendo, maximal au niveau du 2ème espace intercostal droit et avec souvent une irradiation dans les carotides. Le B2 reste souvent normal jusqu'au stade sévère de la maladie, où il diminue ou disparait complètement. Au niveau périphérique, on retrouve souvent un pouls radial faible et lent et une pression sanguine aussi diminuée. Chez des patients atteints d'une sténose au stade très sévère de la maladie on peut retrouver des signes d'insuffisance cardiaque gauche (13).

La sténose aortique peut être classée selon sa sévérité en fonction de la surface de la valve aortique, du gradient trans-valvulaire moyen et de la vélocité maximale du flux trans-valvulaire (Tableau 1).

	Légère	Modérée	Sévère
Surface aortique (cm^2)	< 1,5	1-1,5	< 1
Gradient transvalvulaire moyen* (mmHg)	< 20[4] < 30[5]	20-40[4] 30-50[5]	> 40[4] > 50[5]
Vélocité maximale du jet transvalvulaire (m/s)	2,6-2,9	3-4	> 4
Surface aortique indexée (cm^2/m^2)	> 0,85	0,6-0,85	< 0,6
Rapport des vélocités**	> 0,5	0,25-0,5	< 0,25

*Les seuils de classification pour le gradient transvalvulaire moyen sont différents entre les recommandations des Sociétés européenne et américaines de cardiologie ESC (European society of cardiology) et ACC/AHA (American college of cardiology/American heart association).

**Le rapport des vélocités correspond au ratio de la vélocité du flux au niveau de la chambre de chasse sur la vélocité maximale du flux trans-valvulaire.

Tableau 1: Classification de la sévérité de la sténose aortique (12).

Néanmoins, même si cette classification permet d'évaluer les conditions de la valve, les décisions thérapeutiques se basent aussi sur des autres valeurs importantes, comme la symptomatologie du patient et sa fonction ventriculaire (12).

Diagnostic

L'auscultation cardiaque et l'examen clinique peuvent détecter un souffle mésosystolique anormal ou des symptômes de sténose aortique mais ce sont les examens complémentaires qui permettent de confirmer le diagnostic.

La radiographie du thorax reste normale jusqu'au stade très sévère de la maladie. Néanmoins, elle peut montrer une cardiomégalie, des signes de stase pulmonaire, une dilatation post-sténotique de l'aorte et, très rarement, des calcifications du bouton aortique (15).
L'ECG peut montrer un rythme sinusal jusqu'au stade avancé de la maladie mais il peut aussi montrer des signes évocateurs d'une sténose aortique. L'anomalie la plus fréquemment est l'hypertrophie ventriculaire gauche, ensuite d'autres anomalies comme des signes d'hypertrophie auriculaire gauche, une déviation axiale gauche et des troubles de conduction dus à la compression des voies de conduction peuvent être retrouvés (15).
L'échocardiographie est l'examen clé pour le diagnostic de la sténose aortique et permet l'évaluation de la sévérité, de l'anatomie et de l'impact de la sténose sur les cavités cardiaques.
L'évaluation échographique standard d'une sténose aortique comprend les mesures suivantes (16):

- La vélocité maximale du jet trans-valvulaire
- Le gradient de pression trans-valvulaire
- L'aire d'ouverture de la valve en mm^2 ou indexée par la surface corporelle en mm^2/m^2

La vélocité maximale du jet trans-valvulaire (Vmax) est la mesure la plus importante pour pouvoir évaluer un patient et pouvoir planifier la suite du traitement. Elle peut facilement être acquise par un examen d'Echocardiographie-Doppler en plaçant la sonde parallèle à la direction du flux trans-valvulaire. La vitesse trans-valvulaire normale est de l'ordre de 1-1.5 m/s, dans une sténose aortique sévère cette valeur peut être supérieure à 4 m/s.
Le gradient de pression trans-valvulaire peut être calculé à partir de la vélocité maximale du jet trans-valvulaire en utilisant l'équitation de Bernulli (17): $\Delta P_{max} = 4V_{max}^2$

L'aire d'ouverture de la valve aortique (S_{VAo}) peut être calculée à partir de l'équation de continuité. Cette équation indique que le flux dans la chambre de chasse du ventricule gauche (F_{CCVG}) est égal au flux passant à travers la valve aortique (F_{VAo}). Comme le flux est le produit de la vitesse et de la surface (Flux = V x S), on peut conclure que $S_{VAo} = (S_{CCVG} \times V_{CCVG}) / V_{Vao}$ (17).

Options thérapeutiques et indications opératoires

Les traitements pharmacologiques ont une importance très limitée et ne permettent pas d'augmenter la survie des patients symptomatiques (18). La thérapie médicamenteuse est généralement limitée au traitement de l'hypertension, afin de diminuer la postcharge et faciliter le travail du myocarde, et au traitement des complications, notamment l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme et l'endocardite infectieuse (11, 15).

En général, le traitement définitif de la sténose aortique est le remplacement valvulaire par voie chirurgicale. Néanmoins, 30% des patients avec sténose sévère et symptomatique ne bénéficient pas du traitement à cause de l'âge avancé et des nombreuses co-morbidités associées (19). Une alternative à la chirurgie standard a été développée récemment pour les patients considérés inopérables ou à haut risque opératoire : l'implantation de valve par voie transcathéter (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) (20). Cette technique consiste à implanter une valve aortique par voie percutanée, donc sans soumettre le patient à une opération et permet ainsi de traiter des patients à risque élevé. Il existe trois classes de patients éligibles pour un remplacement aortique, que ça soit par voie chirurgicale ou TAVI (21, 22):

1. Les patients symptomatiques atteints d'une sténose aortique sévère, avec donc un gradient trans-valvulaire > 40 mmHg et une surface d'ouverture de la valve < $1cm^2$

2. Les patients asymptomatiques atteints d'une sténose aortique sévère et qui présentent une des caractéristiques suivantes :
    a. Symptômes à l'effort ou chutes de tension au test d'effort
    b. Fraction d'éjection du VG (FEVG) < 50%
    c. Patients qui vont bénéficier d'une autre chirurgie cardiaque
    d. Patients avec une FEVG normale, avec un faible risque chirurgical, mais avec un gradient de pression moyenne trans-valvulaire qui dépasse les 60 mmHg
    e. La présence concomitante d'une valve aortique très calcifiée et d'une progression de la valeur de vélocité trans-valvulaire de > 0.3 m/s/an

3. Les patients atteints d'une sténose aortique de type «low flow–low gradient», définie par une surface d'ouverture de la valve aortique de < $1cm^2$ et un gradient moyen de < 40 mmHg. Il existe en général trois causes qui peuvent expliquer ce type de résultat :

    a. Les mesures d'évaluation de la sévérité de la sténose aortique s'effectuent grâce à l'échocardiographie. Cette technique, même si très utile, n'assure pas une qualité suffisante pour pouvoir exclure toute erreur de calcul (6, 21).
    b. Une sténose aortique de type «low flow–low gradient» peut survenir lorsque la FEVG n'est pas conservée et inférieure à 50%. Dans ce cas-là, un test de stress à la dobutamine est pratiqué pour différencier une vraie sténose aortique sévère d'une pseudosténose aortique. Dans le cas d'un vrai rétrécissement aortique, une faible

dose de dobutamine va causer une augmentation du gradient trans-valvulaire > 40 mmHg sans augmentation de la surface valvulaire. Au contraire, si le patient présente une pseudosténose, l'injection de dobutamine va forcer l'ouverture de la valve et provoque une augmentation de la surface valvulaire sans augmentation du gradient. Dans ce cas-là, une chirurgie n'est pas envisageable. Ces types de mesures sont possibles exclusivement si la réserve contractile du ventricule est conservée (donc on constate une augmentation de > 20% de la FEVG suite à l'administration de dobutamine). Lorsqu'elle n'est plus présente, l'utilisation de scores calciques peut s'avérer utile pour la suite de la prise en charge (21, 23).

c. Une sténose de type «low flow–low gradient» peut survenir aussi chez des patients avec une FEVG conservée, on l'appelle alors «Paradoxal low flow–low gradient aortic stenosis». Cette situation est typiquement observée en cas d'hypertrophie d'un ventricule de petite taille ou en cas d'hypertension artérielle. Le pronostic dans ce cas est critique et la suite de la prise en charge doit être décidée sur la base des scores calciques (21, 23).

Le choix entre un traitement par chirurgie standard et une TAVI se base essentiellement sur l'expérience du heart-Team et sur le calcul du risque opératoire calculé grâce à deux scores, le **STS-PROM** (Society of Thoracic Surgeons - Predicted Risk of Mortality score) et l'**EuroSCORE** (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Lorsqu'un patient présente un EuroSCORE > 20% ou un STS-PROM > 10% le risque opératoire est considéré trop élevé et une TAVI est indiquée (21). Une étude publiée en 2010 (24) compare l'efficacité des TAVI par rapport au traitement palliatif des patients inopérables. Les résultats montrent une nette amélioration du taux d'hospitalisations, des symptômes et de la mortalité chez les patients qui ont eu un TAVI. Des études plus récentes (25, 26) ont comparé l'efficacité des TAVI par rapport au remplacement de la valve aortique par chirurgie standard chez les patients à risque opératoire haut et intermédiaire. Les résultats ont retrouvé une mortalité similaire à 30 jours et à une année, montrant comme les indications de cette technique pourraient se répondre à des patients moins sévèrement atteints.

1.3 TAVI

Le développement des TAVI a commencé à la fin des années 1980s. A cette époque les critères d'opérabilité étaient beaucoup moins larges par rapport à aujourd'hui et souvent les patients au-dessus des 75ans ne bénéficiaient pas d'un remplacement valvulaire. Leur seule option était la

valvuloplastie aortique mais, malheureusement, le 80% des patients présentait une resténose à un an. Vu l'absence d'un traitement efficace pour les patient à haut risque opératoire, les groupes de recherche ont commencé à chercher une solution contre la resténose et ont développé l'idée de maintenir l'orifice aortique ouvert grâce à une valve implantable. Il a fallu attendre beaucoup d'années avant la première implantation humaine en 2002 mais depuis là, les TAVI ont eu un impact de plus en plus important dans le traitement de la sténose aortique (20).

Le bilan préopératoire est fondamental pour déterminer le site d'accès, le type et la taille de la valve à implanter et pour exclure la présence de contre-indications à une TAVI (27). Le bilan comprend :

- Radiographie du thorax
- Echocardiographie trans-thoracique (TTE) et trans-œsophagienne (TEE)
- Doppler vasculaire et angiographie pour l'évaluation des voies d'accès périphériques
- Cathétérisation cardiaque avec coronarographie
- CT-Scan cardiaque et Angio-CT

Bien que ces techniques permettent de mesurer plusieurs paramètres importants pour la planification préopératoire, l'impression en 3D des racines aortiques des patients pourrait permettre au chirurgien de mieux apprécier les détails anatomiques pas visibles ou difficilement interprétables des images standard.

Techniques TAVI

Une TAVI peut être effectuée soit par voie antérograde, par l'abord trans-apicale, soit par voie rétrograde, avec un accès trans-fémoral, sous-clavier ou trans-aortique (28, 29).
L'approche trans-apicale (TA) (30). L'opération est effectuée sous anesthésie générale et sous contrôle fluoroscopique et échocardiographique trans-oesophagien (31). La procédure nécessite un accès veineux pour la pose d'un pacing ventriculaire droit, et un accès artériel pour la pose d'un cathéter pigtail pour l'aortographie dans l'aorte ascendante. Les deux accès assurent aussi la possibilité de passage rapide en circulation extracorporelle en cas de besoin (32).
Déterminer l'angle d'implantation de la valve est une étape très importante et elle est effectuée à l'aide de l'aortographie. Le pigtail est placé à la base de la cuspide non-coronarienne et permet de définir l'anatomie de la racine aortique et de déterminer l'angle perpendiculaire à l'axe de la valve (31). Une fois que l'angle a été mesuré, une anticoagulation à l'héparine est introduite. L'apex du cœur est abordé par mini-thoracotomie antérieure gauche, au niveau du 5ème espace intercostal. Une fois l'apex localisé, le péricarde est incisé et fixé pour exposer au mieux le cœur. La complication la plus dangereuse dans l'approche trans-apicale est l'hémorragie au point de ponction apical (28).

Pour cette raison, des sutures en bourses sont placées au point d'entrée du cathéter avant l'insertion. Le système de délivrance (18F-33F) est ensuite introduit avec technique Seldinger. Une valvuloplastie sous pacing ventriculaire est effectuée avant l'insertion de la valve, le pacing ventriculaire permet de diminuer le débit du VG et il sera effectué aussi pendant le déploiement de la valve (pas dans le cas d'une valve « self-expantable »). Le positionnement correct de la valve est à cheval de l'anneau aortique. L'angiographie et le TEE aident le chirurgien à préciser la hauteur exacte de la valve avant de la déployer. Une fois en place, l'échocardiographie permet de vérifier le placement et la stabilité de la valve et d'observer la présence de fuites paravalvulaires. (31).
L'avantage principale de cette technique est que sa réussite ne dépend pas de l'anatomie et de l'état des vaisseaux périphériques et donc tous les patients peuvent être théoriquement des bons candidats. Un autre avantage est que cette technique permet un accès en ligne droite vers la valve, facilitant ainsi le positionnement de la prothèse.
La voie trans-fémorale (TF) est de loin la plus utilisée (70-80%). Généralement, l'artère fémorale est utilisée pour l'introduction de la valve et du système qui va permettre son positionnement, alors que l'accès au niveau de l'artère fémorale controlatérale permet le contrôle de la procédure à l'aide de la fluoroscopie (33). Aussi dans ce cas, une valvuloplastie est effectuée pendant la période de pacing rapide suivie par la pose de la valve. Le résultat est de nouveau évalué à l'aide de la fluoroscopie et le TEE et, s'il est satisfaisant, le cathéter est retiré et l'accès vasculaire fermé (33).
L'approche trans-fémorale est contre-indiquée en cas de petit diamètre des vaisseaux périphériques (< 6mm), en cas d'impossibilité d'ascension à cause d'une anatomie artérielle tortueuse ou en cas d'une athéromateuse trop importante (28, 34)**.** Par rapport à la voie d'abord trans-apicale, l'accès trans-fémorale est moins invasif. L'amélioration des techniques chirurgicales a permis une diminution du taux de complications vasculaires (35).
Ils existent des approches moins utilisées : trans-aortique, trans-carotidien et trans-soucclavier.

Types de valves

Une étude publiée dans le *Lancet* (36) en 1986 présentait la valvuloplastie aortique comme une alternative valide qui permettait une amélioration des symptômes tout en évitant une intervention lourde comme le RVA. Malheureusement, la ré-sténose aortique précoce et l'absence de diminution de la mortalité ont très vite conduit à l'abandon quasi-total de cette technique.
En 1994, à Rouen, la première implantation autopsique d'un stent valvulé a permis d'étudier la forme et la taille souhaitables du stent tout en évitant l'obstruction coronarienne et l'influence sur la valve mitrale et le septum interventriculaire. Il a fallu encore 5 ans avant que la première Entreprise, la PVT (Percutaneous Valve Technologies, NJ, États-Unis), commence à produire les premiers

prototypes et à réaliser les premiers tests chez l'animal (37). Ensuite, les premières valves ont été implantées chez des patients aux stades finaux de la maladie avec des résultats positifs (38). En 2004, l'acquisition de la PVT par la Edwards Lifesciences (Irvine, CA, États-Unis) a permis une nette amélioration des modèles de prothèse valvulaire et des systèmes pour leur implantation. À la même époque, une autre valve est apparue sur le marché, la CoreValve de Medtronic (Minneapolis, Minnesota, États-Unis) (39).

Les caractéristiques principales des valves Sapien et Corevalve sont listées dans le Tableau 2.

	Sapien 3	**Sapien XT**	**CoreValve**
Tailles disponibles	23, 26 et 29 mm	20, 23, 26, 29 mm	23, 26, 29, 31 mm
Composition	Chrome-cobalt, péricarde bovin	Chrome-cobalte, péricarde bovin	Nitinol, péricarde porcin
Système de délivrance	Balloon-expandible	Balloon-expandible	Self-expandible

Tableau 2: Caractéristiques des modèles de valve les plus utilisées (40-42)

Ils existent actuellement plusieurs autres types de valve mais les 3 modèles listées dans le Tableau 2 sont de loin les plus utilisées.

Mortalité et complications des TAVI

La mortalité estimée à 30 jours post-TAVI, pour toutes les causes, est de 5 à 10% avec une prédominance des décès dues à une cause cardiovasculaire (infarctus du myocarde, tamponnade, rupture aortique, …) (24, 43, 44).

Lors d'une TAVI par voie d'accès rétrograde, les complications vasculaires (saignements, dissections et occlusions vasculaires) sont une des complications le plus fréquemment retrouvée, avec un taux estimé à 15-20% (43-45). Lors d'une voie d'abord trans-apicale, l'apex du cœur est abordé par mini-thoracotomie. Cela cause, chez le 1.3-4.4% des patients, un saignement secondaire avec nécessité de reprise au bloc opératoire (46).

La rupture apicale et les saignements intra-opératoires sévères sont beaucoup plus rares, avec des taux estimés à 0.4% et 0.8% respectivement (46). Une tamponnade cardiaque survient chez le 0.2-4.3% des patients, avec une prévalence majeure lors d'une voie d'abord trans-vasculaire. Il existe principalement 2 étiologies, la rupture aortique (lors de la valvuloplastie ou lors de l'implantation valvulaire) et la perforation du ventricule droite (lors du pacing ou lors du placement d'un fil-guide rigide pendant la procédure). La rupture aortique est relativement rare, avec une prévalence estimée à 1.1% des cas (46, 47).

Après le déploiement, le mal positionnement de la valve peut causer son embolisation, une obstruction coronarienne ou des fuites paravalvulaires importantes. L'obstruction coronarienne

survient chez le 0.2-0.4% des patients, elle est le plus souvent causée par le déplacement des feuillets calcifiés sur un des ostia coronariennes et elle est favorisée par le déploiement trop distale de la valve (48, 49). L'embolisation de la valve survient chez le 0.3-5.2 % des patients et elle est aussi favorisé par le mal positionnement valvulaire (44). Le reflux paravalvulaire est extrêmement fréquent avec une prévalence estimée à 70%, mais seulement le 15-20% des patients présente une régurgitation paravalvulaire modéré/sévère. Cette complication est favorisée par des multiples facteurs, comme une surface valvulaire irrégulière, des calcifications aortiques importantes ou une valve prothétique de taille imparfaite (50, 51).

Le déploiement de la valve peut aussi conduire, chez le 10-50% des patients, à des troubles du rythme nécessitants l'implantation d'un pacemaker (50).L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est aussi une complication fréquente, le 7.5% des patients développe une IRA stade II/III de la maladie. Le taux d'évènements neurologiques est estimé 3-5% (43, 50).

2. TRAVAIL EN LABORATOIRE

La sténose de la valve aortique est une pathologie répandue qui souvent atteint des patients très fragiles qui ne peuvent pas bénéficier d'une opération de remplacement valvulaire. Cela a poussé la communauté médicale à trouver une alternative valide et, depuis 2002, on estime que plus de 100'000 TAVI ont été effectuées dans le monde entier (52).

Comme citées ci-dessus, plusieurs complications, notamment le reflux paravalvulaire, l'embolisation de la valve, l'obstruction coronarienne, etc…, sont favorisés par la difficulté de l'évaluation pré- et péri-opératoire. Toutes les mesures nécessaires pour le choix de la valve et son positionnement sont obtenus de façon indirecte à partir d'une analyse des images radiologiques et la procédure est effectuée sous guidage fluoroscopique et échographique. Il est évident qu'une étude basée sur un modèle réel pourrait améliorer l'appréciation de l'anatomie propre au patient, tout en donnant la possibilité de tester la procédure pour mieux choisir la taille de la valve et la hauteur d'implantation.

2.1 METHODOLOGIE

Modèles anatomiques et impression 3D

Cette partie du travail a été écrite en collaboration avec Martin Scoglio (étudiant en médecine en sixième année à l'UNIL) et Sébastien Martinerie (spécialiste de l'impression 3D au CIR, Centre d'impression et de reprographie du CHUV).

12 patients qui ont bénéficié d'un TAVI ont été sélectionnés. 6 patients ont reçu une valve Edward Sapien 26mm, 4 patients une Edward Sapien 29mm, 1 patient une valve CoreValve 26mm et 1

patient une CoreValve 29mm. Les CT-scan préopératoires ont été analysés avec le logiciel Mimics® Innovation Suite de Materialise, grâce au software Mimics 18.0 le sang à l'intérieur de l'aorte a été isolé afin d'extraire la surface interne de l'aorte et ensuite, une épaisseur de 1mm a été ajoutée afin de reproduire la paroi aortique. Le même type de segmentation des images a été effectué pour l'analyse de la partie distale du ventricule gauche. Ensuite, pour augmenter la précision des mesures, les calcifications des feuillets valvulaires ont été isolées (Fig 4). Au début du projet, l'orifice aortique a été gardé fermé pour pouvoir l'ouvrir manuellement après l'impression.

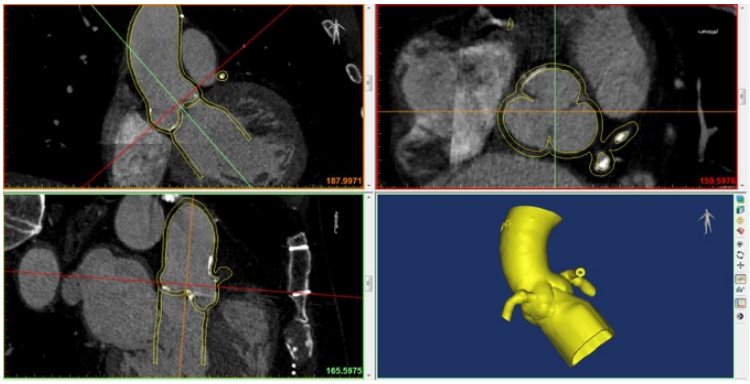

Figure 4 : Segmentation et réconstruction 3D de la racine aortique

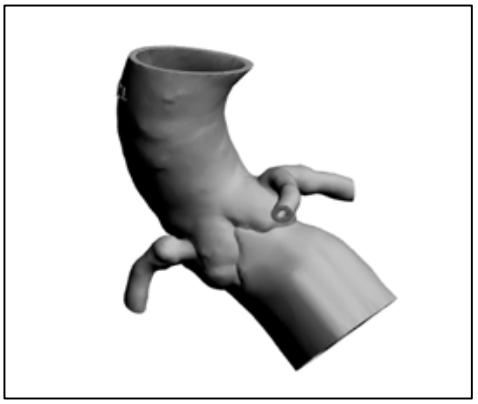

Figure 5 : Réconstruction 3D obtenue avec le software 3-Matic 10.0

Les modèles finaux en 3D ont été réalisés en utilisant le software de modélisation 3-Matic 10.0 (Mimics® Innovation Suite) (Fig 5).

La première impression a été réalisée en utilisant une imprimante Projet 3510 SD (3D Systems®), qui utilise la technologie MultiJet Printing (MJP) pour créer des modèles par photopolymérisation. Les têtes d'impression de cette imprimante déposent des gouttelettes de matière photosensible sur un support en gel et une lumière UV est immédiatement projetée transversalement sur chaque couche pour permettre leur solidification. Nous avons choisi la résine Visijet M3 Crystal qui possède une résistance en traction de 42,4 MPa, une élasticité en traction (module de Young) de 1463 MPa et un allongement à la rupture de 6,83 (53). Malheureusement cette résine était trop rigide en ne permettait pas de dilater une valve à l'intérieur du modèle (AM).

Figure 6 : Racine imprimé avec
Imprimante Projet 3510 SD

Le deuxième essai a été réalisé en utilisant en parallèle l'imprimante Connex3 de Zedax et l'imprimante Form1+ de Formlabs. L'imprimante de Zedax utilise aussi la technologie MJP. L'avantage principal de cette imprimante était qu'elle permettait de varier la flexibilité de la matière afin de s'approcher au mieux des propriétés souhaitées.
L'imprimante de Formlabs imprime par stéréolithographie, une technique de photopolymérisation similaire à la MJP. Dans ce cas une plate-forme est plongée dans une résine liquide et, à fur et à mesure que le faisceau de lumière UV mobile durcit une couche du prototype, cette plate-forme descend vers le bas pour permettre la création de la couche suivante jusqu'à l'obtention du modèle final. L'avantage principal était une communication directe avec le producteur et cela pouvait assurer un meilleur contrôle de la production. Par contre, la dureté de la matière ne pouvait pas être modifiée et la seule manière de changer la flexibilité était de varier l'épaisseur de la pièce.
Les deux modèles de racines aortiques imprimés par Zedax (AM) et Formalbs (AM) étaient plus flexibles et élastiques que le modèle imprimé par 3D Systems et par conséquent une valve Sapien 26mm a été implantée à l'aide d'un système de délivrance Edwards Ascendra à l'intérieur des deux racines.

Au moment de la dilatation de la valve, le modèle de Formlabs (AM) n'a pas résisté aux pressions exercées par le ballonnet et il s'est déchiré obliquement sur toute la longueur de sa face latérale, entre les cuspides coronariennes droite et gauche (Fig7 et Fig8).

Figure 7 : Modèle de Formlabs (1-AM) pré-dilatation

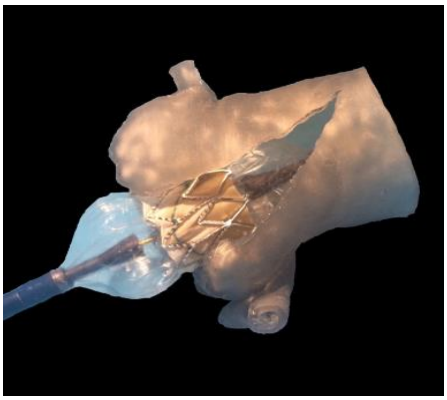

Figure 8 : Modèle de Formlabs (1-AM) post-dilatation avec la déchirure oblique

Le modèle de racine aortique de Zedax (AM) a mieux résisté par rapport au modèle de Formlabs mais il présentait des déchirures entre les cuspides trop importantes pour pouvoir tester la fonctionnalité de la valve (Fig9 et Fig10).

Figure 9 : Modèle de Zedax (1-AM) et ballonnet

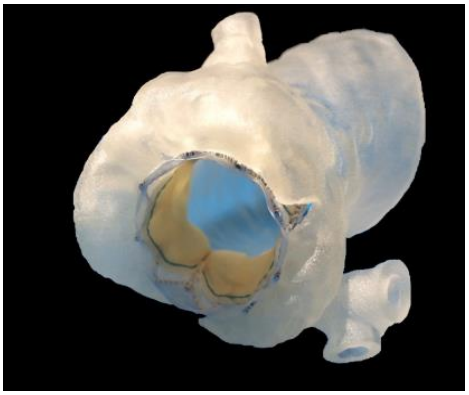

Figure 10 : Modèle de Zedax (1-AM) post dilatation avec les déchirures entre les cuspides

Un autre modèle de racine aortique a été commandé (BJJ), lui aussi imprimé chez Zedax mais avec une dureté supérieure (70 shore au lieu de 50), pour tester si la pièce avait une résistance majeure. Malheureusement, la deuxième racine (BJJ de Zedax) a donné les mêmes résultats que la précédente (AM de Zedax).

Le troisième essaie a été réalisé avec l'imprimante Object Connex 500 de Materialise, qui utilise pour l'impression la HeartPrint Flex®. Cette résine a une résistance en traction de 1.05 ± 0.17 MPa, un allongement à la rupture de 73.19 ± 6.52 % et une résistance en traction à 0.91 ± 0.02 MPa (traction de 5-25%) et à 2.06 ± 0.23 MPa (traction maximale) (54).

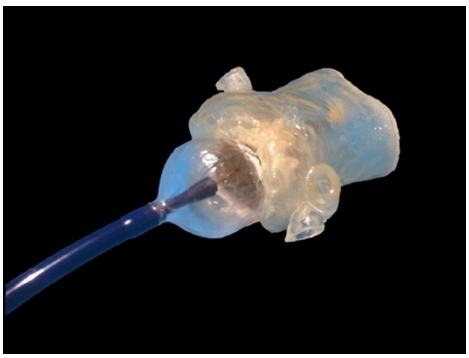

Figure 11 : Modèle Heartprint Flex pendant la dilatation de la valve

Figure 12 : Modèle Heartprint Flex avec valve en place

Cela signifie qu'elle possède une élasticité et une capacité à la déformation majeures par rapport à la résine Visijet M3 Crystal, mais elle résulte aussi moins résistante. En outre, l'étude de compliance montre distensibilité entre 1.9 – 3.7 x 10^{-3} $mmHg^{-1}$ (Valeurs Aorte ascendante: 4.1 ± 2.1 x10^{-3} $mmHg^{-1}$), caractéristique qui se rapproche beaucoup à celle des artères humaines (54)

Le modèle 1-AM de Materialise a été testé en dilatant un valve Edward Sapien de 26mm à son intérieur. Cette fois la racine ne semblait pas présenter des déchirures inter-cuspidiennes et la valve pouvait adhérer correctement à la paroi.

Ensuite, des modifications ont été apportées au projet initial : la partie distale des ventricules a été ajoutée pour faciliter les mesures hydrodynamiques et les orifices aortiques ont été ouverts pour éviter de fragiliser le modèle pendant le perçage manuel. Ensuite les 12 racines ont été commandées pour débuter les tests hydrodynamiques au laboratoire.

Tests hydrodynamiques

Un banc de test a été mis en place en utilisant un réservoir de circulation extracorporelle (CEC) (D772 Venocard, Dideco) (Fig13) et un robinet, la hauteur de ce réservoir peut être réglée pour obtenir différentes pressions. Différents composants en plastique ont été rajoutées aux modèles pour pouvoir obtenir une limitation des fuites et donc éviter des baisses de pression (Fig14), notamment au niveau proximal et distal des racines. Ces éléments ont été fixés avec des serre-câbles. Le tube principal a été branché au niveau distal de la prothèse.

En plaçant le modèle de racine aortique dans un bac en plastique et en réglant la hauteur du réservoir, les tests ont pu être effectués à différentes pressions (100 mmHg = 136cm, 80 mmHg = 108.8 cm, 60 mmHg =81.6 cm).

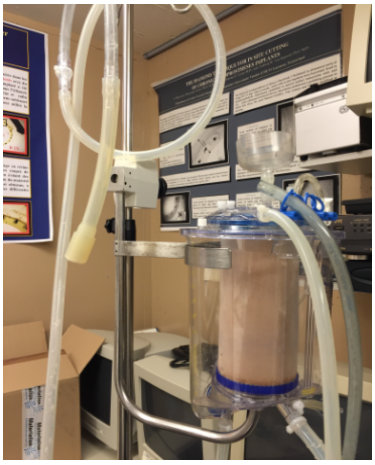

Figure 13 : Réservoir de CEC

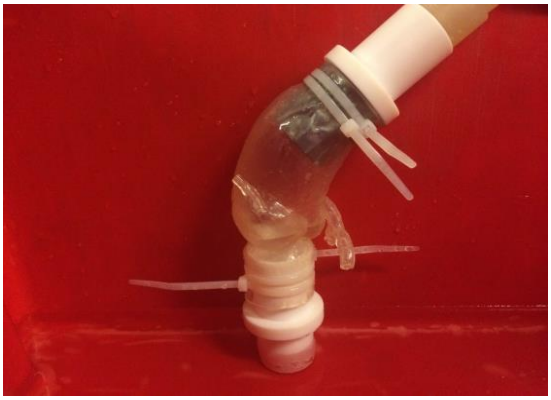

Figure 14 : Modèle branché au système de mesure

Initialement, le débit total du système utilisé a été mesuré pour permettre une contextualisation des résultats obtenus. Chaque mesure a été effectué 3 fois dans un intervalle de temps de 10s, les résultats ont été multipliés x6 pour l'obtention d'une valeur sur 1min et une moyenne a été créé. Ensuite, cette moyenne a été multiplié par 2/3 pour l'obtention d'un résultat diastolique.

Le but de la première partie de ces tests est de mesurer le débit en mL/min à différentes pressions respectivement au niveau de la coronaire droite et de la coronaire gauche, pour pouvoir les comparer avec le débit physiologique, qui est de 250 ml/min au repos et qui peut augmenter jusqu'à 6 fois à l'effort (55). Ces mesures ont été effectuées afin de valider nos modèles.

La deuxième partie du travail avait comme but la quantification et la localisation des fuites paravalvulaires aux différentes pressions, avec ensuite une comparaison des valeurs avec les analyses post-opératoires des patients sélectionnés. L'intention était celle de quantifier et localiser les fuites paravalvulaires, de les comparer aux valeurs post-opératoires des patients sélectionnés et de trouver une approche alternative qui permettait d'augmenter le taux de succès de l'intervention.

A cause d'un manque de matériel, les 6 patients qui ont reçu une valve Edward Sapien 29mm, une CoreValve 26mm ou une CoreValve 29mm ont été exclus du projet.

Les premiers tests ont été effectués sur 2 racines (AM et IA). Le premier problème rencontré était l'embolisation de la valve en direction du ventricule. En effet, nos racines sont composées d'une résine plastique et, avec le passage de l'eau, la surface devient moins adhérente et donc la valve ne maintient pas sa position. Pour assurer sa stabilité, quatre fils de sutures ont était fixés au niveau du

bord supérieur de la prothèse valvulaire et puis fixés sous-tension au niveau plus distale de la racine aortique (Fig 15 et Fig16).

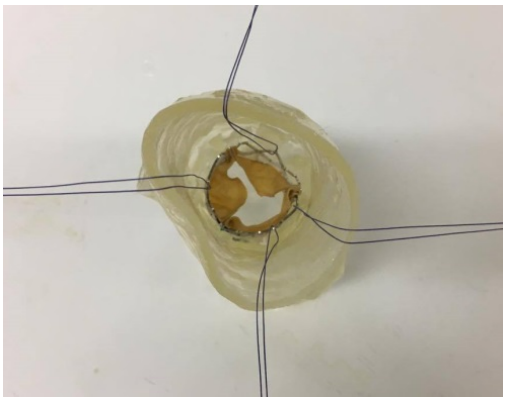

Figure 15 : Stabilisation de la valve à l'aide de 4 fils de suture

Figure 16 : Racine branché au système

Ensuite, 2 autres racines (BJJ et IE) ont été testées avec les fils de suture en place. Malgré ça, on s'est vite rendu compte que les fuites paravalvulaires mesurées étaient de loin trop importantes par rapport à la réalité. En observant de plus près les 2 racines sans la valve en place, on a pu observer une légère déchirure entre les cuspides causée très probablement par la fragilité de la matière.

Pour résoudre ce problème, le cinquième modèle de racine (KJ) a été testé avec un serre-câble placé au niveau proximal de la valve. L'idée c'était que cela pouvait réduire l'étirement du matériel suite au déploiement de la valve sans modifier le taux de fuite paravalvulaire causé par l'anatomie du patient, par la taille ou le positionnement de la valve. Malheureusement, le serre-câble n'as pas permis d'éviter le déchirement inter-cuspidien et les fuites paravalvulaires résultantes étaient encore trop importantes (Tableau 3).
Comme on est restées avec un seul modèle disponible (MP), on a décidé de changer l'approche. Les feuillets valvulaires ont été enlevé à l'aide d'une paire de ciseaux et une valve Edward Sapien 26mm a ensuite été implantée. Malgré ça, les fuites paravalvulaires se sont avérées même plus importantes que les résultats obtenus avec la racine KJ.

2.2 RESULTATS

Analyse des images radiologiques et prototypage rapide

Le software Mimics 18.0 de Materialise® permet d'effectuer une segmentation semi-automatique des images CT-scanner. Plus précisément, ce programme analyse le sang présent à l'intérieur de

l'aorte et des chambres cardiaques et effectue une reconstruction de l'anatomie. Le software 3-Matic 10.0 (Mimics® Innovation Suite) a permis l'obtention des modèles finaux grâce à une reconstruction 3D. Ces modèles ont été validé en mesurant le diamètre sagittale et coronale de l'anneau aortique et la distance de cet anneau aux ostia coronariennes sur les images CT et sur les reconstructions en 3D (software Netfabb®). En plus, le diamètre des coronaires a aussi été mesuré sur les deux types d'images différentes. Les racines KJ, MP et AM ont été choisies pour la validation (Tableau 3).

		CT-scanner	**Modèle 3D**
KJ	Diamètre sagittale (mm)	26.3	26.3
	Diamètre coronale (mm)	22.2	20.9
	Distance anneau aortique-coronaire dx (mm)	13.3	13.0
	Distance anneau aortique-coronaire gx (mm)	12.0	12.5
	Diamètre coronaire gx (mm)	3.5	5
	Diamètre coronaire dx (mm)	2.8	4.5
MP	Diamètre sagittale (mm)	28.3	28.7
	Diamètre coronale (mm)	26.9	26.3
	Distance anneau aortique-coronaire dx (mm)	21.6	22.1
	Distance anneau aortique-coronaire gx (mm)	17.1	16.1
	Diamètre coronaire gx (mm)	3.3	5.3
	Diamètre coronaire dx (mm)	3.4	5.9
AM	Diamètre sagittale (mm)	25.6	26.0
	Diamètre coronale (mm)	28.5	28.1

	Distance anneau aortique-coronaire dx (mm)	17.4	17.0
	Distance anneau aortique-coronaire gx (mm)	11.9	11.2
	Diamètre coronaire gx (mm)	3.3	4.9
	Diamètre coronaire dx (mm)	3.4	4.4

Tableau 3 : Validation des modèles 3D

Les mesures se sont révélée difficiles à faire avec précision. Comme on peut voir dans le Tableau 3, si on compare les résultats de diamètre de l'anneau aortique et sa distance aux ostia coronariennes, ils se rapprochent beaucoup entre eux avec une différence maximale observé à 1mm.

En revanche, si on compare les valeurs de diamètre des artères coronaires on note une différence majeure entre les mesures.

Tests hydrodynamiques

Le tableau 4 montre les résultats obtenus pendant la phase des tests hydrodynamiques et les résultats post-opératoires des patiemts KJ et MP. Le tableau montre aussi les moyennes et les valeurs diastoliques respectives.

		60 mmHg	**80 mmHg**	**100 mmHg**	**Résultats post-TAVI**
Flux système	Débit (mL/min)	7440	9150	10800	
Racine KJ	Débit coronaire gauche (mL/min)	1920/1830/1800 Moyenne : 1850 Ecart type : 50.9 Diastolique: 1233	2280/2250/2220 Moyenne : 2250 Ecart type : 24.5 Diastolique: 1500	2460/2430/2460 Moyenne : 2450 Ecart type : 14.1 Diastolique: 1633	
	Débit coronaire droite (mL/min)	1350/1350/1310 Moyenne : 1337 Ecart type : 18.9 Diastolique: 891	1650/1650/1620 Moyenne : 1640 Ecart type : 14.1 Diastolique: 1093	1800/1800/1860 Moyenne : 1820 Ecart type : 28.3 Diastolique: 1213	
	Débit fuite paravalvulaire (mL/min)	1380/1350/1380 Moyenne : 1370 Ecart type : 14.1 Diastolique: 913	1860/1920/1800 Moyenne : 1860 Ecart type : 49.0 Diastolique: 1240	2340/2490/2310 Moyenne : 2380 Ecart type : 78.7 Diastolique: 1587	Pas de fuite visualisé
Racine MP	Débit coronaire gauche (mL/min)	2100/2040/2250 Moyenne : 2130 Ecart type : 88.3 Diastolique: 1420	2460/2400/2400 Moyenne : 2420 Ecart type : 28.3 Diastolique: 1613	2700/2700/2700 Moyenne : 2700 Ecart type : 0 Diastolique: 1800	
	Débit coronaire droite (mL/min)	1500/1470/1500 Moyenne : 1490	1650/1680/1680 Moyenne : 1670	1920/1920/1950 Moyenne : 1930	

		Ecart type : 14.1 Diastolique: 993	Ecart type : 14.1 Diastolique: 1113	Ecart type : 14.1 Diastolique: 1287	
	Débit fuite paravalvulaire (mL/min)	1800/1740/1680 Moyenne : 1740 Ecart type : 49.0 Diastolique: 1160	2250/2070/2220 Moyenne : 2180 Ecart type : 78.7 Diastolique: 1453	3060/2850/2760 Moyenne : 2890 Ecart type : 125.7 Diastolique: 1926	Fuite jugée minime (< 10%)

Tableau 4 : Résultats tests hydrodynamiques comparées aux résultats cliniques post-TAVI

Le débit passant dans notre système est à peu près le double par rapport au débit cardiaque (4-5 L/min) (56). Pour pouvoir interpréter au mieux les résultats, les valeurs obtenues pour la racine KJ ont été divisé de la moitié. Les résultats sont listés dans le Tableau 5.

		60 mmHg	**80 mmHg**	**100 mmHg**	**Résultats post-TAVI**
Racine KJ	Débit coronaire gauche (mL/min)	960/915/900 Moyenne : 925 Diastolique: 617	1140/1125/1110 Moyenne : 1125 Diastolique: 750	1230/1215/1230 Moyenne : 1225 Diastolique: 817	
	Débit coronaire droite (mL/min)	675/675/655 Moyenne : 668 Diastolique: 446	825/825/810 Moyenne : 820 Diastolique: 547	900/900/930 Moyenne : 910 Diastolique: 607	
	Débit fuite paravalvulaire (mL/min)	690/675/690 Moyenne : 685 Diastolique: 457	930/960/900 Moyenne : 930 Diastolique: 620	1170/1245/1155 Moyenne : 1190 Diastolique: 793	Pas de fuite visualisé

Tableau 5 : Résultats modifiés

2.3 DISCUSSION

Analyse des images radiologiques

La création des modèles 3D a été faite par Martinerie Sébastien, spécialiste d'impression 3D au centre de reprographie du CHUV, avec les softwares Mimics 18.0 et 3-Matric 10.0.

Pour limiter les coûts, j'ai décidé d'effectuer la validation des modèles moi-même. Les distances sur les images STL ont été obtenues grâce au software Netfabb®.

Comme on peut voir dans le Tableau 2, les mesures effectuées sur les images CT et sur les images STL des modèles 3D se rapprochent beaucoup (différence maximale entre les valeurs approximée à 1mm). Malgré les bons résultats, on pourrait probablement obtenir des valeurs encore plus proches en utilisant un programme professionnel plus précis et plus facile à utiliser.

En revanche, si on observe les valeurs des diamètres coronariennes (Tableau 2), on peut voire une nette différence entre les mesures effectuées sur les CT et sur les images STL. En effet, les

imprimantes 3D actuelles n'arrivent pas à imprimer les petits détails. Pour cela, on a été obligé à s'adapter et à augmenter légèrement la taille des artères coronarienne.

Prototypage rapide

La recherche d'un matériel idéal qui puisse répliquer les propriétés physiques des tissus organiques a été très compliquée. Le premier défi c'était donc de trouver une résine que possédait à la fois une bonne flexibilité et une haute résistance. Le problème est que la dureté (résistance) est en concurrence avec la flexibilité. C'est-à-dire qu'un matériau plus dur sera moins flexible (déformable) et inversement. Seuls les tissus humains peuvent s'allonger autant sans se casser. La résine HeartPrint Flex® a été validée de façon rigoureuse (54) et semblait le candidat idéal pour obtenir des résultats satisfaisants. Malheureusement, elle s'est avérée très fragile lors des manipulations et des tests hydrodynamiques. En effet, la partie de résine constituant les cuspides n'as pas résisté aux pressions exercées par le ballonnet lors de la dilatation de la valve.

Le problème principal est que, dans la réalité, les feuillets valvulaires n'ont pas la même structure histologique qu'une artère. Cela confère une résistance et une élasticité propres à ces structures anatomiques, différentes de celles des artères. Dans nos prototypes, toutes les parties sont composées de résine HeartPrint Flex® qui possède des caractéristiques proches des artères mais pas des feuillets valvulaires.

Pour améliorer nos modèles et se rapprocher le plus possible de la réalité, on pourrait envisager de ne pas imprimer les cuspides valvulaires pour éviter l'endommagement créé par la dilatation de la prothèse. Malheureusement, cela ne permettrait pas de prendre en compte des éventuelles anomalies valvulaires, le mouvement des feuillets valvulaires ou la présence de calcifications, essentielles pour la stabilisation de la valve prothétique.

Une autre possibilité pourrait être celle de développer un matériel qui possède des caractéristiques physiques similaires au tissu fibro-élastique des feuillets valvulaires et d'imprimer des modèles de racine aortique avec 2 matériaux différents. En effet, ils existent déjà des imprimantes 3D qui permettent d'utiliser différentes résines en même temps. Par exemple, la société Stratasys® a développé une imprimante, la Stratasys J750, qui permet l'utilisation de 6 résines pour la création de centaines de modèles avec des duretés et des flexibilités différentes (57).

Une autre alternative qui pourrait permettre d'imprimer des prototypes encore plus proches de la réalité sera celle d'utiliser la technologie *« Bioprinting »*. Ces imprimantes permettent d'incorporer plusieurs composantes biologiques et cellulaires pour la création de modèles de tissus ou d'organes (58). En effet, des racines aortiques, composées de cellules musculaires lisses pour la partie aortique

et de cellules interstitielles pour celle valvulaire, ont déjà été fabriquées et testées et semblent donner des résultats favorables (58, 59).

Tests hydrodynamiques

Pour ce qui concerne la première partie des tests hydrodynamiques, les valeurs de flux coronarien obtenues sont plus élevées comparées à celles physiologiques, même aux pressions les plus basses.
Les imprimantes 3D actuelles sont encore limitées pour ce qui concerne la précision de l'impression des parties les plus petites. A cause de ça, pendant la segmentation des images, on a préféré augmenter légèrement le diamètre des artères coronaires afin d'éviter d'imprimer des coronaires sténosées ou complétement obstruées. En outre, notre système hydrodynamique ne permettait pas de répliquer parfaitement les conditions physiologiques et cela a joué un rôle fondamental dans notre projet.

Concernant la deuxième partie des tests, si on compare les valeurs de fuite paravalvulaire obtenues (racine KJ) à la valeur post-opératoire du patient KJ (donc « pas de fuite paravalvulaire détectable ») (Tableau 3), on note une discordance. Cette différence pourrait aussi être due aux limites de notre système hydrodynamique.

En premier lieu, comme on peut voir dans le Tableau 3, le débit passant dans notre système est à peu près le double par rapport au débit cardiaque (4-5 L/min) (56). Pour pouvoir interpréter au mieux les résultats, les valeurs ont été divisé de moitié. En outre, notre système permettait d'effectuer des mesures seulement avec un flux d'eau continu, alors que dans la réalité le flux passant par la valve aortique est pulsatile. Pour résoudre ça, la moyenne obtenue à partir des valeurs mesurées a été multipliées par 2/3 en tenant compte du fait que le cycle cardiaque peut être subdivisé en 1/3 systole et 2/3 diastole (56). Effectivement, les fuites rétrogrades et la perfusion des coronaires sont observables pendant la phase de « repos » cardiaque.
En tenant compte de ça, si on analyse à nouveau les résultats obtenus sur la racine KJ, on note des résultats plus proches de la réalité (Tableau 4). À 60mmHg, le flux passant par la coronaire droite en diastole est de 446 ml/min, celui passant par la gauche est de 617 ml/min et le débit du flux paravalvulaire est de 457 ml/min. Pour ce qui concerne les débits des artères coronariennes, même si légèrement supra-physiologiques par rapport à la valeur à repos (250ml/min), les résultats se rapprochent beaucoup plus à la réalité. En effet, dans la vraie vie, le débit coronarien peut augmenter jusqu'à 1000-1500 ml/min à l'effort.

Par contre, si on prend cette fois la valeur approximée de fuite paravalvulaire (457 ml/min) on se rend vite compte que la valeur est trop élevée par rapport à la réalité (« pas de fuite visualisable » en postopératoire chez le patient KJ). Néanmoins, l'American Society of Echocardiography définie une fuite paravalvulaire minime quand le volume de régurgitation en ml/battement est de ≤ 30 (60). Si on prend notre valeur approximée de fuite paravalvulaire (457 ml/min), pour une fréquence cardiaque de 60 bpm, on obtient un volume de régurgitation de 7.6 ml/battement. Cette valeur, même si majeure par rapport aux résultats postopératoires, est très petite est on pourrait la considérer quasi-négligeable.

Pour permettre les mesures de fuite paravalvulaires, le flux d'eau dans notre système est rétrograde, allant de l'aorte vers le ventricule gauche. Cela soumet les sinuses de Valsalva, différemment à la réalité, à des flux directs d'eau à haute pression qui peuvent augmenter le débit des fuites. Pour améliorer cela on pourrait imaginer de brancher nos racines à un circuit fermé, avec un flux antérograde, et d'utiliser ensuite la fluoroscopie pour estimer le débit des fuites paravalvulaires.
En outre, l'eau n'as pas les mêmes propriétés physiques du sang à 37°C, elle possède en effet une viscosité mineure. La viscosité est définie comme la résistance d'un liquide à son écoulement (61). L'eau aura donc une vitesse d'écoulement majeure par rapport au sang et cela pourrait aussi fausser les résultats, même si probablement en moindre mesure.
Toutes ces approximations ne permettent pas d'obtenir des mesures précises. Il faudrait donc mettre en place un système hydrodynamique fermé, qui peut assurer un flux pulsatile et un débit de volume constant et proche de celui cardiaque.

2.4 CONCLUSION

Ce travail de maitrise a initialement montré que l'impression 3D de racines aortiques sur la base de CT-scanners pré-opératoires de patients sélectionnés est tout à fait faisable. En effet elle permet de produire des modèles fiables, avec des matériaux qui présentent des propriétés physiques similaires à celles physiologiques des artères. Ces prototypes pourraient donc être utilisés avec succès dans le domaine de l'éducation, dans l'étude anatomique d'un cas difficile et, avec les modifications adéquates, dans les études hydrodynamiques lors de la planification d'une intervention.
En effet, ces résines sont caractérisées par une fragilité qui limite leur manipulation et par l'impossibilité de répliquer les propriétés physiques des feuillets valvulaires.

Deuxièmement, il serait souhaitable de le tester dans un contexte qui permet de mieux répliquer les conditions hydrodynamiques de la vraie vie. En effet, même si cette recherche a donnée des bons résultats, les nombreuses approximations diminuent la précision des valeurs obtenus. En premier lieu, il faudrait mettre en place un système fermé qui peut assurer un débit constant et pulsatile, allant du ventricule gauche à l'aorte. Ensuite, il faudrait trouver un système de mesure différent pour pouvoir quantifier les fuites paravalvulaires.

Une fois que les prototypes et le système hydrodynamique seront perfectionnées, on arriverait probablement à obtenir des résultats fiables et proches de la réalité. Dans quelques années, l'impression 3D pourrait être utilisé de routine pour la planification des TAVI et de beaucoup d'autres interventions.

3. REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements aux personnes qui m'ont aidé et conseillé dans ce Travail de Maîtrise. En premier lieu, je remercie le Dr Enrico Ferrari, médecin cadre au Cardiocentro Ticino et tuteur de mon mémoire, pour le temps qu'il m'a consacré et pour son aide tout le long de la réalisation de cette recherche.

Je remercie aussi Martin Scoglio, étudiant en médecine à l'université de Lausanne, pour son aide précieuse pendant la phase des tests au laboratoire et pour la collaboration dans la rédaction d'une partie de ce travail.

Je remercie également Sébastien Martinerie, spécialiste d'impression 3D au centre de reprographie du CHUV, pour son travail minutieux lors de la recherche d'un matériel adapte et lors de la phase de création des modèles finaux en 3D.

Enfin, j'adresse mes remerciements au Pr. Ludwig Karl von Segesser, Professeur honoraire à l'université de Lausanne et chef du laboratoire de chirurgie cardio-vasculaire, pour sa disponibilité et ses conseils.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. Charitos EI, Sievers HH. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. Ann Cardiothorac Surg. 2013;2(1):53-6.
2. Anderson RH. The surgical anatomy of the aortic root. Multimed Man Cardiothorac Surg. 2007;2007(102):mmcts 2006 002527.
3. PAC Précis d'anesthésie cardiaque. Chapitre 11 2011 [Available from: http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/chapitre11/anatfonctionval.html.

4. Pierre-Louis Darmon MD, Zak Hillel MD, Ph.D., Allen Mogtader MD, Bruce Mindich MD, Daniel Thys MD. Cardiac Output by Trasesophageal Echocardiography Using Continous-wave Doppler across the Aortic Valve Anesthesiology 1994;80(No 4):796-805.
5. Y. BERNARD P. Rétrecissement aortique 2007 [Available from: http://www.besancon-cardio.org/cours/15-retrecissement-aortique.php.
6. Anthony J. Dare MD, John P. Veinot MD, William D. Edwards MD, Genry D. Tazelaar MD, Hartzell V. Schaff MD. New Observation on the Etiology of Aortic Valve Disease: A surgical Pathologic Study of 236 Cases From 1990. Human Pathology. 1993;24(12).
7. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. The Lancet. 2006;368(9540):1005-11.
8. Marcel Peltier MD, Faouzi Trojette MD, Maurice Enriquez Sarano MD, Francesco Grigioni MD, Michel A. Slama MD, Christophe M. Tribouilloy MD. Relation Between Cardiovascular Risk Factors and Nonrheumatic Severe Calcific Aortic Stenosis Among Patients with a Three-Cuspid Aortic Valve The American Journal of Cardiology 2003;91.
9. Sans-Coma V, Fernandez B, Duran AC, Thiene G, Arqué JM, Munoz-Chapuli R, et al. Fusion of Valve Cushion as a Key Factor in the Formation of Congenital Bicuspid Aortic Valves in Syrian Hamsters The Anatomical Record 1996;244:490-8.
10. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. Circulation. 2005;111(7):920-5.
11. Pirlet C, Magne J, Lancetti P, Piérard L. Evaluation et traitement de la sténose aortique Rev Med Suisse. 2011;7:1606-11.
12. Boasi V, Casale MC, Aste M, Tarantini G, Gallina S, Balbi M, et al. Aortic stenosis in the elderly: understanding the new therapeutic options. World Journal of Cardiovascular Surgery. 2012;2:96-107.
13. Cohn LH. Cardiac Surgery in the adult 4ed2007.
14. Marschall S. Runge, George Stouffer, Patterson C. Netter's Cardiology 2ed2010. 289-91 p.
15. Runge MS, Patterson C, Stouffer G. Netter's Cardiology 2ed2010.
16. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eurpean Journal of Echocardiography. 2009;10:1-25.
17. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. 5 ed2013.
18. Dayal NB, Müller H. Prise en charge des valvulopathies aortiques selon les recommandations 2012 de l'ESC/EACTS. Rev Med Suisse. 2014;10:1166-72.
19. Giuffrida G, Lombardo R, Parrinello N, Di Francesco E, Scandura S, Mangiafico S, et al. Percutaneous transluminal aortic valve implantation for severe aortic valve stenosis in a patient with severe haemophilia A. Haemophilia. 2015;21(6):e500-3.
20. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105(3):146-52.
21. Fournier S, Monney P, Ferrari E, Iglesias JF, Roguelov C, Zuffi A, et al. Implantation de valve aortique par voie transcathéter (TAVI): update sur les indications Rev Med Suisse. 2015;11:1197-202.
22. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-96.
23. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. Circulation. 2007;115(22):2856-64.

24. 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.
25. 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.
26. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2016;374(17):1609-20.
27. Pamela S Douglas M, Gerald S Bloomfield M, MPH. Imaging for transcatheter aortic valve replacement 2014 [Available from: http://www.uptodate.com/contents/imaging-for-transcatheter-aortic-valve-replacement.
28. Ferrari E, von Segesser LK. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): state of the art techniques and future perspectives. Swiss Med Wkly. 2010;140:w13127.
29. 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.
30. Holzhey DM, Hansig M, Walther T, Seeburger J, Misfeld M, Linke A, et al. Transapical aortic valve implantation - The Leipzig experience. Ann Cardiothorac Surg. 2012;1(2):129-37.
31. Cheung A, Lichtenstein KM. Illustrated techniques for transapical aortic valve implantation. Ann Cardiothorac Surg. 2012;1(2):231-9.
32. Franco A, Gerli C, Ruggeri L, Monaco F. Anesthetic management of transcatheter aortic valve imlpantation. . Ann Card Anaesth 2012;15(1):54-63.
33. Marco Giacchi, Jos C. van den Berg, Pedrazzini GB. Current Access and Closure Options for TAVR Patients. Endovascular Today. 2014.
34. Stephen JD Brecker M, FRCP, FESC, FACC, William H Gaasch M, Gabriel S Aldea M. Transcatheter aortic valve replacement: Indications and periprocedural management. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA (Acceddes on April 10, 2016).
35. Michael J. Mack M. Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement. JACC. 2012;5:487-8.
36. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? Lancet. 1986;1(8472):63-7.
37. Eltchaninoff H, Nusimovici-Avadis D, Babaliaros V, Spenser B, Felsen B, Cribier A. Five month study of percutaneous heart valves in the systemic circulation of sheep using a novel model of aortic insufficiency. EuroIntervention. 2006;1(4):438-44.
38. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebagh L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2004;43(4):698-703.
39. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. Catheter Cardiovasc Interv. 2005;66(4):465-9.
40. Edward SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve: Edwards Life Science 2016 [Available from: http://www.edwards.com/eu/Products/TranscatheterValves/Pages/sapien3.aspx?WT.ac=S3campaignprod.
41. Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve: Edwards Life Science 2016 [Available from: http://www.edwards.com/eu/Products/TranscatheterValves/Pages/sapienxt.aspx.
42. An Advanced TAVI Design: Medtronic; 2016 [Available from: http://www.corevalve.com/intl/product/index.htm.

43. Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. J Am Coll Cardiol. 2012;59(25):2317-26.
44. Prateek J. Khatri MJGW, MD; Josep Rodés-Cabau, MD; Stephen E. Fremes, MD; Marc Ruel, MD; Kelly Lau, BSc; Helen Guo, MSc; Harindra C. Wijeysundera, MD, PhD; Dennis T. Ko, MD, MSc. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies Ann Intern Med. 2013;158:35-46.
45. Genereux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. J Am Coll Cardiol. 2012;60(12):1043-52.
46. Mollmann H, Kim WK, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. Heart. 2015;101(11):900-8.
47. Rezq A1 BS, Latib A, Takagi K, Hasegawa T, Figini F, Cioni M, Franco A, Montorfano M, Chieffo A, Maisano F, Corvaja N, Alfieri O, Colombo A. Incidence, management, ans outcomes of cardiac tamponade during transcatheter aortic valve implantation: a single-center study JACC 2012:1264-72.
48. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Urena M, Mok M, Pasian S, Doyle D, et al. Coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(5):452-61.
49. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. Eur Heart J. 2014;35(24):1588-98.
50. Neragi-Miandoab S, Michler RE. A review of most relevant complications of transcatheter aortic valve implantation. ISRN Cardiology. 2013:12.
51. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9986):2477-84.
52. Fournier S, Monney P, Ferrari E, Iglesias JF, Roguelov C, Zuffi A, et al. Implantation de valve aortique par vioe transcathéter (TAVI): update sur les indications. Rev Med Suisse. 2015;11:1197-202.
53. 3DSystems. ProJet ® 3500 SD and HD
2013 [Available from: http://www.3dsystems.com/files/projet-3500-plastic-1213-us-web.pdf.
54. Baeck K, Lopes P, Verschueren P. Material characterization of HeartPrint® models and comparison with arterial tissue properties 2016 [Available from: https://www.cascade-fp7.eu/cras2013/proceedings/cras2013_Baeck.pdf.
55. A. D. La maladie coronaire: Eviter la crise cardiaque et ses complications 2012.
56. Person JP, Thies R. Physiology. 2 ed2012.
57. Stratasys. Stratasys J750: the ultimate full-color, multi-material 3D printer Strytasys; [Available from: http://www.stratasys.com/3d-printers/production-series/stratasys-j750.
58. Duan B, Kapetanovic E, Hockaday LA, Butcher JT. Three-dimensional printed trileaflet valve conduits using biological hydrogels and human valve interstitial cells. Acta Biomater. 2014;10(5):1836-46.
59. Duan B, Hockaday LA, Kang KH, Butcher JT. 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. J Biomed Mater Res A. 2013;101(5):1255-64.
60. Lerakis S, Hayek SS, Douglas PS. Paravalvular aortic leak after transcatheter aortic valve replacement: current knowledge. Circulation. 2013;127(3):397-407.
61. 2016 DmdlAdM-v. Viscosité [Available from: http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=viscosit%C3%A9.