

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 153

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Cardiologie et pathologies vasculaires

par

François HUCHET
né le 10 Août 1987 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 5 Novembre 2015

Comparaison de l'anesthésie locale avec sédation et de l'anesthésie générale pour la réalisation d'un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) par voie transfémorale : sécurité, efficacité, pronostic

Président : Monsieur le Professeur Patrice GUERIN

Directeur de thèse : Dr Thibaut MANIGOLD

REMERCIEMENTS

Merci au Pr GUERIN de me faire l'honneur de présider mon jury, de me transmettre chaque jour ses connaissances dans le domaine de la cardiologie interventionnelle et de m'offrir la possibilité d'en faire mon quotidien.

Un grand merci au Dr MANIGOLD pour sa disponibilité, son aide, ses conseils et ses encouragements tout au long de l'élaboration de ce travail.

Merci au Pr ROUSSEL et au Pr ROZEC de me faire l'honneur de faire partie de mon jury et de juger ce travail.

Merci au Dr LETOCART de me faire l'honneur de faire partie de mon jury et de m'avoir transmis son savoir dans le domaine de la cardiologie interventionnelle comme celui des soins intensifs depuis mes débuts.

Merci au Dr MICHEL, au Dr TURLOTTE, au Dr LONGUEVILLE, au Dr SASSIER, au Dr DEGUINES et au Dr LACHAUD pour avoir su faire naître en moi la passion de la cardiologie, l'avoir encouragée et développée lors de mes stages d'externat.

Merci au Dr BARON, au Dr BOIFFARD, au Dr NGUYEN-KHAC et au Dr POULIQUEN pour avoir accompagné avec patience et détermination mes premiers pas en salle de cathétérisme interventionnel.

Merci au Dr LEBRUN, au Dr LUCON, au Dr LAMER et au Dr MABIRE-AMER pour votre accompagnement quotidien, votre esprit de compagnonnage et pour m'avoir initié à la pratique de la cardiologie interventionnelle.

Merci à tous mes co-internes successifs, que ce soit en cardiologie ou en néphrologie pour tous les bons moments ensemble, les discussions « en double aveugle », et les « staffs » où l'on partageait nos doutes et appréhensions, avec une pensée spéciale pour Max et Dylan sans qui l'internat n'aurait pas été aussi agréable.

Merci à tous mes chefs successifs, à Nantes, Cholet ou La Roche sur Yon.

Un GRAND merci à toute ma famille, et surtout à mes parents, pour leur amour, leur soutien et surtout leur patience durant toutes ces années ! Merci également à mon petit frère et à mes grands-parents pour leurs encouragements et leur confiance aveugle.

A Emilie pour m'avoir permis tant de fois de surmonter les épreuves et d'être qui je suis.

A Clémentine, Gilles et Jérôme avec qui nous avons partagé et surmonté nos études, et que l'éloignement ne nous sépare jamais.

A Justine qui m'a donné l'envie d'avancer dans ma vie comme dans ma carrière.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	3
I- INTRODUCTION	4
II- MATERIEL ET METHODES	11
II-1 Définition de la population	
II-2 Procédures et techniques	
II-3 Modalités du recueil de données	
II-4 Critères de jugement	
II-5 Analyses statistiques	
III- RESULTATS	16
III-1 Description de la population	
III-2 Données cliniques	
III-3 Critère principal de jugement	
III-4 Critères secondaires de jugement	
III-5 Analyses secondaires	
IV-DISCUSSION	26
CONCLUSION	30
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	31

Liste des abréviations

ACR	Arrêt cardio-respiratoire
AIT	Accident ischémique transitoire
AG	Anesthésie générale
AL	Anesthésie locale
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC	Accident vasculaire cérébral
BAV	Bloc atrio-ventriculaire
BMI	Body mass index
CG	Culot globulaire
DNID	Diabète non insulino-dépendant
ECG	Electrocardiogramme
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Echocardiographie trans-thoracique
ETO	Echocardiographie trans-oesophagienne
Euro-SCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HAS	Haute autorité de santé
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IA	Insuffisance aortique
IM	Insuffisance mitrale
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event (évènement cardiovasculaire majeur)
NYHA	New York Heart Association
OAP	Œdème aigu pulmonaire
PAPs	Pressions artérielles pulmonaires systoliques
PM	Pacemaker
RA	Rétrécissement aortique
RVA	Remplacement valvulaire aortique
SCA	Syndrome coronarien aigu
SSPI	Salle de Surveillance Post-Interventionnelle
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
VARC	Valve Academic Research Consortium

I. INTRODUCTION

La sténose valvulaire aortique constitue la valvulopathie la plus fréquente dans les pays développés, touchant de 2 à 7% des sujets âgés de plus de 65 ans^{1,2}. La sténose aortique dégénérative calcifiante (également appelée maladie de Mönckeberg³) est la première étiologie chez les sujets âgés, alors que l'origine rhumatismale est désormais devenue mineure.

Le diagnostic du rétrécissement aortique est classiquement réalisé à l'échocardiographie, au décours du bilan d'un souffle cardiaque, d'une symptomatologie (survenant volontiers à l'effort) telle qu'une dyspnée ou un angor, ou lors du bilan d'un épisode d'insuffisance cardiaque. La sévérité de la sténose valvulaire est estimée par le pic de vitesse antérograde trans valvulaire, le gradient de pression moyen entre le ventricule gauche et l'aorte, et la surface valvulaire calculée en équation de continuité.

Les critères diagnostiques du rétrécissement aortique serré utilisés en pratique courante sont ceux rappelés par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) dans ses recommandations de 2012⁴. Ils associent l'existence d'une surface valvulaire inférieure à 1 cm² (ou indexée à 0.6cm²/m², notamment pour les patients dont la surface corporelle est basse) à un gradient de pression moyen trans valvulaire > 40mmHg (et/ou pic de vitesse trans valvulaire > 4 m/s). Ces éléments peuvent varier en fonction des conditions hémodynamiques (débit cardiaque, volémie, fréquence cardiaque), ou de l'existence de pathologie(s) associée(s) (dysfonction ventriculaire gauche, valvulopathie mitrale ou régurgitation aortique)⁵.

Des paramètres échographiques discordants doivent faire envisager l'existence d'erreurs de mesures, ou l'existence d'entités spécifiques (rétrécissement aortique en bas débit, rétrécissement aortique « bas gradient paradoxal »). L'imagerie cardiologique multimodale (scanner cardiaque⁶, IRM, ETO 2 ou 3 dimensions⁷) peut aider à confirmer le diagnostic dans ces cas difficiles.

L'évolution naturelle du rétrécissement aortique est initialement lente, avec une progression classique sur plusieurs années, jusqu'au stade de la sténose serrée. A ce stade la mortalité est très faible chez les patients asymptomatiques, ainsi que cela a été démontré dans la littérature^{8,9,10}. L'apparition de symptômes en association à une sténose serrée représente en revanche un tournant évolutif de la pathologie valvulaire aortique, avec une survie à 5 ans estimée entre 15 et 50% selon les études¹¹. L'espérance de vie moyenne est estimée à 2 ans après l'apparition des premiers symptômes d'insuffisance ventriculaire gauche, diminuant à 6 mois en cas d'OAP. En cas d'angor d'effort ou de lipothymie l'espérance de vie moyenne est de trois ans¹².

Chez les patients asymptomatiques, un certain nombre de facteurs semblent prédictifs de la survenue d'évènements cliniques graves et peuvent justifier une intervention préalable à l'apparition des symptômes. Parmi ces facteurs, on retiendra principalement des paramètres échographiques (altération de la FEVG¹³, pic de vitesse trans valvulaire > 5.5m/s ; progression de la vitesse maximale trans valvulaire > 0.3 m/s/an⁹; anomalies de relaxation ventriculaire gauche¹⁴; hypertrophie ventriculaire gauche excessive^{15,16}), scannographiques (score calcique valvulaire aortique^{6,17}), cliniques (absence d'élévation tensionnelle en épreuve d'effort¹⁸) ou biologiques (élévation des seuils des peptides natriurétiques^{14,19,20}). Ces critères constituent des indications opératoires, de moindre niveau de preuve mais néanmoins retenues par l'ESC dans ses recommandations conjointes avec la Société Européenne de Chirurgie Thoracique⁴, comme cela est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : indications du remplacement valvulaire aortique pour sténose valvulaire		
	Classe de recommandation	Niveau de preuve
Le RVA est indiqué chez les patients souffrant de sténose valvulaire aortique sévère, symptomatique.	I	B
Le RVA est indiqué chez les patients souffrant de sténose valvulaire aortique sévère et devant bénéficier de pontages, d'une chirurgie de l'aorte ou d'une autre chirurgie valvulaire.	I	C
Le RVA est indiqué chez les patients asymptomatiques avec une sténose valvulaire aortique sévère et une altération de la FEVG<50% non liée à une autre cause.	I	C
Le RVA est indiqué chez les patients asymptomatiques avec une sténose valvulaire aortique sévère et dont l'épreuve d'effort démasque des symptômes en lien avec cette valvulopathie.	I	C
Le RVA doit être envisagé chez les patients à haut risque, avec une sténose valvulaire aortique symptomatique, pour laquelle un TAVI est faisable, mais pour lesquels une « heart team » a estimé que la chirurgie est préférable en se basant sur le risque individuel et les caractéristiques anatomiques.	II a	B
Le RVA doit être envisagé chez les patients asymptomatiques, porteurs d'une sténose valvulaire aortique sévère, et un test d'effort montrant une chute de la tension artérielle.	II a	C
Le RVA doit être envisagé chez les patients avec une sténose valvulaire aortique modérée devant bénéficier d'un pontage aorto-coronarien, d'une chirurgie de l'aorte ascendante ou d'une autre chirurgie valvulaire.	II a	C
Le RVA doit être envisagé chez les patients symptomatiques, après confirmation de la sévérité de la sténose valvulaire aortique, en cas de bas débit, de gradient < 40 mm Hg, avec une fraction d'éjection normale.	II a	C
Le RVA doit être envisagé chez les patients symptomatiques avec une sténose valvulaire aortique serrée, à bas débit et bas gradient, après confirmation de l'existence d'une réserve contractile.	II a	C
Le RVA doit être envisagé chez les patients asymptomatiques, avec FEVG normale, sans anomalie sus-citée de l'épreuve d'effort, si le risque opératoire est faible et que l'un des critères suivants existe : - Sténose aortique très sévère définie par $V_{max} > 5.5$ m/s. - Calcification valvulaire sévère et progression de la V_{max} de plus de 0.3 m/s par an.	II a	C
Le RVA peut être envisagé chez les patients porteurs d'une sténose valvulaire aortique serrée, en bas débit et bas gradient, avec dysfonction ventriculaire gauche, sans preuve de l'existence d'une réserve contractile.	II b	C
Le RVA peut être envisagé chez les patients asymptomatiques avec sténose valvulaire aortique serrée, FEVG normale et aucune anomalie sus-citée de l'épreuve d'effort, si le risque opératoire est faible et que l'un des critères suivants existe : - élévation significative des peptides natriurétiques confirmée par plusieurs mesures et sans autre explication. - élévation du gradient moyen de plus de 20 mmHg à l'effort. - Hypertrophie ventriculaire gauche excessive en l'absence d'HTA.	II b	C

Le traitement de référence du rétrécissement aortique serré symptomatique est le remplacement valvulaire aortique chirurgical sous circulation extracorporelle, qui permet une amélioration symptomatique et pronostique quel que soit l'âge du patient, lorsque celui-ci a été rigoureusement sélectionné^{21,22,23,24}. Lorsque le patient présente une indication chirurgicale formelle et qu'il est jugé opérable, le traitement sera en première intention le remplacement valvulaire aortique par voie chirurgicale⁴. Le risque opératoire est évalué principalement par le calcul de scores de risque opératoire (tels que l'Euro-SCORE Logistic, l'Euroscore-II ou le STS-score). Ces scores ont été validés pour des patients devant être soumis à une chirurgie de pontages coronaires mais sont couramment utilisés également pour estimer le risque d'une

chirurgie valvulaire. Ils comportent différents items associant les antécédents du patient (âge, sexe, chirurgie thoracique préalable, fonction rénale, pathologie neurologique ou respiratoire, artériopathie périphérique), le statut clinique (stade de dyspnée, angor, stabilité hémodynamique), les paramètres échographiques (notamment la FEVG) et la complexité de la procédure chirurgicale. Néanmoins, l'évaluation du risque opératoire par l'utilisation de scores restent imparfaite, ne prenant notamment pas en compte les comorbidités digestives (cirrhose hépatique) ou carcinologiques, ni l'autonomie des patients, élément capital dans la décision pour les sujets âgés²⁵. De même, ces scores ne sont pas valables chez les patients les plus âgés (au-delà de 90 ans) car très peu étaient inclus dans les études, alors même qu'ils représentent une proportion élevée des sujets avec indication opératoire théorique.

La littérature, et notamment l'*Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*¹, rapporte qu'une proportion élevée de patients (particulièrement les plus âgés) est récusée pour la chirurgie et même qu'un tiers des patients de plus de 80 ans n'est pas référée aux centres experts pour discuter la prise en charge. Ces patients présentent pour la plupart un ou plusieurs facteurs de haut risque opératoire faisant évaluer la balance individuelle en défaveur d'une prise en charge chirurgicale qui serait susceptible d'alourdir un pronostic déjà sombre, nécessitant alors d'envisager une alternative thérapeutique. Dans ce contexte, le recours à des techniques moins invasives que la chirurgie semble séduisant.

La valvuloplastie aortique au ballonnet a été la première technique développée durant les années 1980, avec plusieurs séries de cas publiées en Europe^{26,27,28}. Malheureusement, le bon résultat initial de la procédure ne persistait pas dans le temps, avec une resténose valvulaire rapide et une absence de différence en ce qui concerne la mortalité comparativement au traitement médical. Ces éléments ne permettaient pas d'envisager ce traitement comme alternative fiable à la chirurgie conventionnelle. Devant ce constat et en se basant sur l'expérience acquise lors de l'élaboration de la valvuloplastie au ballonnet, l'équipe du Pr CRIBIER au CHU de Rouen²⁹ a rapporté en 2002 la première implantation d'une valve aortique par voie percutanée. Cette valve composée de 3 feuillets de péricarde bovin était implantée par voie antérograde (ponction veineuse fémorale suivie de cathétérisme trans-septal puis du franchissement antérograde de la valve aortique). Le patient, un homme de 57 ans, présentait un état de choc cardiogénique réfractaire compliquant un rétrécissement aortique serré calcifié, malgré la réalisation d'une valvuloplastie aortique de sauvetage. Il était récusé pour toute prise en charge chirurgicale de sa valvulopathie compte tenu de l'état de choc, de la sévérité de sa cardiopathie (FEVG effondrée à moins de 15%), des comorbidités présentes (ischémie subaiguë du membre inférieur droit) et passées (AOMI sévère, silicose, cancer pulmonaire survenu trois ans auparavant et pancréatite chronique). Les résultats cliniques (amélioration de l'hémodynamique, sevrage progressif des amines, absence de signe congestif) et échographiques (bon fonctionnement de la prothèse avec surface valvulaire > 1cm² et gradient moyen transvalvulaire < 15 mmHg) étaient bons, de façon persistante lors du suivi. Malheureusement l'évolution était marquée par la survenue de complications non cardiaques (ischémie critique du membre inférieur droit requérant l'amputation, compliquée de défaut de cicatrisation et d'infection réfractaire) entraînant le décès du patient 17 semaines après l'intervention sur la valve, sans qu'aucun épisode d'insuffisance cardiaque ne soit survenu néanmoins.

Cette même équipe a publié dans les années qui ont suivi deux nouveaux articles^{30,31} décrivant l'implantation de bioprothèses aortiques par voie percutanée chez 6 puis 27 patients porteurs d'une sténose valvulaire aortique serrée, en insuffisance cardiaque sévère ou en état de choc cardiogénique, formellement récusés pour une prise en charge chirurgicale. Les résultats montraient un taux élevé de succès d'implantation des valves, permettant une amélioration

significative de la surface valvulaire aortique fonctionnelle et de la FEVG, une décroissance du pic de vitesse trans valvulaire et du gradient moyen. Ces éléments perduraient lors du suivi. Tous les patients implantés avec succès rapportaient une amélioration significative sur le plan des symptômes (régression du stade NYHA), nettement plus durable que les patients chez qui une valvuloplastie au ballonnet était réalisée de façon isolée. Les principales complications de la procédure étaient : l'existence d'une fuite aortique para-valvulaire, la survenue d'AVC ou de tamponnade, la survenue de troubles de conduction et les complications vasculaires au niveau des voies d'abord.

L'évolution de la technique a ensuite été marquée par le développement de la voie d'abord rétrograde, artérielle trans fémorale, par opposition à la voie antérograde (s'effectuant à l'aide d'une ponction veineuse fémorale). La voie antérograde a pour principal inconvénient la nécessité d'une ponction trans septale, qui est associée à un risque de tamponnade. Par ailleurs, l'existence fréquente d'une hypertrophie ventriculaire gauche secondaire à la sténose valvulaire aortique complique le positionnement du guide à l'intérieur du ventricule gauche (qui doit former une boucle permettant le passage du dispositif d'implantation de la bioprothèse). Enfin, cette voie est associée à un nombre non négligeable de lésions valvulaires mitrales et de troubles du rythme (atrial ou ventriculaire), occasionnés par les manipulations et passages de matériel lors de la procédure. L'étude de Webb³², parue en 2006, valide la technique d'implantation par voie artérielle rétrograde chez 18 patients sélectionnés, avec un taux faible de complications, un résultat clinique superposable aux publications utilisant la voie antérograde (89% de patients survivants à 30 jours) et une procédure plus courte donnant lieu à des manipulations moins complexes.

Les bons résultats de la procédure de TAVI, rapportés dans les études pilotes, ont donné lieu à une première définition de ses indications à partir de l'année 2008, avec la parution de recommandations conjointes³³ des sociétés européennes de cardiologie (ESC), de chirurgie thoracique (EACTS) et de cathétérisme interventionnel (EAPCI). Ces recommandations confirmaient la faisabilité technique du TAVI, ainsi que le bénéfice hémodynamique et clinique qui en découlait. Les patients jugés à haut risque opératoire et formellement contre-indiqués pour une chirurgie conventionnelle pouvaient à partir de cette date être considérés comme éligibles à la technique (au terme d'une discussion collégiale médico-chirurgicale), afin d'évaluer la sécurité (à l'échelle de la population) et la durabilité des dispositifs implantés. L'ensemble des données était collecté dans des registres afin de statuer sur ces éléments.

Les grandes études et registres rapportent généralement les résultats et complications survenus au 30^{ème} jour post-procédure. Le premier registre publié était un registre européen, paru en 2010, intitulé SOURCE³⁴. Ce registre regroupant les données de 34 centres européens incluait plus de mille patients implantés d'un TAVI, dont 463 par voie trans fémorale. Le taux de succès d'implantation de la bioprothèse TAVI était supérieur à 95% pour la voie trans-fémorale (défini par le bon déploiement de la valve, le retrait du matériel d'implantation, l'absence de nécessité de conversion en RVA chirurgical et la sortie de la salle d'intervention en vie). Le taux de mortalité au 30^{ème} jour était faible (6.3%) bien que la population retenue présentait un risque interventionnel élevé (Euro-SCORE Logistic moyen à 25.7%). Les principales complications post-interventionnelles, outre le décès, étaient dominées par les complications vasculaires en lien avec la voie d'abord (17.9%), sans que la survenue d'une telle complication ne soit significativement associée avec la mortalité. Les taux d'AVC (2.5%), d'insuffisance rénale aiguë requérant une dialyse (1.3%) ou de nécessité d'implantation d'un pacemaker (6.7%) étaient faibles. Le plus grand registre publié dans la littérature est le registre FRANCE-2³⁵ qui a inclus tous les patients recevant un TAVI en France (3195 patients dont 2361 par voie trans fémorale)

du 1^{er} Janvier 2010 au 31 décembre 2011. Le taux de succès de la procédure y était également très élevé (96.9%) et l'incidence des complications superposable à celle observée dans les autres registres : mortalité au 30^{ème} jour (9.7%), AVC (4.1%), implantation de pacemaker (15.6%), complication vasculaire majeure (5.5%). En analyse multivariée les facteurs prédictifs de mortalité étaient l'Euro-SCORE Logistic, le statut fonctionnel NYHA III ou IV, l'existence d'une fuite aortique modérée à sévère en post-procédure. Ces résultats, très prometteurs pour une population à risque sans autre perspective thérapeutique, ont par la suite été confortés par les données issues des registres nationaux allemands³⁶, canadiens³⁷, belges³⁸ ou britanniques³⁹.

Ces données de registres ont été confirmés par les résultats de l'étude américaine PARTNER, étude randomisée multicentrique, divisée en deux sous études A et B. L'étude PARTNER-B⁴⁰, visait à comparer la prise en charge par TAVI (valves de marque Edwards Lifescience®) au traitement médical standard (incluant fréquemment une valvuloplastie aortique au ballon) chez les patients récusés pour une prise en charge chirurgicale conventionnelle. La prise en charge par TAVI réduisait significativement la mortalité à 2 ans, critère principal de jugement de l'étude, par rapport au traitement médical (43% vs 68% ; p<0.001). Parmi les survivants, le taux de réhospitalisation et le stade NYHA étaient également réduit dans le groupe TAVI. On notait que parmi les patients ayant un STS-score>15%, il n'y avait pas de différence de mortalité entre les groupes, suggérant que le bénéfice du TAVI s'appliquait principalement en l'absence de comorbidité significative. Cette donnée était confirmée par plusieurs études dans lesquelles on observait que la mortalité post-interventionnelle était corrélée aux comorbidités, estimées par le STS-score⁴¹ ou l'EuroSCORE⁴². Dans PARTNER-B, le taux de complications, telles que l'AVC (13.8%) ou la survenue d'un saignement majeur (28.9%), était plus élevé dans le groupe TAVI sans que cela ne remette en cause le bénéfice global sur la morbi-mortalité par rapport au traitement médical. Les bons résultats échographiques initiaux dans le groupe TAVI perduraient à 2 ans. L'étude PARTNER-A²⁴, étude de non-infériorité, comparait le TAVI à une prise en charge chirurgicale conventionnelle chez des patients jugés à haut risque (évaluation propre à chaque centre avec principalement STS-score<10%) mais éligibles à une chirurgie. Les résultats à un mois comme à un an ne montraient pas de différence en termes de mortalité entre les groupes. Les complications vasculaires étaient plus fréquentes dans le groupe TAVI alors les patients du groupe chirurgical présentaient plus de saignements majeurs et de fibrillation atriale. Dernièrement, une étude randomisée multicentrique menée aux USA montrait une supériorité du TAVI par rapport au remplacement valvulaire aortique chirurgical, dans une population jugée à haut risque pour une chirurgie, en termes de mortalité à 12 mois et de complication majeure (saignement majeur ou menaçant le pronostic vital, insuffisance rénale, fibrillation atriale), sans différence significative concernant la qualité de vie, le statut fonctionnel, ni le résultat échographique⁴³. On retrouvait dans cette étude une augmentation des complications vasculaires et de la nécessité d'implantation de pacemaker dans le groupe TAVI, principalement dans le premier mois post-interventionnel. Les résultats obtenus dans PARTNER avec des valves Edwards® étaient comparables à ceux obtenus avec les valves Medtronic® COREVALVE⁴⁴.

Depuis la première intervention, et plus encore depuis la publication des résultats de l'étude PARTNER, le TAVI s'impose donc comme une alternative thérapeutique de choix chez les patients porteurs d'une sténose aortique serrée symptomatique, récusés pour une prise en charge chirurgicale. Les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie définissent clairement les indications du TAVI, qui ont été reprises par la Haute Autorité de Santé en France. A ce jour deux fournisseurs délivrent les valves implantées en France : Edwards Lifescience (valves XT-NOVAFLEX® et SAPIEN-3®) et Medtronic (valve COREVALVE®). Les résultats de la procédure en termes de mortalité, de complications, de symptômes et de résultats échographiques, ne sont pas différents selon le type de prothèse⁴⁵. Le pronostic à distance de la

procédure reste significativement amélioré par le TAVI par rapport au traitement médical conventionnel comme cela est présenté dans la figure 2⁴⁶. Les critères définissant le succès de la procédure et les complications postopératoires ont été publiés en 2011 puis révisés en 2012⁴⁷ par le *Valve Academic Research Consortium (VARC)*, constituant ainsi les critères d'évaluation standardisés pour les études portant sur le TAVI.

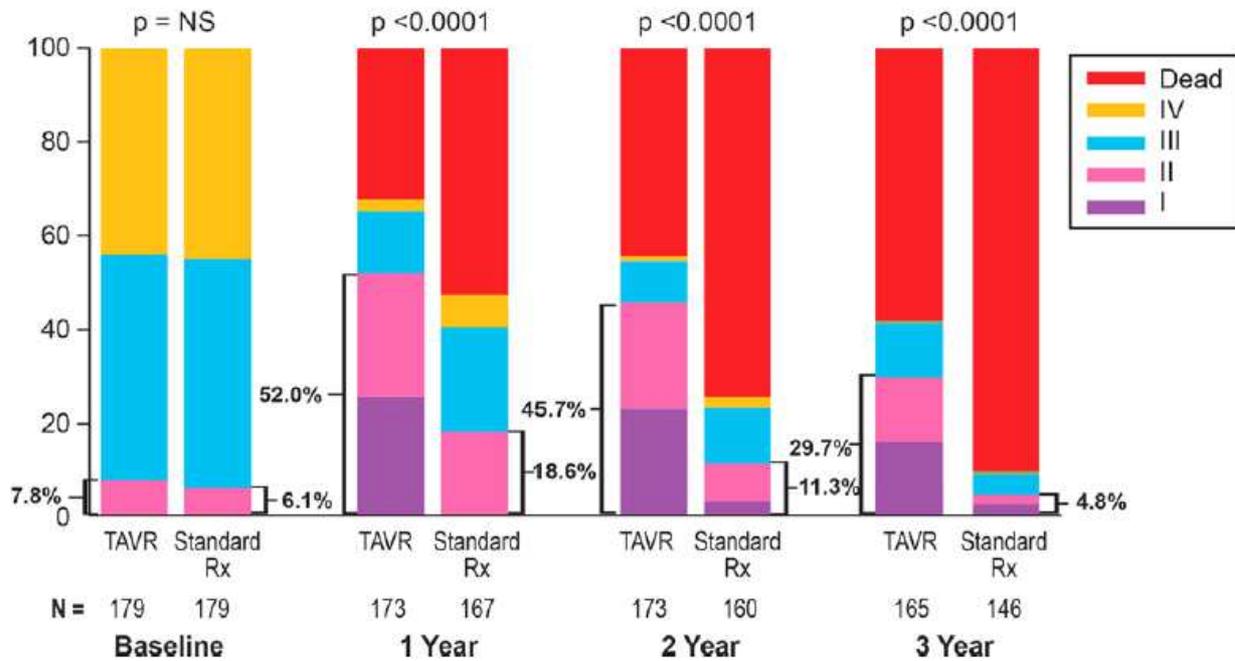


Figure 2 : comparaison de la classe fonctionnelle NYHA entre le groupe TAVI (TAVR) et le groupe traitement médical dans l'étude PARTNER

Les bons résultats de la procédure observés chez les patients à haut risque dans les études détaillées ci-dessus ont mené l'industrie et les opérateurs à se poser la question d'une extension des indications du TAVI. Actuellement, deux grandes études sont en cours, visant à déterminer les résultats du TAVI par rapport à la chirurgie chez des sujets à risque intermédiaire. L'étude PARTNER-IIA menée dans 57 centres aux USA et au Canada compare la chirurgie au TAVI (valve Edwards[®] XT-NOVAFLEX) chez des patients ayant un STS-score entre 4 et 8%, avec pour critère de jugement principal la survenue d'un décès de cause cardiovasculaire ou d'un AVC dans les 90 jours suivant la procédure. L'étude Sur-TAVI menée dans 75 centres européens compare la chirurgie au TAVI (valve Medtronic[®] COREVALVE) chez 2500 patients de plus de 75 ans avec un STS-score entre 2 et 10%, avec pour critère de jugement principal la mortalité (toute cause) ou la survenue d'un AVC invalidant à 2 ans post-intervention. Les résultats de ces études seront prochainement présentés.

Les patients éligibles à un TAVI, au sens des recommandations actuelles, sont pour la plupart porteurs de comorbidités significatives, bien souvent âgés et poly pathologiques. L'anesthésie générale dans ces conditions constitue une procédure à risques, d'autant plus que les conditions hémodynamiques en présence d'une sténose aortique serrée sont précaires et risquent de s'aggraver lors de l'induction anesthésique. Plusieurs études de faisabilité et de sécurité ont été menées ces dernières années dans différents centres européens pour étudier l'implantation de bioprothèses TAVI sous anesthésie locale (Rouen⁴⁸, Paris⁴⁹, Milan⁵⁰, Essen⁵¹, Salzbourg⁵²). Les résultats sont à ce stade concordants pour établir la non-infériorité de l'anesthésie locale avec sédation par rapport à l'anesthésie générale. Certains résultats⁵³ montrent également une

réduction du temps de procédure et de la durée d'hospitalisation, autant d'éléments importants chez des patients fragiles pour qui la perte des repères risque d'entraîner une évolution néfaste à l'hôpital (confusion, défaut de mobilisation⁵²) comme à la sortie (dépendance, aggravation de troubles cognitifs). Cependant, aucune étude n'a comparé directement et au même moment les deux procédés anesthésiques, alors que chacun présentait un certain nombre d'avantages et d'inconvénients théoriques⁵⁴ qu'il nous semblait important de prendre en compte.

Plusieurs équipes estiment que la principale limite à la réalisation du geste sous anesthésie locale est l'impossibilité d'effectuer une ETO per-procédure, ce qui peut entraîner une erreur de taille dans le choix de la prothèse. Une telle erreur entraîne un risque de rupture d'anneau en cas de prothèse trop large, ou d'insuffisance aortique voire d'embolisation prothétique en cas de prothèse trop étroite. Par opposition, en faveur d'une anesthésie locale, d'autres équipes retenaient une diminution du risque d'instabilité hémodynamique (évaluée par le recours aux amines), une diminution du temps d'occupation de salle et la possibilité de réaliser une surveillance neurologique durant l'intervention. L'excellente performance du scanner réalisé en préopératoire, ainsi que cela est démontré dans la littérature^{7,55}, permettrait pour ces équipes de surseoir à l'ETO.

Notre objectif était donc d'établir une comparaison directe entre anesthésie locale (dans certains cas associée à une sédation) et anesthésie générale, pour la réalisation d'un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) par voie trans fémorale, afin de démontrer le bénéfice de la procédure sous anesthésie locale dans notre centre. Les analyses secondaires étudiaient la sécurité et l'efficacité de la procédure sous AL par rapport à l'AG, afin de discuter des conséquences tant pour le patient, que pour la société en termes médico-économiques (évalués par les durées d'hospitalisation et le taux de complications).

II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Définition de la population

Tous les patients éligibles à la réalisation d'un TAVI par voie trans fémorale entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015 étaient considérés incluables dans l'étude, sous réserve de donner leur consentement pour l'exploitation des données (recueillies dans le registre France-TAVI).

Chaque patient a initialement bénéficié d'un bilan préopératoire complet (échocardiographie trans thoracique, coronarographie, doppler artériel des troncs supra-aortiques, explorations fonctionnelles respiratoires, radiographies thoraciques de face et de profil, bilan infectieux ORL et stomatologique, évaluation gériatrique) ayant conduit à une discussion médico-chirurgicale faisant *in fine* récuser le patient pour une prise en charge chirurgicale conventionnelle de sa valvulopathie, compte tenu d'un haut risque opératoire (évalué par l'Euroscore-II, le STS-score, un consensus médico-chirurgical ou un contexte polyopathologique), d'une pathologie associée contre-indiquant la chirurgie (thorax hostile, cirrhose, insuffisance respiratoire, pathologie neurologique sévère) ou d'une balance bénéfices/risques individuelle en faveur d'une prise en charge mini-invasive. Le bilan était alors complété par un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection, pour étude des possibilités d'abord vasculaire fémoral (diamètres, tortuosités et calcifications des axes artériels), étude de la morphologie de la valve aortique (dimensions de l'anneau, calcifications), positionnement des ostia coronaires par rapport à l'anneau, et recherche de contre-indication technique au geste de TAVI.

La répartition des patients entre le groupe anesthésie locale et anesthésie générale était effectuée en staff dédié aux procédures de TAVI, en fonction de la modalité anesthésique qui était jugée préférable au regard du bénéfice individuel. Jusqu'en septembre 2014 la majorité des procédures s'effectuait sous AG. A partir de septembre 2014, tous les patients étaient orientés vers l'AL, sauf décision contraire de la « *heart team* ». Lors de cette réunion de « *heart team* » étaient présents au moins un cardiologue non-interventionnel, un cardiologue interventionnel pratiquant le TAVI, un chirurgien cardiaque et la plupart du temps un anesthésiste.

L'information du patient était effectuée pendant la consultation avec le cardiologue effectuant l'intervention. Une information était également donnée lors de la consultation d'anesthésie pré-interventionnelle.

a) Critères d'inclusion

Les patients éligibles répondaient aux critères de la société européenne de cardiologie d'indication à réalisation d'un TAVI :

- Sténose aortique serrée (définie par une surface valvulaire $< 1\text{cm}^2$ ou $0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$; vitesse maximale trans-valvulaire $> 4\text{m/s}$; gradient moyen trans-valvulaire $> 40\text{mmHg}$) ;
- Symptomatique ;
- Récusée pour une prise en charge chirurgicale conventionnelle ;
- Espérance de vie estimée > 1 an ;
- Bénéfice fonctionnel attendu en post-procédure ;
- Absence de cardiopathie associée ou de comorbidité dont le pronostic est défavorable en l'absence de chirurgie.

Chaque patient éligible à la réalisation du TAVI devait manifester sa motivation pour la réalisation de la procédure afin de la programmer.

b) Critères d'exclusion

Les patients exclus étaient ceux qui présentaient une impossibilité anatomique (au sens de l'ESC et/ou du staff) et ceux qui n'ont pas été retenus pour réalisation d'un TAVI après discussion en staff au terme du bilan.

Les patients présentant l'une de ces contre-indications étaient orientés vers un TAVI « chirurgical » (par voie trans-aortique, trans-apicale ou trans-carotidienne) ou alors vers une prise en charge médicale exclusive (lorsque la balance entre les bénéfices et les risques de la procédure était jugée défavorable).

II.2. Procédures et techniques

Le degré d'urgence était défini selon les critères de la société européenne de cardiologie :

- une intervention était définie comme « programmée » chez tous les patients venus du domicile pour effectuer la procédure ;
- une intervention était jugée « urgente différée » lorsque l'on jugeait que le patient ne pouvait pas être renvoyé à domicile avant d'effectuer la procédure, pour des raisons médicales en lien la cardiopathie ;
- une intervention était jugée « urgente » lorsqu'elle était effectuée dans les 24H suivant la décision d'effectuer la procédure.

Les procédures de TAVI étaient réalisées de façon identique quel que soit le mode d'anesthésie. Deux opérateurs seniors effectuaient conjointement la procédure. Étaient utilisées des valves de marque Medtronic® COREVALVE de 23 à 31 mm de diamètre (introduceurs de 18F) et Edwards Lifescience® XT-NOVAFLEX (introduceurs de 16F pour la valve 23 mm, 18F pour la valve 26 mm et de 20F pour la valve 29 mm) et SAPIEN-3 (introduceurs de 14F pour les valves 23 et 26 mm ; de 16F pour la valve 29 mm).

L'environnement pharmacologique était géré par l'anesthésiste (présent en salle pour toutes les procédures). Une dose d'héparine (0.5 mg/kg) était injectée après mise en place de la voie d'abord principale. L'AL était effectuée par injection d'un mélange de Xylocaïne et de Bicarbonate de Sodium (4cc de bicarbonates pour 20cc de xylocaïne) aux sites de ponctions. L'AL était dans certains cas associée à une sédation par perfusion continue de rémifentanyl, de sufentanyl et/ou de midazolam (au choix de l'anesthésiste responsable). L'AG était couramment effectuée par perfusion continue de propofol. Pour les patients sous anticoagulants au long cours, aucun antiagrégant plaquettaire n'était prescrit. Pour les patients non-anticoagulés, une perfusion d'aspirine 250 mg en dose de charge était effectuée préalablement à la procédure, avec une dose d'entretien de 75mg par jour au long cours. En l'absence de contre-indication ou de complication hémorragique, une dose de charge de clopidogrel était donnée le lendemain de la procédure et relayée par une dose de 75 mg par jour pour une durée de un mois après l'implantation.

Deux voies d'abord artérielles et une voie d'abord veineuse fémorales étaient mises en place afin de permettre : l'introduction du dispositif de largage de la valve, les contrôles angiographiques et

la stimulation ventriculaire lors du largage de la prothèse. La taille des introducteurs était conforme aux instructions des fournisseurs (de 14 à 20F).

La première ponction artérielle était effectuée du côté controlatéral à la voie d'abord choisie, pour effectuer un cross-over guidant la hauteur de la ponction artérielle principale, effectuée classiquement au niveau de l'artère fémorale commune. Cette voie d'abord principale était déterminée par l'angioscanner réalisé lors du bilan préopératoire. La voie veineuse permettait l'introduction d'une sonde d'entraînement électro-systolique positionnée à l'apex du ventricule droit.

La valve aortique était franchie de manière rétrograde, classiquement à l'aide d'un guide droit. Un guide extra-stiff était positionné à l'apex du ventricule gauche et permettait d'acheminer le dispositif d'implantation. Une pré-dilatation valvulaire était systématiquement effectuée préalablement à l'implantation de la prothèse TAVI (hormis pour les procédures de « *valve-in-valve* »).

L'abord artériel principal était fermé par technique de pré-closing, avec utilisation d'un dispositif de fermeture artérielle (PROSTAR[®] ou PROGLIDE[®]). La voie artérielle secondaire et la voie veineuse étaient fermées par compression manuelle.

II. 3. Modalités de recueil des données

Les données cliniques étaient extraites du dossier médical des patients.

Les données relatives à la procédure, aux échographies et aux modalités anesthésiques ont été extraites des bases de données des logiciels CLINICOM[®], CARDIO-REPORT[®], ECHO-PAC[®] et FUSION-PEGASE[®].

L'ensemble des données a été regroupé dans une base générale permettant l'analyse statistique. Ces données étaient ensuite exportées vers le registre France-TAVI, sous la responsabilité de la Société Française de Cardiologie.

II.4. Critères de jugement

L'objectif principal était de démontrer la supériorité d'une AL avec sédation par rapport à une AG pour la réalisation d'un TAVI par voie trans-fémorale, dans une population habituelle de patients éligibles à un TAVI.

a) Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal était un critère composite, défini par la survenue entre le jour de l'intervention et le 30^{ème} jour post-interventionnel :

- d'un évènement cardio-vasculaire dit « majeur »⁴⁷ ;
- d'une nécessité de recours aux inotropes (dobutamine) ;
- d'une nécessité de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque (ou d'une prolongation de l'hospitalisation jusqu'au 30^{ème} jour post-interventionnel) ;
- d'une réintervention cardiaque pour complication hémodynamique (tamponnade) ou rythmologique (nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque définitif) ;
- d'un saignement menaçant le pronostic vital (BARC5) ou majeur (BARC3) nécessitant une transfusion sanguine de plus de 2 culots globulaires⁵⁶ ;

- d'une complication vasculaire majeure (ischémie aiguë, dissection fémorale, fistule artérioveineuse, pseudoanévrisme, nécessité d'une intervention de chirurgie vasculaire, lésion neurologique) ;
- d'une insuffisance rénale de stade 2 ou 3 de la classification AKIN⁵⁷ définie par une élévation de la créatininémie de plus de 100% par rapport au niveau de base, ou d'une oligurie (définie par une diurèse <0.5mL/kg/h durant plus de 12H).

Tous ces évènements étaient définis par les critères VARC-2⁴⁷. Les évènements cardiovasculaires « majeurs » associaient : l'échec de procédure (décès en salle, implantation de plus d'une valve, défaut de fonctionnement de la prothèse défini par un gradient moyen > 20 mmHg ou un pic de vitesse transvalvulaire > 3m/s ou une régurgitation modérée à sévère), le décès toute cause, la survenue d'un infarctus du myocarde non-fatal, la survenue d'un accident vasculaire cérébral (permanent ou transitoire).

Ce critère principal de jugement a été défini comme un critère composite, compte tenu d'un taux faible d'évènement attendus (d'après les données de la littérature confirmées par nos résultats). Les principales études sur l'AL^{48,58,59} publiées à ce jour utilisaient également un critère d'évaluation principal composite, associant la majorité des éléments du critère que nous avons choisi.

b) Critères d'évaluation secondaires :

Les analyses d'efficacité incluaient :

- le succès de procédure (définition par critères VARC-2⁴⁷) : implantation d'une unique valve en position anatomique, sans fuite aortique modérée ou sévère, non sténosante (gradient moyen < 20 mmHg et Vmax < 3 m/s) ;
- la durée totale de la procédure, de mise à disposition, d'occupation de la salle ;
- la durée d'hospitalisation totale et celle enUSIC.

Les analyses de sécurité incluaient :

- la survenue d'une complication immédiate (définition par critère VARC-2⁴⁷) : tamponnade per-procédure, nécessité de conversion d'une AL vers l'AG, trouble conducteur de haut grade nécessitant le maintien de la sonde d'entraînement électro systolique, instabilité hémodynamique nécessitant la poursuite d'amines ;
- la nécessité de recours aux amines durant la procédure ;
- l'exposition aux rayonnements ionisants (temps de scopie, AIR Kerma, PDS) ;
- le résultat échographique en sortie d'hospitalisation (surface valvulaire, gradient moyen trans valvulaire, fuite aortique, PAPs).

c) Analyses secondaires

Deux séries d'analyses en sous-groupes étaient réalisées.

D'une part on choisissait de comparer les données échographiques entre les patients ayant été implantés d'une prothèse SAPIEN-3[®] (Edwards Lifescience) et ceux ayant été implantés d'une prothèse XT-NOVAFLEX[®] (Edwards Lifescience). En effet la prothèse SAPIEN-3[®] est équipée d'une jupette périvalvulaire destinée à limiter les fuites para-prothétiques, l'un des principaux facteurs de mauvais pronostic post-implantatoire reconnu dans la littérature⁶⁰. Les analyses de sécurité et d'efficacité étaient les mêmes que ceux des critères d'évaluation secondaires, afin de

déterminer si l'usage de cette prothèse dans notre centre permet d'obtenir des résultats satisfaisants.

D'autre part on choisissait de comparer le groupe des patients n'ayant pas été hospitalisés enUSIC dans les suites de la procédure, par rapport à ceux ayant séjourné au moins 24H aux soins intensifs, afin de discuter de l'intérêt de la surveillance post-interventionnelle enUSIC ainsi qu'elle est recommandée par la HAS.

II.5. Analyses statistiques

Il s'agissait d'une étude ouverte, monocentrique, rétrospective et prospective.

L'objectif de l'étude était de démontrer que l'AL avec sédation est supérieure à l'AG quant à la survenue d'évènements majeurs dans les 30 jours suivants la réalisation d'un remplacement valvulaire aortique percutané par voie trans fémorale, en se basant sur l'utilisation d'un critère de jugement composite défini par les critères VARC-2 et les études déjà publiées dans la littérature.

Si on fait l'hypothèse que le critère de jugement principal surviendra dans 45% des cas dans la population soumise à l'anesthésie générale (en se basant sur nos observations et la littérature), pour obtenir une puissance statistique de 80% on aura besoin de 234 sujets (répartis équitablement entre les groupes soit 117 sujets par groupe) pour mettre en évidence une différence statistiquement significative avec un risque *Alpha* de 5%.

Une analyse descriptive de l'ensemble des patients a été réalisée. Pour les variables qualitatives, les effectifs et pourcentages de chaque modalité sont présentés. Pour les variables quantitatives, la description comporte le minimum, le maximum, la moyenne, l'écart-type, la médiane et les intervalles de confiance à 95%. La normalité de distribution des variables était testée par le test de Shapiro et Wilk. Les variables quantitatives étaient comparées par un test de Student lorsque les effectifs étaient supérieurs à 30, par un test de Mann-Whitney lorsqu'ils étaient inférieurs à 30. Les variables qualitatives étaient comparées par le test du Chi² (χ^2) lorsque les effectifs étaient supérieurs à 5, par un test exact de Fisher lorsqu'ils étaient inférieurs à 5.

Pour tous les tests le seuil de significativité utilisé était de 5%.

Les données manquantes sont décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. La gestion des données incomplètes était faite de la manière suivante à travers notamment des analyses de sensibilité permettant d'évaluer la robustesse des résultats en envisageant plusieurs stratégies d'imputation des données manquantes : i) les données manquantes seront remplacées par la valeur la plus défavorable, ii) les données manquantes seront remplacées par la dernière valeur disponible, iii) des méthodes d'imputation multiple seront utilisées pour remplacer les données manquantes.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec les logiciels Excel[®] 2013 (MICROSOFT) et GraphPad[®] 6 (PRISM).

III. Résultats

III.1. Description de la population

Entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015, 424 patients ont été présentés en staff dédié aux procédures de TAVI au CHU de Nantes. La répartition des patients est présentée dans la figure 3.

177 patients présentaient un critère d'exclusion : 46 étaient orientés vers la réalisation d'un TAVI chirurgical (par voie trans apicale, trans aortique ou trans carotidienne) ; 106 patients ont été refusés pour le TAVI par décision de « *heart team* » ; 25 patients nécessitaient un bilan complémentaire préalable à la décision thérapeutique finale.

247 procédures TAVI ont été validées collégalement. 11 patients pour qui la procédure était validée n'ont pas été inclus dans l'analyse : 10 patients étaient décédés entre le bilan et la procédure et 1 patient avait bénéficié d'une procédure combinée associant un Mitraclip[®] (Abbott Medical) au TAVI. Au total 236 patients ont été inclus, dont 99 ont reçu une AG et 137 une AL pour la réalisation de la procédure de TAVI.

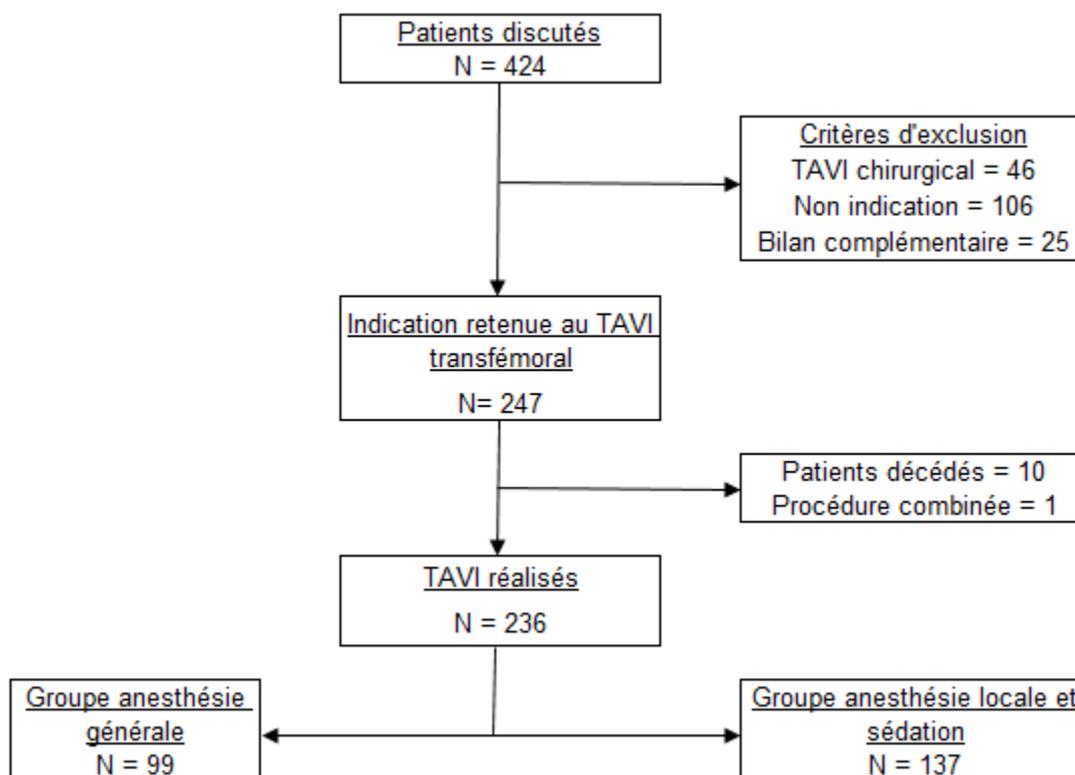


Figure 3 : Flow chart de l'étude

III.2. Données cliniques de la population

La population que nous avons étudiée dans l'analyse principale était donc séparée en deux groupes, celui des patients recevant une AG et celui des patients recevant une AL. Les deux groupes étaient statistiquement comparables en ce qui concerne les données démographiques (âge, sexe), les facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, dyslipidémie, tabagisme actuel ou

sevré, diabète, statut pondéral estimé par le BMI), leur statut clinique (classe de dyspnée NYHA, angor clinique, OAP à répétition) et leurs antécédents significatifs entrant notamment dans le calcul de l'Euro-SCORE (pontages coronaires, angioplastie coronaire, chirurgie thoracique extracardiaque, artériopathie périphérique, insuffisance respiratoire, appareillage par pacemaker, fonction rénale, antécédent d'arythmie atriale). L'ensemble de ces données est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données cliniques et démographiques			
	Anesthésie générale	Anesthésie locale	p
	n = 99	n = 137	
Âge, années	82 ± 7.5	82 ± 7.1	0.72
Hommes, n (%)	57 (58)	78 (57)	0.92
Facteurs de risque cardiovasculaire			
HTA, n (%)	64 (65)	103 (75)	0.08
Dyslipidémie, n (%)	55 (56)	77 (56)	0.92
Diabète, n (%)	10 (10)	13 (10)	0.88
Tabagisme, n (%)	30 (30)	35 (26)	0.42
Hérédité, n (%)	9 (9)	6 (4)	0.14
BMI, kg/m ²	27.3 ± 5.4	26.8 ± 4	0.41
Statut clinique			
NYHA I, n (%)	1 (1)	2 (2)	0.76
NYHA II, n (%)	47 (48)	74 (55)	0.32
NYHA III, n (%)	36 (37)	42 (31)	0.36
NYHA IV, n (%)	14 (14)	16 (12)	0.58
Angor, n (%)	17 (17)	19 (14)	0.49
> 2 OAP au cours de l'année précédente, n (%)	10 (10)	12 (9)	0.73
Antécédents			
Pontages, n (%)	9 (9)	14 (10)	0.77
Autre chirurgie thoracique, n (%)	9 (9)	13 (10)	0.92
Angioplastie coronaire, n (%)	15 (15)	22 (16)	0.85
Artériopathie périphérique, n (%)	23 (23)	36 (26)	0.59
Insuffisance respiratoire, n (%)	15 (15)	30 (22)	0.19
Pacemaker, n (%)	10 (10)	14 (10)	0.98
Clearance de la créatinine, mL/mn	60 ± 23	64 ± 29	0.29
Fibrillation atriale, n (%)	43 (43)	51 (37)	0.34

Les comorbidités extra-cardiaques et notamment la fonction rénale étaient comparables entre les groupes. Les données concernant la fonction rénale préopératoire sont présentées en figure 5 ($p = 0.70$). L'insuffisance rénale était jugée modérée pour une clearance de la créatinine entre 30 et 60 mL/mn, sévère entre 15 et 30 mL/min et terminale lorsque la clearance était inférieure à 15 mL/mn.

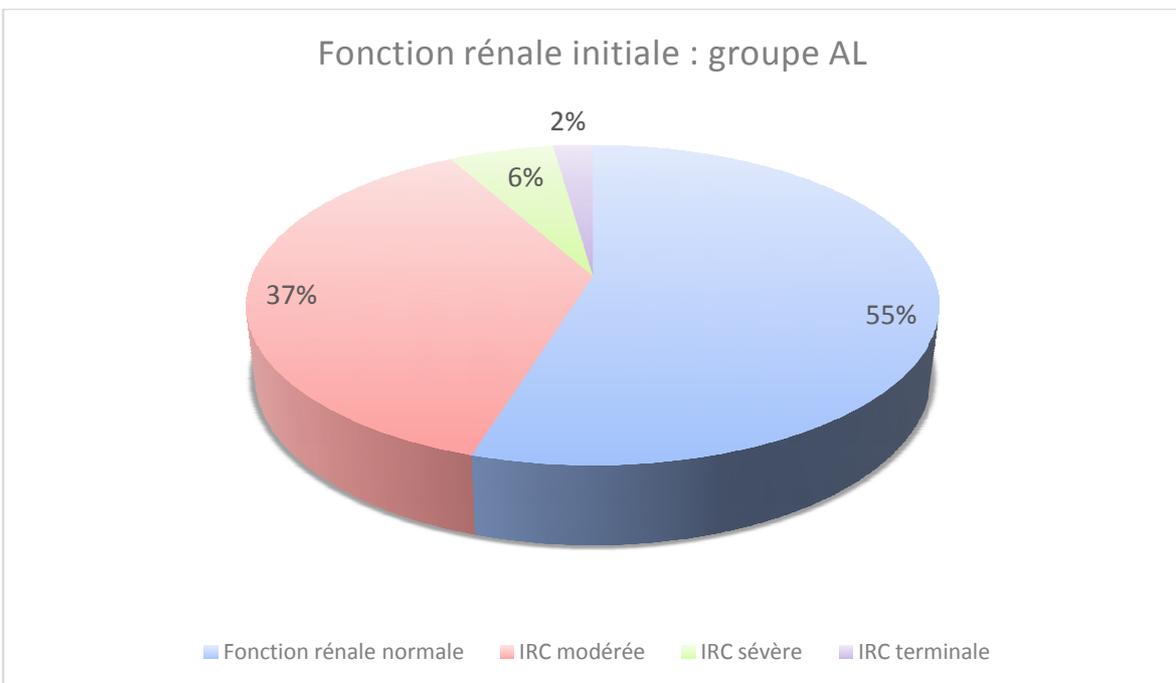
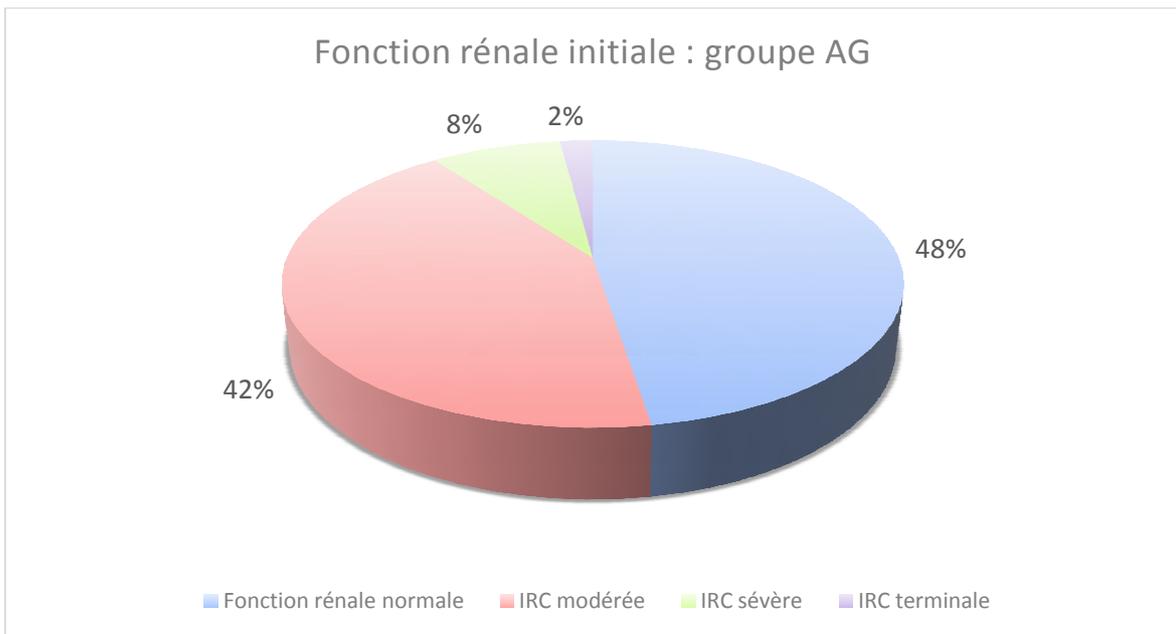


Figure 5 : Fonction rénale préopératoire

Les données du bilan préopératoire étaient statistiquement comparables entre les deux groupes sur l'ensemble des paramètres étudiés :

- échocardiographie : FEVG, surface valvulaire aortique (brute et indexée), gradient de pression moyen trans valvulaire aortique, valvulopathies sévères associées (régurgitation aortique, régurgitation mitrale), niveaux de pressions pulmonaires ;
- scores d'évaluation du risque opératoire (Euro-SCORE Logistic, Euroscore-II, STS-score) ;
- degré d'urgence de la procédure.

Ces données sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Bilan préopératoire			
	Anesthésie générale n = 99	Anesthésie locale n = 137	p
ETT préopératoire			
FEVG, %	54 ± 12.5	57 ± 12.4	0.12
SVA, cm ²	0,71 ± 0.30	0.71 ± 0.23	0.99
SVA indexée, cm ² /m ²	0.39 ± 0.15	0.4 ± 0.12	0.50
Gradient moyen, mmHg	48 ± 15.8	53 ± 22.1	0.08
IA sévère, n (%)	6 (6)	10 (7)	0.71
IM sévère, n (%)	0 (0)	4 (3)	0.14
PAPS, mmHg	42 ± 10.4	45 ± 12.1	0.11
Diamètre de l'anneau, mm	23.2 ± 2.4	23.2 ± 2.2	0.99
Lésion coronaire significative, n (%)	38 (38)	64 (47)	0.20
Angioplastie coronaire pré-TAVI, n (%)	14 (14)	16 (12)	0.58
Valvuloplastie aortique pré-TAVI, n (%)	13 (13)	12 (9)	0.28
Evaluation du risque opératoire			
Logistic Euro-SCORE, %	14.1 ± 9	15.2 ± 8.8	0.35
Euroscore II, %	4.9 ± 4.1	4.9 ± 4.5	0.98
STS-score mortalité, %	2.9 ± 2.6	2.8 ± 2.1	0.62
Degré d'urgence			
Programmé, n (%)	85 (86)	120 (87)	0.59
Urgent différé, n (%)	9 (9)	12 (9)	0.93
Urgent, n (%)	5 (5)	5 (4)	0.60
Motif de récusation pour la chirurgie			
Haut risque opératoire, n (%)	8 (8)	29 (21)	0.15
Fragilité gériatrique, n (%)	46 (47)	59 (43)	
Polypathologie, n (%)	22 (22)	23 (17)	
Cirrhose hépatique, n (%)	6 (6)	3 (2)	
Insuffisance respiratoire, n (%)	2 (2)	6 (4)	
Pathologie neurologique, n (%)	4 (4)	2 (2)	
Thorax hostile, n (%)	6 (6)	5 (4)	
Balance individuelle, n (%)	5 (5)	10 (7)	

La majeure partie des procédures s'effectuait de façon programmée. On note cependant qu'environ 15% ont été effectuées en urgence au motif d'une insuffisance cardiaque réfractaire (ou d'un choc cardiogénique), sans différence de répartition entre les groupes. Aucune procédure n'a été effectuée en sauvetage (patient ayant présenté un ACR préalablement à l'induction anesthésique) car ces patients constituent une non-indication au TAVI d'après la procédure définie par notre « *heart team* ».

Les principaux motifs d'orientation vers le TAVI étaient la fragilité gériatrique (respectivement 47% vs 43% des patients), le contexte poly pathologique (22% vs 17%) et un haut risque opératoire (8% vs 21%). La répartition de ces motifs n'était pas différente entre les groupes ($p = 0.15$).

La répartition des valves implantées est présentée dans la figure 7. Concernant les valves de marque Edwards Lifescience, il y avait significativement plus de valves XT-NOVAFLEX[®] dans le groupe AG (62 vs 20 ; $p < 0.001$) et plus de valves SAPIEN-3[®] dans le groupe AL (12 vs 83 ; $p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes de fournisseurs de valves (Edwards Lifescience vs Medtronic COREVALVE[®] ; $p = 0.86$) ou de diamètre ($p = 0.10$).

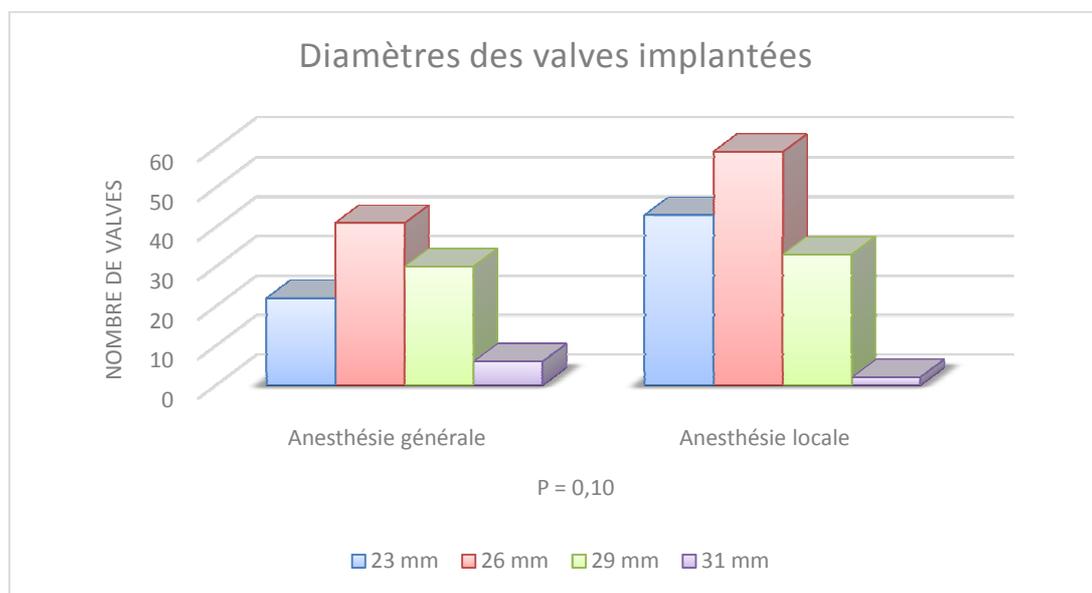


Figure 7

III.3. Critère principal de jugement

45 patients (46%) ont présenté un (ou plusieurs) des évènements définissant le critère de jugement principal dans le groupe AG contre 41 patients (30%) dans le groupe AL ($p = 0.02$). L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 8.

L'analyse en sous-groupes montrait une différence statistiquement significative en ce qui concerne la ré-hospitalisation à J30 (4 patients vs 0, $p = 0.03$), la survenue d'une complication vasculaire majeure (29 patients vs 15, $p < 0.001$) et la survenue d'une insuffisance rénale post-interventionnelle (22 patients vs 9, $p < 0.001$).

3 des 4 patients réhospitalisés à J30 du groupe AG avaient présenté un épisode d'insuffisance cardiaque requérant un traitement par diurétiques intra-veineux qui justifiait la réhospitalisation. 1 patient était toujours hospitalisé au 30^{ème} jour pour une impossibilité de retour à domicile requérant une rééducation en soins de suite.

Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concernait la survenue d'un évènement cardiovasculaire « majeur » (3 évènements dans le groupe AG et 7 dans le groupe AL ; $p = 0.74$),

la nécessité de recourir aux amines en post-intervention (6 vs 8 ; $p=0.94$), la nécessité d'effectuer une transfusion sanguine (11 vs 10 ; $p=0.31$), la nécessité d'implanter un pacemaker 23 vs 23 ; $p=0.22$) ou la survenue d'une tamponnade (4 vs 2 ; $p=0.24$).

Les évènements cardiovasculaires « majeurs » observés étaient :

- dans le groupe AG : une fibrillation ventriculaire (récupérée après choc électrique) ; un échec de mise en place de la valve ; un AIT ;
- dans le groupe AL : trois décès (l'un de cause cardiaque par fissuration ventriculaire gauche per-procédure ; deux de causes extracardiaques : l'un dans les suites d'une fracture du fémur survenue après la sortie de l'hôpital et le second dans les suites d'une chirurgie urologique lourde compliquée de choc septique) ; une rupture partielle d'anneau (nécessitant chirurgie de sauvetage) ; un défaut de déploiement de la prothèse (nécessitant une post-dilatation à J6) ; un AVC ischémique ; un AIT.

La durée totale d'hospitalisation était significativement plus courte dans le groupe des patients soumis à une AL (11.4 ± 6.1 jours vs 9 ± 6.2 jours ; $p=0.003$). La durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs était également plus courte pour les patients chez qui l'intervention était pratiquée sous AL (3.4 ± 3.6 jours vs 2.2 ± 3.9 jours ; $p=0.016$). Les médianes et intervalles de confiance à 95% de durées d'hospitalisation, présentées afin de s'affranchir des valeurs extrêmes, étaient de 9 [5 à 28] jours (dont 2 en USIC) dans le groupe AG, et de 7 [5 à 10] jours (dont 1 en USIC) dans le groupe AL.

Les résultats échographiques post-procédure ne mettaient pas en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne la FEVG, l'existence d'une régurgitation mitrale sévère ou le niveau des pressions pulmonaires. On notait une faible incidence des fuites aortiques significatives (de grade au moins 2/4) dans l'ensemble de la population de l'étude, avec des fuites exclusivement modérées (aucune régurgitation aortique sévère de grade 3 ou 4/4), sans différence significative entre les groupes (9 patients vs 7 patients ; $p=0.47$). Le gradient moyen trans valvulaire aortique était significativement plus élevé parmi les patients du groupe AL (9.1 ± 5.6 mmHg vs 10.5 ± 4.7 mmHg ; $p=0.04$) sans que la surface fonctionnelle efficace ne soit diminuée (1.97 ± 0.49 cm² vs 1.93 ± 0.56 cm² ; $p=0.65$).

III.4. Critères secondaires de jugement

Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

14 patients de chaque groupe ont présenté une complication immédiate de la procédure, sans différence significative entre les groupes ($p=0.36$). Parmi les patients du groupe AL, 2 patients ont nécessité une conversion vers l'AG (1 pour hémopéricarde par fissuration ventriculaire gauche et 1 pour orage rythmique). Le taux de succès de la procédure défini par les critères VARC-2 n'était pas différent selon le type d'anesthésie (94.9% vs 94.8% ; $p=0.98$).

Les patients du groupe AG nécessitaient un recours significativement plus fréquent aux amines lors de la procédure, que ce soit la noradrénaline (23 patients vs 1 ; $p<0.0001$) ou l'éphédrine (58 patients vs 16 ; $p<0.001$). Le recours à la dobutamine per-procédure n'était pas différent entre les groupes (5 patients vs 3 ; $p=0.29$).

Le volume de produit de contraste injecté lors de la procédure n'était pas différent entre les groupes (102 ± 42 mL vs 98 ± 30 mL ; $p=0.41$).

L'exposition aux rayonnements ionisants (évaluée par la dosimétrie) n'était pas différente entre les groupes.

Les durées de procédure (84 ± 29 min vs 67 ± 27 min ; $p < 0.001$), de mise à disposition du patient en début d'intervention (54 ± 21 min vs 43 ± 13 min ; $p < 0.001$) et d'occupation de salle (165 ± 46 min vs 125 ± 29 min ; $p < 0.001$) étaient significativement réduite dans le groupe AL.

Tableau 8 : Résultats de la procédure			
	Anesthésie générale n = 99	Anesthésie locale n = 137	p
Critère de jugement principal, n (%)	45 (46)	41 (30)	0.02
MACE, n (%)	3 (3)	7 (5)	0.74
Ré-hospitalisation à J30, n (%)	4 (4)	0 (0)	0.03
Recours aux amines, n (%)	6 (6)	8 (6)	0.94
Complication vasculaire, n (%)	29 (29)	15 (11)	< 0.001
Transfusion sanguine, n (%)	11 (11)	10 (7)	0.31
Implantation de pacemaker, n (%)	23 (23)	23 (17)	0.22
Tamponnade, n (%)	4 (4)	2 (2)	0.24
Insuffisance rénale, n (%)	22 (22)	9 (6)	< 0.001
Durée totale d'hospitalisation, jours	11.4 ± 6.1	9 ± 6.2	0.003
Durée d'hospitalisation en USIC, jours	3.4 ± 3.6	2.2 ± 3.9	0.016
ETT post-procédure			
FEVG, %	56 ± 9.6	57 ± 9.7	0.32
SVA, cm ²	1.97 ± 0.49	1.93 ± 0.56	0.65
Gradient moyen, mmHg	9.1 ± 5.6	10.5 ± 4.7	0.04
IA $\geq 2/4$, n (%)	9 (9)	9 (7)	0.47
IM sévère, n (%)	1 (1)	0 (0)	0.42
PAPS, mmHg	39 ± 10.5	37 ± 11.4	0.23

Tableau 9 : Procédure d'implantation			
	Anesthésie générale	Anesthésie locale	p
	n = 99	n = 137	
Succès de procédure, n (%)	94 (95)	130 (95)	0.98
Complication immédiate, n (%)	14 (14)	14 (10)	0.36
Recours aux amines			
Dobutamine, n (%)	5 (5)	3 (2)	0.29
Noradrénaline, n (%)	23 (23)	1 (1)	< 0.001
Ephédrine, n (%)	58 (59)	16 (12)	< 0.001
Valves Corevalve®, n (%)	25 (25)	36 (26)	0.86
Durée totale d'occupation de salle, mn	165 ± 46	125 ± 29	< 0.001
Mise à disposition, mn	54 ± 21	43 ± 13	< 0.001
Procédure, mn	84 ± 29	67 ± 27	< 0.001
Produit de contraste, mL	102 ± 42	98 ± 30	0.41
Dosimétrie			
PDS, Gy/cm ²	3311 ± 2798	2733 ± 1948	0.06
AIR Kerma, mGy	380 ± 323	327 ± 214	0.15
Scopie, mn	17.5 ± 7.8	16.1 ± 7.2	0.16

III.5. Analyses secondaires

a) Patients implantés d'une valve SAPIEN-3®

Concernant les patients implantés d'une valve de marque Edwards Lifescience, l'année 2014 a été marquée par la commercialisation d'une nouvelle valve intitulée SAPIEN-3®. La première implantation de cette nouvelle valve a été effectuée dans notre centre le 16 Septembre 2014. Dans notre étude, 82 patients ont été implantés d'une valve XT-NOVAFLEX® et 95 patients d'une valve SAPIEN-3®. Les données comparant ces deux sous-groupes de l'étude sont présentées dans le tableau 10.

Les patients recevant une valve XT-NOVAFLEX® étaient plus fréquemment implantés sous AG (62 patients sous AG vs 18 sous AL) alors que les patients recevant une valve SAPIEN 3® étaient majoritairement implantés sous AL (12 patients sous AG vs 83 sous AL ; p<0.001). En effet, la réduction de la taille des introducteurs permise par la valve SAPIEN-3® nous a conduit à proposer en systématique une AL pour la réalisation du geste (sauf contre-indication à l'AL entraînant une décision d'AG prise en « *heart team* »).

Les données cliniques étaient comparables entre les patients des deux sous-groupes. Il n'y avait pas de différence significative concernant le critère de jugement principal de l'étude (31

événements dans le groupe XT-NOVAFLEX® vs 33 dans le groupe SAPIEN-3® ; p=0.67). Il n'y avait pas de différence entre ces groupes concernant la survenue d'une insuffisance rénale post-procédure (13 dans le groupe XT-NOVAFLEX® vs 8 dans le groupe SAPIEN-3® ; p=0.13). Les complications vasculaires étaient significativement moins fréquentes dans le groupe SAPIEN-3® (11 événements vs 23 ; p=0.006).

Les données de l'ETT post-procédure ne montraient pas de différence en termes de FEVG, de régurgitation mitrale sévère et de niveau de pression artérielle pulmonaire. Il n'y avait pas de différence concernant l'existence d'une régurgitation aortique de grade 2/4 (6 patients vs 4 ; p=0.57). Aucun patient ne présentait de régurgitation aortique sévère. Les patients recevant une valve SAPIEN-3® présentaient un gradient moyen trans-prothétique plus élevé que ceux recevant une valve XT-NOVAFLEX® (8.8 ± 3.8 mmHg vs 10.8 ± 4 mmHg ; p=0.001) alors que les surfaces fonctionnelles calculées n'étaient pas différentes quelle que soit la valve implantée (1.97 ± 0.5 cm² pour les valves XT-NOVAFLEX® vs 1.88 ± 0.47 cm² pour les SAPIEN-3® ; p=0.24).

Tableau 10 : Résultats selon le type de valve			
	XT Novaflex n = 82	Sapiens 3 n = 95	p
Données cliniques			
Âge, années	82 ± 6.9	82 ± 7.1	0.85
Sexe, hommes (%)	41 (50)	56 (60)	0.23
Euroscore II, %	4.5 ± 3.2	4.8 ± 4.8	0.65
Critère de jugement principal, n (%)	31 (38)	33 (35)	0.67
ETT post-procédure			
FEVG, %	56 ± 10.2	56 ± 9.5	0.77
SVA, cm²	1,97 ± 0.5	1,88 ± 0.47	0.24
Gradient moyen, mmHg	8.8 ± 3.8	10.8 ± 4	0.001
IA ≥ 2/4, n (%)	6 (7)	4 (4)	0.52
IM sévère, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
PAPS, mmHg	38 ± 10.4	37 ± 10.1	0.76

b) Patients hospitalisés en dehors du secteur d'USIC

La réalisation des procédures de TAVI sous AL avec sédation légère a permis dans 46 cas la sortie du patient en unité d'hospitalisation conventionnelle en fin de procédure, sans nécessité de surveillance en USIC. Tous les patients du groupe AG ont été surveillés en USIC au moins 24H. Les données comparant les 46 patients transférés en hospitalisation conventionnelle, après quelques heures en SSPI, aux 190 patients surveillés en USIC sont présentées dans le tableau 11.

Les données cliniques entre ces sous-groupes étaient comparables. Les données de la procédure montraient une réduction du temps d'occupation de salle et de l'exposition aux rayonnements ionisants pour les patients ne nécessitant pas de surveillance en unité de soins intensifs.

Les patients hospitalisés enUSIC présentaient plus fréquemment le critère de jugement principal de l'étude (82 évènements vs 4 ; $p < 0.001$).

La durée totale d'hospitalisation était significativement plus longue dans le sous-groupe des patients hospitalisés enUSIC (10.9 ± 6.5 jours vs 6.2 ± 3.5 jours ; $p < 0.001$).

Les données de l'ETT post-procédure ne montraient pas de différence significative entre les groupes concernant les principaux critères étudiés.

Tableau 11 : Evolution post-interventionnelle selon l'unité d'hospitalisation			
	USIC n = 190	Hospitalisation conventionnelle n = 46	p
Données cliniques			
Âge, années	82 ± 7.5	83 ± 6.5	0.46
Sexe, hommes (%)	108 (57)	27 (58)	0.82
Logistic Euroscore, %	14.8 ± 9.3	14.3 ± 7.3	0.71
Euroscore II, %	5.1 ± 4.7	4.1 ± 2.4	0.18
Procédure			
Durée totale d'occupation de salle, mn	149 ± 44	114 ± 19	< 0.001
PDS, Gy/cm ²	3170 ± 2478	2171 ± 1539	0.01
AIR Kerma, mGy	370 ± 280	270 ± 184	0.03
Produit de contraste, mL	102 ± 37	90 ± 24	0.05
Critère principal de jugement, n (%)	82 (43)	4 (9)	< 0.001
Durée totale d'hospitalisation, jours	10.9 ± 6.5	6.2 ± 3.5	< 0.001
ETT post-procédure			
FEVG, %	57 ± 9.4	56 ± 10.5	0.47
SVA, cm ²	1.97 ± 0.54	1.83 ± 0.48	0.10
IA ≥ 2/4, n (%)	16 (8)	2 (4)	0.54
PAPS, mmHg	38 ± 11.4	36 ± 9.1	0.30

IV. DISCUSSION

L'intégration formelle du TAVI dans les recommandations⁴, tenant compte du bénéfice démontré chez les patients inéligibles à une chirurgie cardiaque conventionnelle pour la prise en charge d'une valvulopathie aortique sévère, a entraîné ces dernières années une majoration exponentielle des implantations dans le monde entier (plus de 60 000 patients fin 2013 dans plus de 40 pays, et plus de 5700 patients en France en 2014). Connaissant la morbidité liée à l'anesthésie générale⁶¹ et la fragilité des patients éligibles au TAVI⁶², il est essentiel de réaliser cette procédure dans les conditions les moins invasives possibles afin d'en minimiser le caractère morbide. Alors qu'une grande majorité des centres pratiquant le TAVI effectuait les procédures sous AG, des données publiées ont mis en évidence la possibilité de réaliser la procédure sous AL^{51,53,63}. Dans ces études, la réalisation de la procédure de TAVI sous AL semblait être associée à une réduction de la durée de procédure, d'hospitalisation en USIC et d'hospitalisation totale⁵³, ainsi qu'à une réduction de l'instabilité hémodynamique lors de la procédure⁶³. Aucune étude n'a montré de différence entre les types d'anesthésie concernant la mortalité.

Concernant la sécurité de réalisation de la procédure sous AL, les résultats sont superposables à ceux obtenus sous AG, hormis une augmentation de la fréquence des régurgitations aortiques post procédure observée dans une seule étude³⁵. L'année dernière, deux grandes publications sur le sujet donnaient lieu à des résultats contrastés : une étude observationnelle multicentrique menée en Europe sur plus de 2000 patients ne montrait pas de bénéfice à effectuer la procédure sous AL⁶⁴, alors qu'une méta-analyse confirmait les tendances observées dans les premières études⁵⁹. Dans cette méta-analyse on confirmait l'absence de différence en termes de mortalité ou de survenue de complication majeure, et la réduction des durées de procédure et d'hospitalisation. Il convient de noter que les groupes de patients de l'étude européenne présentaient de multiples différences significatives au plan statistique, limitant sévèrement l'application des résultats de l'étude. A ce jour, aucune étude randomisée comparant les deux procédés anesthésiques n'a été publiée, et aucune recommandation claire n'est éditée sur les modalités anesthésiques idéales⁶⁵. Actuellement en France, environ 60% des procédures sont réalisées sous AL et 40% sous AG, le choix de l'anesthésie étant laissé aux habitudes de chaque centre.

Les patients inclus dans notre étude présentaient des caractéristiques similaires aux patients des grandes études et registres, sur le TAVI ou sur les modalités anesthésiques, citées précédemment. Il s'agissait de patients âgés, de plus de 80 ans de moyenne d'âge, avec une légère majorité d'hommes. Plus de deux tiers des patients étaient hypertendus ou dyslipidémiques, en opposition à une prévalence très faible du diabète ou du tabagisme dans la population. Les paramètres du bilan préopératoire, autant sur le plan clinique qu'échographique, étaient comparables aux données des registres et des grandes études. Le risque opératoire, évalué par les scores validés pour la chirurgie conventionnelle, confirmait que les patients retenus pour la procédure étaient à haut risque (Logistic EuroSCORE moyen à 15% et Euroscore-II à 5%), sans que ce risque ne soit extrême néanmoins. Ceci correspond aux indications validées par la HAS pour laquelle les patients éligibles doivent présenter une espérance de vie > 1 an, d'où un risque opératoire estimé peut être un peu plus faible chez nos patients que dans les études déjà publiées.

Notre étude montrait une réduction de plus d'un tiers des complications majeures (au sens des critères VARC-2) survenant dans les suites d'un TAVI trans fémoral, lorsque la procédure était réalisée sous AL, dans une population de sujets récusés pour une prise en charge chirurgicale conventionnelle d'une valvulopathie aortique (principalement sténosante). Cette différence très significative au plan statistique était liée à une réduction du taux de réhospitalisation au trentième

jour, à une réduction des complications d'abord vasculaire et à une réduction de la fréquence de survenue d'une insuffisance rénale. Ces éléments en faveur de l'AL sont associés à plusieurs bénéfices déjà observés dans les études publiées. En l'occurrence nous avons confirmé la réduction des durées d'hospitalisation (durée totale et durée enUSIC), la réduction de l'instabilité hémodynamique lors de la procédure (estimée par le recours aux amines), et la réduction de la durée totale de procédure. Ces bénéfices sont renforcés par l'analyse de sécurité, estimée par le résultat échographique, qui ne montre pas de différence significative sur les principaux paramètres évalués. A noter également que les patients « urgents » et « urgents différés » chez qui la procédure était effectuée sous AL ne présentaient pas plus de complications que ceux chez qui la procédure était effectuée sous AG.

On notait que le taux de succès de la procédure au sens des critères VARC-2⁴⁷ n'était pas différent entre les groupes (94.9% sous AG vs 94.8% sous AL ; p=0.98). Ce taux est similaire à celui observé dans les grandes études internationales et dans les registres. Le taux de complications immédiates en post procédure est également très faible, à l'image de ce qui a été démontré précédemment dans la littérature. Les taux d'implantation de pacemaker, de saignement ou de complication vasculaire, d'AVC ou d'insuffisance rénale sont superposables à ceux observés dans la littérature (notamment dans PARTNER, SOURCE, FRANCE2...).

Un des éléments importants de cette étude est la survenue plus fréquente d'épisodes d'insuffisance rénale dans le groupe des patients soumis à une AG. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë en post-procédure est reconnue comme un facteur prédictif majeur de mortalité dans les suites d'un TAVI, que ce soit dans plusieurs études^{42,66,67} ou dans une méta-analyse de 2014 qui établissait un risque relatif de décès à un an 7 fois supérieur chez les patients présentant une insuffisance rénale post interventionnelle⁶⁸. Les facteurs prédictifs de survenue d'insuffisance rénale rapportés dans la littérature sont classiquement la fonction rénale pré-interventionnelle, la FEVG, la nécessité d'une transfusion et la quantité de produit de contraste délivrée^{67,69}. Dans notre étude, la fonction rénale des patients et la FEVG étaient comparables lors du bilan préopératoire, et la quantité de produit de contraste délivrée lors de la procédure était comparable entre les groupes. Le seul élément susceptible d'expliquer la survenue d'une insuffisance rénale était donc l'AG. La réduction de l'instabilité hémodynamique (évaluée par le recours aux amines) et la réduction de la durée de la procédure dans le groupe AL pourraient être des facteurs expliquant une meilleure perfusion rénale peropératoire et la moindre survenue d'insuffisance rénale dans les suites. La réduction du risque de survenue d'une insuffisance rénale dans le groupe AL semble constituer un argument fort en faveur de cette technique.

La réalisation des procédures sous AL a également permis, chez 46 patients du groupe AL, d'hospitaliser les patients en hospitalisation conventionnelle dans les suites de la procédure sans recourir à une surveillance enUSIC. Chez ces patients sélectionnés, la durée d'hospitalisation totale était très significativement réduite (6 jours vs 10 jours ; p<0.001) et le taux de survenue du critère principal de jugement de l'étude était significativement plus faible (8% vs 43% ; p<0.001). Ces données sont concordantes avec la littérature où il est rapporté qu'une sortie d'hospitalisation rapide est possible dans les suites de la procédure, dans des conditions de sécurité satisfaisante⁷⁰. Dans notre étude, outre les éléments déjà cités, les patients ne nécessitant pas d'hospitalisation enUSIC avaient des résultats échographiques comparables aux patients surveillés enUSIC. Le bénéfice médico-économique d'une sortie rapide d'hospitalisation et d'une réduction significative des complications majeures nous semble essentiel dans notre population de sujets âgés, fragiles, tant à l'échelle individuelle qu'à l'échelle de la population.

Les résultats échographiques, permettant d'estimer le succès de la procédure, étaient comparables quel que soit la technique d'anesthésie. Il n'y avait pas de différence significative concernant la FEVG et la surface valvulaire fonctionnelle estimée en postopératoire. On remarquait une élévation du gradient moyen trans prothétique avec des gradients plus élevés dans le groupe AL. Cette élévation de gradient, sans retentissement sur la surface valvulaire fonctionnelle, est possiblement expliquée par l'utilisation significativement plus fréquente du modèle de valve SAPIEN-3[®] dans ce groupe, comme le montre l'analyse comparant la valve XT-NOVAFLEX[®] à la valve SAPIEN-3[®] qui montre une élévation modérée (mais significative) du gradient trans prothétique chez les patients implantés avec ce modèle. Concernant les régurgitations aortiques modérées à sévères, facteur de mauvais pronostic post TAVI reconnu dans la littérature⁶⁰, il n'y avait aucune différence significative entre les groupes. Ceci confirmait à nouveau la sécurité de la réalisation du TAVI sous AL.

De même, l'absence de guidage peropératoire par ETO n'entraîne aucune conséquence échographique et ne doit pas constituer un argument en faveur de la réalisation d'une AG. De nombreuses équipes justifient actuellement le recours à l'AG par la possibilité de confirmer la taille de l'anneau en peropératoire, et l'absence de régurgitation aortique significative après implantation. Dans notre étude, on n'observe pas davantage de régurgitations aortiques dans le groupe AL où l'on effectuait en systématique une ETT post-procédure, mais pas d'ETO. Concernant ce sizing de l'anneau aortique, l'excellente performance diagnostique du scanner cardiaque a été démontrée dans la littérature, lorsqu'il est effectué par un opérateur entraîné^{71,55}, et permet de s'affranchir de la réalisation d'une ETO sans retentissement sur le résultat de la procédure. Concernant les régurgitations aortiques, plusieurs paramètres permettent de s'assurer de l'absence de fuite sévère lorsque la procédure est réalisée sous AL : absence d'élargissement de la différentielle de pression artérielle ou d'abaissement de la pression diastolique, évaluation ETT systématique après déploiement de la prothèse, absence de régurgitation significative sur l'aortographie réalisée systématiquement en fin de procédure. La procédure de TAVI semble donc réalisable sans ETO, que ce soit au vu des publications ou des résultats de notre étude, sans que cela n'ait d'impact sur les complications ou les résultats de l'intervention.

Plusieurs limites méthodologiques peuvent être reprochées à notre étude. Tout d'abord l'analyse effectuée était partiellement rétrospective, rendant impossible une randomisation. Néanmoins les groupes définis pour l'analyse principale étaient parfaitement comparables que ce soit en termes de données démographiques ou cliniques, d'éléments du bilan préopératoire ou du motif de récusation pour la chirurgie. Ceci permet de minimiser le retentissement de l'absence de randomisation sur la validité des résultats. Par ailleurs le caractère mono centrique de l'étude en limite sa validité externe, bien que les résultats obtenus soient comparables à ceux observés par les équipes ayant déjà publié sur le sujet, en France^{38,62,63} comme en Europe^{51,72}.

La réduction des complications d'abord vasculaire peut être en partie expliquée par la différence de calibre des dispositifs d'introduction. En effet, on utilisait plus de valves SAPIEN-3[®] dans le groupe AL, et ce modèle de valve nécessite l'utilisation d'introducteurs de plus faible calibre. Sachant que le taux de complications vasculaires est corrélé à la taille des introducteurs (rapportée à la taille de l'artère fémorale ou iliaque)⁷³, on admet qu'une partie de la différence observée entre les groupes peut s'expliquer par ce facteur de confusion. En revanche, la différence ne peut pas s'expliquer par la courbe d'apprentissage des opérateurs, car ceux-ci avaient pratiqué plus de 500 procédures préalablement au début de l'étude. Lorsqu'on exclut les complications vasculaires du critère principal de jugement, le bénéfice de l'AL reste significatif au plan statistique (39 évènements dans le groupe AG vs 37 évènements dans le groupe AL ; p=0.049).

La définition d'un critère de jugement principal composite, rendue nécessaire par un faible taux d'évènements graves, ne permet pas de conclure sur l'impact du type d'anesthésie concernant la survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur en post-implantation. Cependant, l'analyse en sous-groupes met en évidence à la fois une réduction de la durée d'hospitalisation mais également une réduction statistiquement significative du taux de ré hospitalisation au trentième jour post interventionnel, en faveur d'une diminution significative de la morbidité liée à la procédure. Les analyses en termes de mortalité, nécessitant plusieurs milliers de patients, pourront être effectuées à partir de données de registre dont le registre France-TAVI actuellement en cours d'élaboration. En l'absence d'impact sur la mortalité, la réduction du taux de complications majeures post-interventionnelles dans cette population de patients fragiles récusés pour une chirurgie constitue d'ores et déjà un élément essentiel dans la stratégie de prise en charge.

V. CONCLUSION

Cette étude démontre la faisabilité et la sécurité de l'anesthésie locale pour la réalisation des procédures de TAVI par voie trans fémorale, dans un centre expert où exercent des opérateurs entraînés.

Les résultats que nous avons obtenus, parmi une population classique de patients éligibles à la réalisation d'un TAVI, démontrent la réduction de l'incidence des complications majeures post-interventionnelles, de la durée de procédure et de la durée d'hospitalisation, sans modification significative des résultats échographiques. Ces éléments constituent autant d'arguments forts confirmant la sécurité de l'anesthésie locale comme technique de référence pour la réalisation d'un TAVI trans fémoral.

Les principaux enseignements de l'étude sont une réduction du risque de réhospitalisation précoce et une réduction du risque de survenue d'une insuffisance rénale postopératoire lorsque la procédure est effectuée sous AL, et ce indépendamment de tout facteur confondant. Par ailleurs, les patients du groupe AL recevaient plus fréquemment le modèle de valve Edwards SAPIEN-3[®], valve de dernière génération permettant quant à elle une miniaturisation des dispositifs d'introduction et une régression des complications d'abord vasculaire. L'utilisation de ce nouveau modèle de valve et la généralisation de l'AL semblent expliquer en association les très bons résultats que nous avons obtenus.

La définition d'un critère de jugement principal composite, le caractère partiellement rétrospectif du recueil des données, l'absence de randomisation et le caractère monocentrique constituent autant de limites, qu'il serait nécessaire de réévaluer dans de plus larges études, randomisées et prospectives. Les analyses des données de registres comme le registre France-TAVI pourraient également renforcer et confirmer nos résultats.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Iung, B. *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 24, 1231–1243 (2003).
2. Nkomo, V. T. *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond. Engl.* 368, 1005–1011 (2006).
3. Normand, J., Loire, R. & Zambartas, C. The anatomical aspects of adult aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 9 Suppl E, 31–36 (1988).
4. Vahanian, A. *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 42, S1–44 (2012).
5. Baumgartner, H. *et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 22, 1–23; quiz 101–102 (2009).
6. Mahnken, A. H. *et al.* [Value of cardiac multislice spiral CT for the assessment of degenerative aortic stenosis: comparison with echocardiography]. *RöFo Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Nukl.* 176, 1582–1588 (2004).
7. Anger, T. *et al.* Comparison of aortic valve annulus diameter determination through 3-dimensional transesophageal echo with cardiac MDCT and assessment of predictors for annulus sizing. *J. Heart Valve Dis.* 24, 239–246 (2015).
8. Rosenhek, R. *et al.* Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 121, 151–156 (2010).
9. Rosenhek, R. *et al.* Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 343, 611–617 (2000).
10. Otto, C. M. *et al.* Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 95, 2262–2270 (1997).
11. Jander, N. *et al.* Outcome of patients with low-gradient ‘severe’ aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 123, 887–895 (2011).
12. Ross, J. & Braunwald, E. Aortic stenosis. *Circulation* 38, 61–67 (1968).
13. Pellikka, P. A. *et al.* Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 111, 3290–3295 (2005).
14. Lancellotti, P. *et al.* Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 105, 383–388 (2010).
15. Lancellotti, P. *et al.* Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 112, I377–382 (2005).
16. Maréchaux, S. *et al.* Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.* 31, 1390–1397 (2010).
17. Utsunomiya, H. *et al.* Incremental prognostic value of cardiac computed tomography angiography in asymptomatic aortic stenosis: significance of aortic valve calcium score. *Int. J. Cardiol.* 168, 5205–5211 (2013).
18. Das, P., Rimington, H. & Chambers, J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 26, 1309–1313 (2005).
19. Bergler-Klein, J. *et al.* Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 109, 2302–2308 (2004).
20. Monin, J.-L. *et al.* Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 120, 69–75 (2009).

21. Brown, J. M. *et al.* Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 137, 82–90 (2009).
22. ElBardissi, A. W., Shekar, P., Couper, G. S. & Cohn, L. H. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 141, 328–335 (2011).
23. Chukwuemeka, A. *et al.* Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J. Heart Valve Dis.* 15, 191–196; discussion 196 (2006).
24. Smith, C. R. *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 364, 2187–2198 (2011).
25. Boureau, A. S. *et al.* Determinants in treatment decision-making in older patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Maturitas* (2015). doi:10.1016/j.maturitas.2015.06.033
26. Cribier, A. *et al.* Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: report of 92 cases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 9, 381–386 (1987).
27. Drobinski, G. *et al.* Results of percutaneous catheter valvuloplasty for calcified aortic stenosis in the elderly. *Eur. Heart J.* 8, 322–328 (1987).
28. Isner, J. M. *et al.* Treatment of calcific aortic stenosis by balloon valvuloplasty. *Am. J. Cardiol.* 59, 313–317 (1987).
29. Cribier, A. *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106, 3006–3008 (2002).
30. Cribier, A. *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.* 43, 698–703 (2004).
31. Cribier, A. *et al.* Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47, 1214–1223 (2006).
32. Webb, J. G. *et al.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 113, 842–850 (2006).
33. Vahanian, A. *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). *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 4, 193–199 (2008).
34. Thomas, M. *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* 122, 62–69 (2010).
35. Oguri, A. *et al.* Clinical outcomes and safety of transfemoral aortic valve implantation under general versus local anesthesia: subanalysis of the French Aortic National CoreValve and Edwards 2 registry. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 7, 602–610 (2014).
36. Zahn, R. *et al.* Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur. Heart J.* 32, 198–204 (2011).
37. Rodés-Cabau, J. *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.* 55, 1080–1090 (2010).
38. Bosmans, J. M. *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.* 12, 762–767 (2011).

39. Duncan, A. *et al.* Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry. *JACC Cardiovasc. Interv.* 8, 645–653 (2015).
40. Makkar, R. R. *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 366, 1696–1704 (2012).
41. Hemmann, K. *et al.* The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 17, 359–364 (2013).
42. Linke, A. *et al.* Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur. Heart J.* 35, 2672–2684 (2014).
43. Adams, D. H. *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N. Engl. J. Med.* 370, 1790–1798 (2014).
44. Reardon, M. J. *et al.* Self-expanding transcatheter aortic valve replacement using alternative access sites in symptomatic patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk of surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 148, 2869–2876.e1–7 (2014).
45. Moretti, C. *et al.* Meta-analysis of comparison between self-expandable and balloon-expandable valves for patients having transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* 115, 1720–1725 (2015).
46. Popma, J. J. *et al.* Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 1972–1981 (2014).
47. Kappetein, A. P. *et al.* Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 1438–1454 (2012).
48. Durand, E. *et al.* Transfemoral aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN and Edwards SAPIEN XT prosthesis using exclusively local anesthesia and fluoroscopic guidance: feasibility and 30-day outcomes. *JACC Cardiovasc. Interv.* 5, 461–467 (2012).
49. Yamamoto, M. *et al.* Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* 111, 94–99 (2013).
50. Covello, R. D. *et al.* Transcatheter implantation of an aortic valve: anesthesiological management. *Minerva Anesthesiol.* 76, 100–108 (2010).
51. Bergmann, L. *et al.* Transfemoral aortic valve implantation under sedation and monitored anaesthetic care--a feasibility study. *Anaesthesia* 66, 977–982 (2011).
52. Motloch, L. J. *et al.* Local versus general anesthesia for transfemoral aortic valve implantation. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* 101, 45–53 (2012).
53. Behan, M. *et al.* Percutaneous aortic valve implants under sedation: our initial experience. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* 72, 1012–1015 (2008).
54. Saroul, C., Keller, G., Benaissa, M. & Lehot, J. J. [Anesthesia for minimally invasive cardiac procedure]. *Ann. Fr. Anesthésie Réanimation* 30 Suppl 1, S38–43 (2011).
55. Schmidkonz, C. *et al.* Interobserver variability of CT angiography for evaluation of aortic annulus dimensions prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur. J. Radiol.* 83, 1672–1678 (2014).
56. Mehran, R. *et al.* Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 123, 2736–2747 (2011).
57. Mehta, R. L. *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care Lond. Engl.* 11, R31 (2007).

58. Yamamoto, M. *et al.* Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* 111, 94–99 (2013).
59. Fröhlich, G. M. *et al.* Local versus general anesthesia for transcatheter aortic valve implantation (TAVR)--systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 12, 41 (2014).
60. Hayashida, K. *et al.* Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 5, 1247–1256 (2012).
61. Aitkenhead, A. R. Injuries associated with anaesthesia. A global perspective. *Br. J. Anaesth.* 95, 95–109 (2005).
62. Gilard, M. *et al.* Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 366, 1705–1715 (2012).
63. Dehédin, B. *et al.* Anesthesia and perioperative management of patients who undergo transfemoral transcatheter aortic valve implantation: an observational study of general versus local/regional anesthesia in 125 consecutive patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 25, 1036–1043 (2011).
64. Dall'Ara, G. *et al.* Local and general anaesthesia do not influence outcome of transfemoral aortic valve implantation. *Int. J. Cardiol.* 177, 448–454 (2014).
65. Ruggeri, L. *et al.* Anesthetic management for percutaneous aortic valve implantation: an overview of worldwide experiences. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* 4, 40–46 (2012).
66. Auffret, V. *et al.* Predictors of 6-month poor clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 107, 10–20 (2014).
67. Yamamoto, M. *et al.* Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 6, 479–486 (2013).
68. Giordana, F. *et al.* Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* 114, 1447–1455 (2014).
69. Van Linden, A. *et al.* Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic valve implantation in 270 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 39, 835–843 (2011).
70. Durand, E. *et al.* Feasibility and safety of early discharge after transfemoral transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN-XT prosthesis. *Am. J. Cardiol.* 115, 1116–1122 (2015).
71. von Aspern, K. *et al.* Effective diameter of the aortic annulus prior to transcatheter aortic valve implantation: influence of area-based versus perimeter-based calculation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 31, 163–169 (2015).
72. Wiegerinck, E. M. A. *et al.* Towards minimally invasiveness: transcatheter aortic valve implantation under local analgesia exclusively. *Int. J. Cardiol.* 176, 1050–1052 (2014).
73. Généreux, P. *et al.* Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 1043–1052 (2012).

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM : HUCHET

PRENOM : François

Comparaison de l'anesthésie locale avec sédation et de l'anesthésie générale pour la réalisation d'un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) par voie trans fémorale : sécurité, efficacité, pronostic

RESUME (10 lignes)

Le TAVI s'affirme comme une solution thérapeutique efficace et sûre pour le traitement du rétrécissement aortique serré chez les patients récusés pour une chirurgie conventionnelle. Aucune modalité anesthésique n'est formellement établie pour effectuer les procédures de TAVI. L'objectif de l'étude était d'étudier les résultats de la procédure effectuée sous anesthésie locale par rapport à l'anesthésie générale. L'étude montre une réduction significative des complications majeures lorsque le TAVI est effectué sous anesthésie locale (critère de jugement principal). Les analyses secondaires montrent une réduction de la durée de procédure, de l'instabilité hémodynamique per opératoire, de la durée d'hospitalisation et de l'exposition aux rayonnements ionisants, sans modification significative du résultat échographique, démontrant la supériorité de l'anesthésie locale.

MOTS-CLES

TAVI, anesthésie locale, anesthésie générale, efficacité, sécurité