

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N° 2020-121

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de cardiologie et maladies vasculaires)

par

Quentin BERNARD

Présentée et soutenue publiquement le 30/09/2020

Bénéfice fonctionnel du TAVI chez les patients atteints de rétrécissement mitral
significatif

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Docteur Vincent LETOCART

REMERCIEMENTS

Au Professeur TROCHU, de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Au Professeur ROUSSEL, de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

Au Dr LAMIRAULT, de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

Au Dr LETOCART, directeur de thèse, merci infiniment pour ton expérience et ta bienveillance. C'est une grande chance d'avoir appris à tes côtés. J'espère continuer d'en tirer profit et que nous pourrions encore à travailler ensemble à l'avenir.

Au Dr JAAFAR, mon premier senior, un grand Merci également pour m'avoir encadré lors de mon premier semestre de cardiologie. Ta rigueur et ta bienveillance m'ont guidé tout au long de mon apprentissage et m'ont servi de modèle. Je suis honoré de ta présence aujourd'hui pour juger mon travail.

Au Dr MANIGOLD, de m'honorer de ta présence aujourd'hui pour juger mon travail. Tu m'as également encadré dès mes débuts dans mon cursus cardiologique. Ton expérience, ta patience et tes conseils sont d'une grande aide.

A tous les médecins cardiologues, chirurgiens, néphrologues et réanimateurs qui m'ont encadré lors de mes différents semestres, merci de m'avoir transmis votre savoir et vos conseils.

A l'équipe de cardiologie Sud qui m'a accompagné ce dernier semestre et avec qui je vais continuer à travailler les deux prochaines années.

A toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai travaillé, merci pour votre sympathie et votre bonne humeur, cela a été un plaisir de collaborer et d'échanger avec vous.

A tous ceux qui ont été mes co-internes, j'ai toujours apprécié travailler à vos côtés, le plus souvent dans une excellente ambiance. Une dédicace spéciale pour JCP, avec qui j'ai noué une complicité particulière et qui m'a énormément appris.

A la promotion 2016 de cardiologie nantaise, Caroline, Ilyes, Robin, mais aussi Amaury, Louise et Pauline, que j'ai pu côtoyer sur les bancs de la fac depuis bientôt 10 ans.

A mes amis de l'externat de Nantes, tout particulièrement les Soleils, merci d'avoir partagé ces années avec moi. Nous avons vécu des moments inoubliables. Je suis heureux que la distance n'ait rien changé entre nous.

A mes anciens amis du lycée, du collège, voire d'avant, Alexis, Romain, Thomas..., qui m'ont supporté malgré nos différents parcours.

A mes parents, mon frère Emilien, ma sœur Eglantine, et ma mamie Solange, c'est à vous que j'adresse les plus grands remerciements. Vous avez été mon plus grand soutien et avez toujours cru en moi. Je vous dois tout.

Et à tous ceux que j'aurais pu oublier...

Table des matières

I. INTRODUCTION	6
A. Le rétrécissement aortique	6
1. Epidémiologie.....	6
2. Evolution.....	6
3. Prise en charge	6
B. Calcifications annulaires mitrales et rétrécissement mitral	7
1. Définitions	7
2. Epidémiologie.....	7
3. Diagnostic échographique	8
4. Evolution.....	10
5. Traitement	11
C. Le remplacement valvulaire aortique percutané ou TAVI	11
1. Historique	11
2. Epidémiologie.....	12
3. Indications (annexe 2)	12
4. Les aspects techniques de la procédure	13
5. Complications.....	15
D. TAVI et rétrécissement mitral	16
1. Association rétrécissements aortique et mitral	16
2. Résultats du TAVI chez les patients atteints de rétrécissement mitral.....	18
3. Prise en charge du rétrécissement mitral.....	19
E. Objectifs de l'étude	20
II. MATERIELS ET METHODES	21
A. Population d'étude	21
B. Procédure et technique	21
C. Recueil des données	22
D. Critères de jugement	23
E. Analyses statistiques	23
F. Aspect médico-légal	24
III. RESULTATS	25
A. Population d'étude	25
1. Données démographiques, cliniques et biologiques.....	25
2. Données liées à la procédure TAVI.....	26
3. Données échocardiographiques, scannographiques et coronarographiques.....	27
B. Critère de jugement principal : bénéfice fonctionnel du TAVI à 1 an	28
C. Critères de jugements secondaires	29

1.	Complications, suivi, mortalité et morbidité cardiovasculaire	29
2.	Evolution du gradient moyen trans mitral et des PAPs	31
3.	Facteurs prédictifs et facteurs associés à l'absence d'amélioration fonctionnelle	32
D.	Analyses secondaires	35
1.	Rétrécissement mitral significatif vs non significatif.....	35
2.	Rétrécissement mitral modéré vs sévère	38
3.	Données de la population de France TAVI.....	40
IV.	DISCUSSION	42
A.	Critère de jugement principal : bénéfice fonctionnel du TAVI à 1 an	42
B.	Critères de jugement secondaires.....	43
1.	Population, mortalité et morbidité cardiovasculaire.....	43
2.	Evolution du gradient moyen trans mitral et des PAPs	44
3.	Facteurs prédictifs et facteurs associés à l'absence de bénéfice fonctionnel du TAVI ..	45
C.	Analyses secondaires	46
D.	Limites de l'étude.....	48
V.	CONCLUSION.....	49
	BIBLIOGRAPHIE.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

AHA : American Heart Association
AIT : accident ischémique transitoire
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ASE : American Society of Echocardiography
AVC : accident vasculaire cérébral
CCSA : Canadian Cardiovascular Society Angina
EACTS : European Association of Cardio-Thoracic Surgery
EAE : European Association of Echocardiography
ESC : European Society of Cardiology
FA : fibrillation atriale
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche
HTA : hypertension artérielle
IA : insuffisance aortique
IM : insuffisance mitrale
IMC : indice de masse corporelle
MACE : major adverse cardiovascular events
NYHA : New-York Heart Association
OAP : œdème aigu pulmonaire
PAPs : pressions artérielles pulmonaires systoliques
PHT : pressure half time
PISA : proximal isovelocity surface area
RVA : remplacement valvulaire aortique
RVM : remplacement valvulaire mitral
RM : rétrécissement mitral
SVA : surface valvulaire aortique
SVM : surface valvulaire mitrale
STS : society of thoracic surgeon
TAVI : transcatheter aortic valve implantation
TMVR : transcatheter mitral valve replacement
VARC : Valve Academic Research Consortium

I. INTRODUCTION

A. Le rétrécissement aortique

1. Epidémiologie

Le rétrécissement aortique est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays développés (1), principalement représentée par la forme dégénérative, calcifiée (2,3). Il atteint principalement les sujets âgés de plus de 65 ans (4,5) et donc, de plus en plus de patients, du fait du vieillissement de la population (2). En effet, en 2011, 8,5 % de la population européenne avait plus de 75 ans. Ce chiffre tend à augmenter et est estimé à 10,7 % en 2025, et 16,6 % en 2050 (1). D'après une méta-analyse internationale parue en 2013 portant sur 7 études, soit 9723 patients, sur une période de 20 ans (1989-2009), la prévalence de cette pathologie était évaluée à 12,4 % au-delà de 75 ans, avec 3,4 % de formes sévères (1). Cela représente un million de personnes en Europe et 540 000 en Amérique du Nord (1). Les critères de sévérité sont définis d'après l'AHA, l'EAE et l'ASE, par une surface valvulaire aortique $< 1 \text{ cm}^2$ ou $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, un gradient moyen trans aortique $> 40 \text{ mmHg}$, une vitesse maximale trans aortique $> 4 \text{ m/s}$ et un index de perméabilité $< 0,25$ (6–8).

2. Evolution

L'histoire naturelle du rétrécissement aortique débute généralement par une sclérose valvulaire, sans conséquence hémodynamique (2), avec une période latente longue et asymptomatique (5,9), qui évolue lentement et progressivement vers la sténose serrée (4). Lorsque les symptômes apparaissent, le pronostic se dégrade rapidement (3,5,9) et le risque de décès augmente considérablement, avec un taux de mortalité de 50 à 68 % à 2 ans (5,10), et de 75 % à 3 ans, en l'absence de remplacement valvulaire aortique (2).

3. Prise en charge

Lorsque le rétrécissement aortique répond aux critères de prise charge invasive rapportés par les dernières recommandations de l'ESC/EACTS (annexe 1), le remplacement valvulaire aortique est le seul traitement efficace (5). Les deux options thérapeutiques disponibles sont le remplacement valvulaire aortique chirurgical conventionnel et le remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) (3). Il n'existe pas de traitement médical qui permette de retarder l'évolution de la sténose aortique ou d'améliorer la survie, en comparaison avec l'histoire naturelle de cette valvulopathie (3,5,11).

B. Calcifications annulaires mitrales et rétrécissement mitral

1. Définitions

L'orifice mitral normal mesure de 4 à 6 cm² à l'extrémité des feuillets mitraux et il est rare qu'il existe un gradient moyen trans mitral significatif lorsque la surface est supérieure à 2 cm² (12,13).

Les calcifications annulaires mitrales correspondent à un processus dégénératif, chronique, de calcification progressive de l'anneau mitral fibreux (12,14). Elles touchent le plus souvent la partie postérieure de l'anneau mitral et sont un élément fréquemment découvert en échocardiographie, bien qu'il n'existe pas de définition ou de critère standardisés pour évaluer sa sévérité (12,14). En revanche, le scanner est considéré comme plus efficace que l'échocardiographie pour localiser et évaluer l'extension de ces calcifications mitrales (14,15). Celui-ci permet notamment la mesure d'un score calcique mitral, basé sur la méthode d'Agatston, bien qu'il n'existe pas de valeur permettant d'estimer la sévérité de ces calcifications dans les recommandations actuelles (12,14).

Les dernières recommandations de l'ESC de 2017 définissent la sténose mitrale comme significative lorsque que la surface fonctionnelle est inférieure ou égale à 1,5 cm² (11). La sténose est considérée comme modérée lorsque la surface valvulaire est comprise entre 1 et 1,5 cm², et sévère lorsqu'elle est inférieure ou égale à 1 cm² (11,16). Les recommandations de l'American Heart Association/American College of Cardiology de 2014 utilisent le terme de rétrécissement mitral (RM) sévère lorsque la surface est inférieure ou égale à 1,5 cm² (17). Cela correspond habituellement à un gradient moyen trans mitral de 5 à 10 mmHg, à une fréquence cardiaque normale (12). Néanmoins, ces valeurs ont été établies par des études s'intéressant au rétrécissement mitral rhumatismal et n'ont pas été validées chez les patients atteints de sténose mitrale dégénérative (12).

2. Epidémiologie

Bien que le rhumatisme articulaire aigu reste la cause la plus fréquente de RM dans le monde (18), cette forme devient de plus en plus rare dans les pays développés (11,12,19). Inversement, la forme dégénérative, calcifiée, connaît une hausse de sa prévalence du fait du vieillissement de la population, et constitue désormais la principale cause de sténose mitrale chez les patients âgés dans les pays occidentaux (11,12,20,21). La prévalence du RM dans la population générale des pays développés est évaluée entre 0,02 et 0,2 % (13), et à 0,1 % aux Etats-Unis (22). D'après une étude prospective réalisée au début des années 2000, portant sur 5000 patients de 25 pays européens, la prévalence du RM calcifié était évaluée à 12,5 % chez les patients atteints de sténose mitrale (23). Ce chiffre était évalué à 60 % chez les patients de plus de 80 ans (23). Néanmoins, ces résultats sont à nuancer du fait du manque de définition standardisée de cette forme de sténose mitrale, et de la variabilité des méthodes de mesure et des critères utilisés par les différentes études épidémiologiques (12).

La prévalence des calcifications annulaires mitrales est évaluée entre 8 et 15 % dans la population générale, mais augmente de manière importante dans la population âgée, et chez les patients avec de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires ou insuffisants rénaux

chroniques (14,15). Dans une étude parue en 2016, Abramowitz et al. rapportaient que 49,3 % des patients adressés pour un TAVI présentaient des calcifications annulaires mitrales au scanner, et que dans 9,5 % des cas, ces calcifications étaient définies comme sévères, en concernant plus de la moitié de la circonférence de l'anneau mitral (15). D'après cette même étude, un tiers des patients atteints de calcifications annulaires mitrales présentaient un certain degré de sténose mitrale (15).

3. Diagnostic échographique

Plusieurs mesures utilisant différentes méthodes sont le plus souvent nécessaires pour évaluer précisément l'hémodynamique de la valve mitrale (13). Toutefois, l'évaluation du RM dégénératif demeure un challenge du fait de l'absence de validation des paramètres échographiques de cette forme de sténose mitrale (12). En effet, ceux-ci ont été testés et validés chez les patients atteints de RM rhumatisal (12).

a. Planimétrie

La méthode la plus fiable pour évaluer la surface valvulaire mitrale dans la forme rhumatisale demeure la planimétrie (12,13,16). L'avantage de cette méthode est qu'elle n'est pas influencée par la compliance ventriculaire gauche, ni par les conditions de flux ou par d'autres valvulopathies, telles que l'insuffisance aortique ou mitrale (12,16). Néanmoins, dans le cas du RM dégénératif, cette technique est moins fiable, car l'orifice limitant le flux mitral est habituellement localisé à la base des feuillets valvulaires mitraux (12,19). Ainsi, la planimétrie réalisée à l'extrémité des feuillets ne représente donc pas la mesure réelle de la surface fonctionnelle (12). De plus, les distorsions anatomiques de la valve et l'ombre acoustique créés par les calcifications peuvent empêcher la bonne visualisation de l'orifice mitral à la base (7,12). Enfin, cette approche nécessite une bonne expertise échocardiographique (7). En revanche, l'estimation de la surface mitrale par planimétrie en échographie 3D semble être une approche plus performante (7,12,24,25). Un aperçu de cette méthode est représenté par la figure 1.

b. PHT

Une autre technique employée pour mesurer la surface valvulaire mitrale est la méthode de la PHT (temps de demi-décroissance). Néanmoins, celle-ci est affectée par de nombreux paramètres, comme la fréquence cardiaque, la compliance auriculaire et ventriculaire gauche (12,13,16,19). Or, les troubles de la relaxation ventriculaire gauche sont fréquemment associés aux calcifications annulaires mitrales (12). D'après une étude s'intéressant à la mesure de la surface valvulaire mitrale par PHT chez des patients présentant des troubles de la relaxation ventriculaire gauche, cette méthode surestimait la surface de 72 % en comparaison aux techniques de mesure invasives (26). De plus, cette technique n'est pas fiable chez les patients en fibrillation atriale ou tachycardes (12). Enfin, l'existence d'autres valvulopathies, telles que l'insuffisance aortique ou mitrale peuvent raccourcir la PHT et fausser la mesure de la surface

mitrale (12). Ainsi, les guidelines actuelles ne recommandent pas l'utilisation de cette méthode dans l'évaluation du RM dégénératif (7,12,25).

c. PISA

La méthode de la PISA, bien que moins influencée par les autres valvulopathies, par la FA ou par les modifications de compliance du ventricule gauche, est de réalisation difficile dans le cadre du RM calcifié (16).

d. Equation de continuité

Concernant l'équation de continuité, Chu et al. ont retrouvé une association forte entre cette méthode et la planimétrie en échographie 3D dans l'évaluation de la surface valvulaire mitrale des formes dégénératives (24). Néanmoins, cette technique n'est plus valide en cas de fuite aortique ou mitrale significative (7,12,19). De plus, la FA, par la variation du débit cardiaque, peut aussi en limiter la fiabilité (7,12).

e. Gradient moyen

Enfin, le gradient moyen trans mitral est considéré comme un paramètre hémodynamique fiable, mais lui-aussi fortement influencé par la fréquence cardiaque, la FA, la compliance atrio-ventriculaire, le débit cardiaque et l'insuffisance mitrale (12). Il peut être intéressant dans les formes dégénératives compte-tenu des limites des méthodes de mesure de la surface fonctionnelle (7). Un gradient moyen inférieur à 5 mmHg suggère une sténose mitrale modérée, tandis qu'un gradient supérieur à 10 mmHg est en faveur d'un rétrécissement sévère d'après des études sur les valvulopathies mitrales rhumatismales (12).

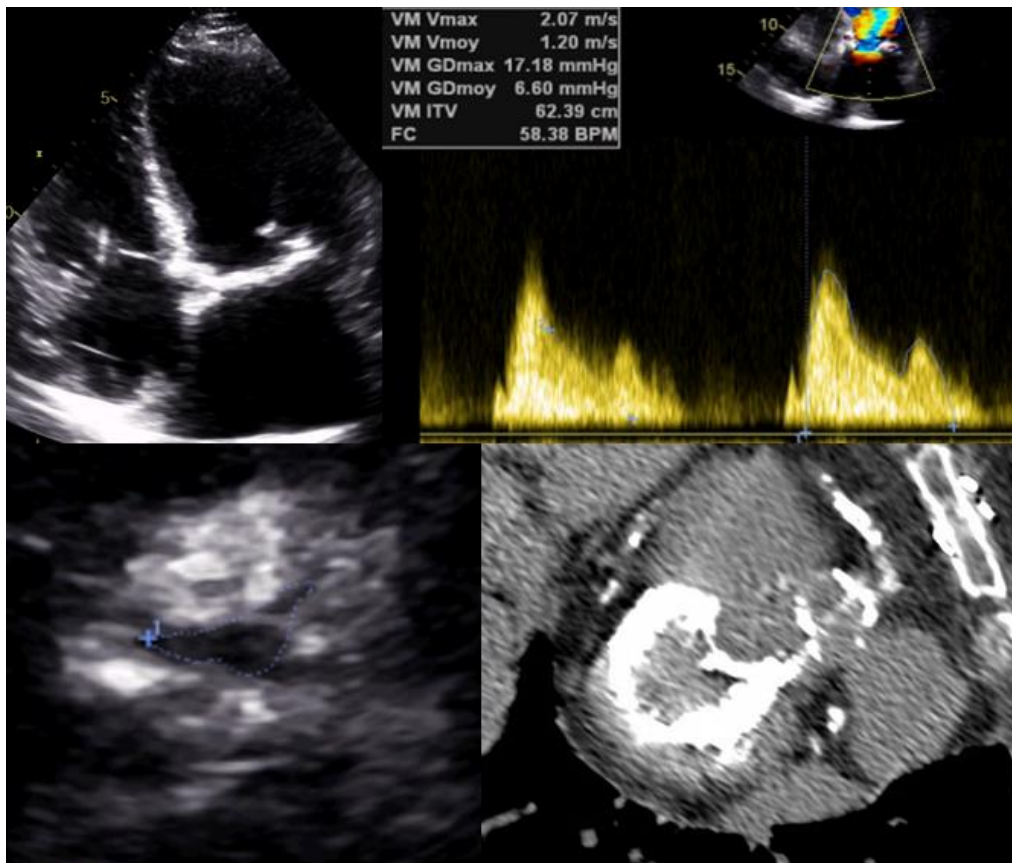


Figure 1 : représentation de calcifications annulaires mitrales en échocardiographie et en tomodensitométrie.

En haut à gauche : vue apicale 4 cavités en échographie d'une valve mitrale sévèrement calcifiée ; en haut à droite : gradient moyen trans mitral en doppler continu mesuré à 6,6 mmHg ; en bas à gauche : surface valvulaire mitrale mesurée à 0,6 cm² en planimétrie ; en bas à droite : calcifications annulaires mitrales sévères sur plus de la moitié de la circonférence de l'anneau en tomodensitométrie

4. Evolution

L'histoire naturelle de cette valvulopathie débute le plus souvent par des calcifications annulaires mitrales, qui s'étendent vers la base des feuillets valvulaires mitraux sans entraîner de fusion commissurale (7,12,19). Cette atteinte des feuillets est responsable de sténose mitrale par restriction de mouvement, principalement celui du feuillet antérieur, via la réduction de l'orifice fonctionnel et la dysfonction valvulaire. Néanmoins, la sténose reste généralement moins sévère que dans la forme rhumatismale (7,12,14,19). Dans une étude, Movva et al. ont mis en évidence que 58 % des patients ayant des calcifications annulaires mitrales présentaient une extension de leurs calcifications sur au moins un des feuillets valvulaires (27). De plus, la sévérité de la sténose mitrale basée sur le gradient moyen trans mitral, était significativement associée à la sévérité et à l'extension des calcifications (27). Par ailleurs, il a aussi été montré dans d'autres travaux que les calcifications annulaires mitrales étaient associées à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire (28).

L'évolution du RM calcifié est généralement indolente à la phase initiale (13). La progression est lente, avec une décroissance moyenne de la surface d'environ 0,01 cm² par an (22). Puis, suite à l'apparition des symptômes, le pronostic se dégrade brutalement en l'absence de traitement adéquat (13). Pasca et al. ont montré dans une étude datant de 2016 s'intéressant à plus de 1000 RM dégénératifs définis par un gradient moyen supérieur à 2 mmHg et la présence de calcifications annulaires mitrales sévères, que la mortalité à 5 et 10 ans était évaluée à 53 et 75 %, respectivement (29).

Finalement, les calcifications annulaires mitrales et le RM dégénératif pourraient être l'expression d'une même maladie (30).

5. Traitement

Généralement, il existe une indication à une intervention invasive ou mini-invasive lorsque le RM devient significatif (surface < 1,5 cm²) avec un retentissement clinique (11). Les deux méthodes disponibles sont la commissurotomie mitrale percutanée et la chirurgie (13). Dans le cadre de la chirurgie, il existe 2 possibilités : la valvotomie (ouverte ou fermée) et le remplacement valvulaire mitral (13). Cette dernière option reste le traitement de choix chez les sujets âgés qui présentent le plus souvent un RM dégénératif et dont l'anatomie n'est pas favorable aux autres techniques interventionnelles (13). Néanmoins, la morbi-mortalité du RVM est plus importante que celle des autres méthodes ou que celle du RVA (13).

Le traitement du RM dégénératif demeure un challenge du fait de l'impossibilité de réaliser une commissurotomie mitrale percutanée ou chirurgicale (12), qui demeure contre-indiquée en cas de calcification sévère ou bi-commissurale, ou en l'absence de fusion commissurale (11,19). De plus, le RVM reste peu utilisé pour cette forme de sténose mitrale compte-tenu de l'existence d'un haut risque chirurgical en lien avec la présence de calcifications annulaires mitrales, exposant au risque de rupture de la jonction atrio-ventriculaire, de rupture de la paroi libre du ventricule gauche, de fuite para prothétique et de lésion de l'artère circonflexe, mais aussi car il s'agit souvent d'une population âgée, comorbide, et donc refusée pour la chirurgie (11,12,14,19,31,32). Des techniques innovantes, telles que le RVM percutané (TMVR) sont à l'étude (33).

C. Le remplacement valvulaire aortique percutané ou TAVI

1. Historique

Après avoir été étudiée sur un modèle animal (34), la première procédure de TAVI a été réalisée en 2002 par le Pr Alain G. Cribier (10,35). Celle-ci a été réalisée par voie trans septale antérograde trans veineuse du fait d'une artériopathie périphérique sévère, chez un patient de 57 ans en état de choc cardiogénique avec une valve aortique bicuspidale (34–36). Immédiatement après la procédure, puis à 48 heures et jusqu'à 4 mois au cours du suivi, il a été constaté une bonne fonction valvulaire avec une nette amélioration de l'hémodynamique, et l'absence de récurrence d'insuffisance cardiaque (35). Néanmoins, le patient est finalement décédé d'une ischémie aiguë de membre 17 semaines après la réalisation du TAVI (35). Depuis,

cette activité s'est rapidement développée (34,37), et, en 2006, Webb et al. ont rapporté la faisabilité et la sécurité du TAVI par voie artérielle rétrograde trans fémorale, chez 18 patients, avec succès d'implantation chez 14 d'entre eux (38). Lors du suivi à 75 jours, 16 patients étaient toujours vivants (38). Leurs travaux ont permis de développer la technique la plus employée aujourd'hui. Enfin, c'est Lichtstein et al. qui ont décrit la voie trans apicale en 2006, puis le TAVI « valve in valve » (36,39).

2. Epidémiologie

En 2018, une étude française qui recensait l'ensemble des RVA réalisés en France entre 2007 et 2015 a évalué leur nombre à 131 251, dont 109 317 étaient chirurgicaux (83 %) et 21 934 percutanés (17 %) (40). Parmi les TAVI, 89 % ont été effectués par voie fémorale (40). Un autre point important mis en avant par ce travail est que la prévalence des RVA a augmenté de manière linéaire entre 2007 et 2015, principalement en lien avec une augmentation marquée du nombre de TAVI, alors que les RVA chirurgicaux sont restés stables sur cette période (40). De plus, la pratique du TAVI a significativement augmenté dans toutes les catégories d'âge et a dépassé la chirurgie chez les patients âgés de plus de 80 ans (40). Enfin, la mortalité intra hospitalière du RVA a significativement décliné sur cette période (40).

Dans notre centre au CHU de Nantes, en 2016, le nombre de TAVI réalisés était presque égal au nombre de RVA chirurgicaux (41).

3. Indications (annexe 2)

Le RVA conventionnel demeure le traitement de référence du RA serré et symptomatique chez les patients à faible risque chirurgical (STS-score ou Euroscore II < 4 %, ou logistic Euroscore I < 10 %, en l'absence d'autres facteurs de risque tels que la fragilité, l'aorte porcelaine ou le thorax radique) (5,11). Les données sur le TAVI chez les patients de moins de 75 ans ou chez ceux à faible risque chirurgical sont plus limitées (11).

Néanmoins, chez les patients relevant d'une indication chirurgicale, mais dont la chirurgie est contre-indiquée du fait d'un risque trop élevé, le TAVI est recommandé, afin d'améliorer la survie et de réduire les symptômes, excepté chez les patients dont l'espérance de vie est inférieure à 1 an, ou chez les patients âgés et comorbides dont la réalisation du TAVI ne permettrait pas d'améliorer leur qualité de vie. Cette stratégie doit être validée par une équipe pluridisciplinaire (5,6,10,11). La chirurgie est contre-indiquée lorsqu'il existe un risque de décès ou de complication majeure à 30 jours de plus de 50 % au décours de celle-ci, ou une pathologie affectant au moins 3 organes majeurs sans bénéfice attendu de la chirurgie sur leur fonction, ou des facteurs anatomiques qui augmentent le risque de la chirurgie tels que l'existence d'une aorte porcelaine, d'un thorax radique ou d'un pontage accolé à la paroi thoracique (6).

Chez les patients à risque opératoire haut et intermédiaire (STS-score ou Euroscore II > 4 %, ou logistic Euroscore I > 10 %, ou présence d'autres facteurs de risque tels que la fragilité, l'aorte porcelaine ou le thorax radique), la décision entre remplacement valvulaire aortique conventionnel et percutané doit être prise par une équipe pluridisciplinaire, selon les

caractéristiques individuelles des patients (5,11). Le TAVI est désormais considéré comme une alternative raisonnable à la chirurgie dans ces conditions (6). Les éléments en faveur du TAVI sont la présence de comorbidités sévères, un âge supérieur à 75 ans, le caractère réduit de la chirurgie, la fragilité, la restriction de mobilité, un accès trans fémoral favorable au TAVI et des paramètres anatomiques rendant la chirurgie plus difficile (11).

Ces recommandations sont issues d'essais cliniques randomisés (études PARTNER pour la prothèse Edwards Sapien et NOTION pour la prothèse Medtronic Corevalve) :

- L'étude PARTNER I a montré la non infériorité du TAVI sur la chirurgie conventionnelle chez les patients à haut risque opératoire, à 1 et 5 ans, sur la mortalité toute cause et d'origine cardiovasculaire, l'AVC et la ré hospitalisation, ainsi que sur le bénéfice fonctionnel (11,42,43).
- L'étude PARTNER II a mis en évidence la non infériorité du TAVI sur le RVA chirurgical chez les patients à risque intermédiaire, en cas d'accès trans fémoral, sur la mortalité toute cause, les séquelles d'AVC, le statut fonctionnel et les paramètres hémodynamiques de la bioprothèse, avec des valves de 2^{ème} et 3^{ème} génération, à 2 et 5 ans (11,34,44-46). En revanche, il existait davantage de fuites aortiques para prothétiques, de réinterventions sur la valve aortique et de ré hospitalisations chez les patients pris en charge par TAVI (45). De plus, le TAVI était inférieur à la chirurgie en cas d'accès trans thoracique (34,45).
- L'étude PARTNER III, parue en 2019 et portant sur 1000 patients à faible risque chirurgical, a retrouvé que le taux de décès, d'AVC ou de ré hospitalisation à 1 an était significativement plus bas chez les patients pris en charge par TAVI par rapport à la chirurgie (47). Néanmoins, d'autres études sur les résultats du TAVI à plus long terme semblent nécessaires avant de valider cette stratégie thérapeutique dans cette population en première intention.
- L'étude NOTION parue en 2019 n'a pas mis en évidence de différence significative entre le TAVI et la chirurgie conventionnelle, sur une population de 280 patients considérés à faible risque chirurgical (STS score < 3 %), sur la mortalité toute cause, le taux d'AVC et d'infarctus du myocarde à 5 ans. Les paramètres hémodynamiques de la prothèse restaient inchangés au-delà de 5 ans, mais il existait davantage de fuites para prothétiques. Enfin, les patients pris en charge par TAVI étaient plus souvent implantés d'un stimulateur cardiaque (48).

4. Les aspects techniques de la procédure

Au cours de l'intervention, une bioprothèse est implantée via un cathéter au sein de la valve aortique native, en-dessous de l'implantation des artères coronaires (49). La voie artérielle rétrograde via l'artère fémorale est la voie d'abord la plus répandue actuellement (49). Néanmoins, lorsque l'accès par cette artère est contre-indiqué du fait de calcifications sévères, de tortuosités marquées ou d'un vaisseau de trop petite taille, il existe des alternatives dites chirurgicales et permettant d'accéder à la valve aortique. Il s'agit des voies trans apicale, trans aortique, subclavière ou trans carotidienne (2). Il a été montré que la voie trans fémorale donnait de meilleurs résultats que les autres (34). La procédure a beaucoup évolué du fait des progrès techniques (34). Initialement réalisée sous anesthésie générale, cette procédure est de plus en plus pratiquée sous sédation simple et anesthésie locale (34). Après ponction de l'artère fémorale, la valve aortique native est tout d'abord cathétérisée de manière rétrograde (49).

Préalablement à l'introduction de la bioprothèse, une valvuloplastie aortique au ballon peut être effectuée (figure 3) (10,49). Une stimulation ventriculaire rapide et brève est réalisée via une sonde d'entraînement électro-systolique insérée dans le ventricule droit, au moment de la valvuloplastie au ballon et de l'expansion valvulaire, afin de réduire les contractions cardiaques, le débit cardiaque et le flux trans valvulaire (10,49). Dans le cadre d'un accès trans fémoral, il existe différents systèmes de fermeture de l'abord vasculaire (34).

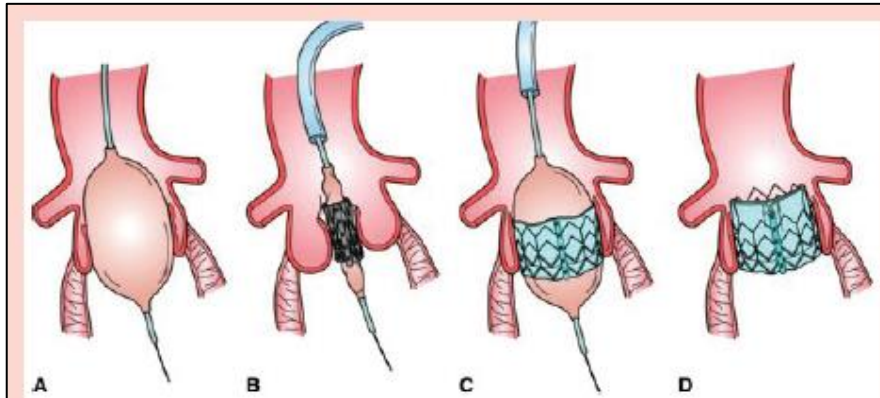


Figure 2 : schéma résumant le déroulement de la procédure

A : Valvuloplastie au ballon ; B : cathétérisation de la bioprothèse dans la valve native ; C : expansion de la bioprothèse dans la valve native au ballon ; D : bioprothèse en place (10)

Le choix du type de bioprothèse dépend de la taille de l'anneau aortique, du risque de rupture annulaire, de l'anatomie cardiaque et artérielle périphérique (6,10). Deux types de bioprothèses ont démontré leur efficacité dans des essais cliniques randomisés (études PARTNER et CoreValve US Pivotal) : la prothèse Edwards Sapien (ballon expandable) et la Medtronic Corevalve (auto expandable) (34,36). La prothèse Edwards Sapien est une valve tricuspide de péricarde bovin, attachée à un cadre en acier inoxydable (36). L'Edwards Sapien XT puis l'Edwards Sapien 3 sont les deux types de valves validées dans cette catégorie (36). La prothèse CoreValve est une valve tricuspide de péricarde bovin, qui a une capacité d'auto-expansion après l'implantation (36).

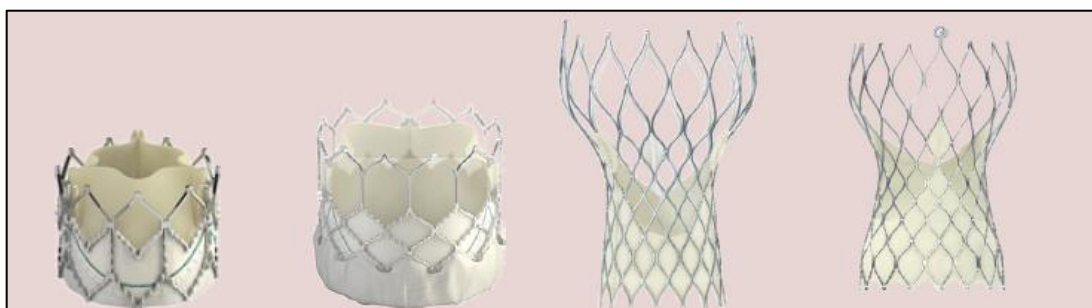


Figure 3 : photos de bioprothèses TAVI.

De gauche à droite : modèles Edwards SAPIEN XT, Edwards SAPIEN 3, Medtronic CoreValve, Medtronic CoreValve Evolut (34)

5. Complications

a. Troubles conductifs

Malgré les progrès technique, les troubles conductifs demeurent la principale complication du TAVI (50). Ceux-ci comprennent le bloc de branche gauche, mais aussi le bloc atrioventriculaire de haut grade avec nécessité d'implantation d'un stimulateur cardiaque (50). Il est dû à la compression des voies de conduction par la bioprothèse implantée à proximité de celles-ci (34,50). Les principaux facteurs de risque de cette complication sont le sexe masculin, un bloc de branche droit pré existant, un délai atrioventriculaire long, l'âge avancé, le volume des calcifications aortiques et mitrales, un positionnement bas de la bioprothèse et une taille de prothèse trop grande (10,34,50). De plus, il a été montré que les bioprothèses de type Corevalve étaient significativement associées à un taux d'implantation de stimulateur cardiaque plus important que les valves Edwards Sapien, du fait de leur caractère auto-expandable et d'une surface de valve apposée dans la chambre de chasse plus importante (34,36,51). En effet, il a été rapporté des taux d'implantation de stimulateur cardiaque à 30 jours de 34,1 % avec les prothèses CoreValve, contre seulement 8,5 % pour les valves Edwards Sapien, d'après les dernières études NOTION et PARTNER II, respectivement (48).

b. Complications vasculaires

Dans le cadre d'un abord trans fémoral, le risque de complication vasculaire majeure est d'environ 7,9 % à 30 jours d'après PARTNER II (46). Les facteurs de risque identifiés sont les tortuosités, le petit diamètre artériel et les calcifications vasculaires (34). Le risque de complications vasculaires a été diminué par l'utilisation de systèmes de fermeture et par la réduction de la taille des cathéters grâce aux prothèses de nouvelle génération (34,36).

c. AVC/AIT

Il s'agit d'une autre complication majeure du TAVI, causée le plus souvent par l'embolisation de calcifications aortiques ou valvulaires à la phase précoce au décours de la procédure (10,34,36). Cette complication est associée à un taux de mortalité hospitalière 10 fois plus important (34). Le taux d'AVC a été évalué à 0,6 % à 30 jours d'après l'étude PARTNER III et à 6,4 % à 30 jours dans PARTNER II (46,47).

d. Complications liées au déploiement de la prothèse

Elles sont constituées essentiellement par les fuites para prothétiques, qui surviennent lorsqu'il existe un flux sanguin rétrograde via un espace entre la prothèse implantée et l'anneau aortique natif, lié à une apposition incomplète de la valve implantée (10). Elles sont dues à une expansion insuffisante de la bioprothèse, une prothèse de trop petite taille (mismatch) ou des dépôts calcaires volumineux entraînant un défaut d'étanchéité (10). Par ailleurs, il a été retrouvé une

association entre le degré de fuite para prothétique et la mortalité à moyen terme (34,36). Au moment de l'implantation, si la fuite est jugée trop importante, les opérateurs ont la possibilité de réaliser une post-dilatation, malgré un risque de rupture d'anneau ou de dégât valvulaire (34). Les prothèses de nouvelle génération sont notamment conçues pour limiter ce risque. Ainsi, d'après une étude parue en 2018 et comparant les prothèses de première et celles de nouvelle génération, le taux de fuites para prothétiques modérées à sévères à 30 jours était évalué à 12,1 % et 3,1 %, respectivement, avec une différence statistiquement significative (52). Les fuites para prothétiques modérées à sévères ont été évaluées à 7,1 % à 5 ans dans l'étude NOTION et à 3,7 % à 30 jours dans l'étude PARTNER II (46,48).

e. Autres

Les autres complications précoces du TAVI sont représentées par le saignement, la perforation ventriculaire et l'insuffisance rénale aiguë (10,34). Les événements tardifs sont constitués par les endocardites et les thromboses de valve (10).

Enfin, d'autres complications comprennent la rupture d'anneau aortique, évaluée à 1,1 % des cas, l'occlusion d'artère coronaire dans moins de 1 % des cas, le mauvais positionnement de la bioprothèse et les lésions de la valve mitrale (10,34,36). Le risque de d'obstruction coronaire est néanmoins 3 à 4 fois plus élevé en cas de TAVI « valve in valve » (36).

D. TAVI et rétrécissement mitral

1. Association rétrécissement aortique et mitral

a. Epidémiologie et physiopathologie

Le RM calcifié est fortement associé aux autres valvulopathies dégénératives (12). En effet, les calcifications aortiques et mitrales ont des mécanismes physiopathologiques similaires, et la dégénérescence des structures mitrales peut être accélérée par les conditions majorant le stress local, telles que le RA ou l'hypertrophie ventriculaire gauche (14,15). A noter, d'autres étiologies plus rares de double rétrécissement aortique et mitral ont été rapportées, notamment chez les sujets âgés, telles que la radiothérapie thoracique (19). Il a aussi été décrit, notamment par Joseph et al., que les patients atteints de RM présentaient un profil clinique plus à risque, caractérisé par une symptomatologie plus évoluée, davantage de comorbidités ou de valvulopathies associées (53).

Plusieurs travaux étudiant l'association du rétrécissement aortique et mitral ont été réalisés. La prévalence de cette coexistence varie selon les études et les définitions. D'après une méta-analyse parue en 2019, portant sur 6 études différentes et plus de 100 000 patients adressés pour TAVI, la prévalence du RM était évaluée entre 7,4 et 39,8 %, et celle du RM significatif entre 1,4 et 9,5 % (54). Néanmoins, le principal inconvénient de cette méta-analyse était la divergence des définitions employées et des méthodes de mesure (54). Certaines études se basaient sur la surface valvulaire fonctionnelle, d'autres sur le gradient moyen, voire sur le degré de calcifications en échographie ou au scanner (54). Néanmoins, dans l'étude de Joseph et al. qui

employait la même définition que la nôtre et portait sur plus de 40 000 patients, la prévalence du RM était évaluée à 11,6 %, et celle du RM significatif à 2,7 % (53).

Asami et al., en 2018, semblent avoir employé la méthode la plus rigoureuse pour définir et caractériser la sténose mitrale. En effet, la valve mitrale était évaluée par échographie transthoracique et/ou transoesophagienne, avec parfois une analyse tridimensionnelle. Les images étaient relues par une personne indépendante. La planimétrie ou la méthode de la PHT étaient utilisées. Dans cette étude, le taux de RM était évalué à 18,1 %, quel que soit le degré de sévérité, et le taux de RM significatif à 2,9 %. Dans 62,5 % des cas, la cause était dégénérative (30).

Enfin, d'après les cohortes chirurgicales portant sur des patients adressés pour un remplacement valvulaire aortique ou mitro-aortique, la prévalence de l'association du rétrécissement aortique et mitral a été évaluée de 10 à 17 % (19,53).

Par ailleurs, cette association de valvulopathies est de plus en plus fréquente et l'atteinte pluri valvulaire est associée à une augmentation de la morbi-mortalité (20,56). Le traitement chirurgical des poly valvulopathies étant associé à de moins bons résultats en comparaison des atteintes valvulaires isolées, de plus en plus de TAVI sont réalisés chez les patients présentant un RA serré associé à un RM (20,25,53).

b. Diagnostic

Le diagnostic et l'évaluation échographiques sont d'autant plus difficiles lorsque coexistent plusieurs valvulopathies, les méthodes de quantification ayant été validées seulement dans le cadre d'atteintes valvulaires isolées (20). En effet, les atteintes pluri valvulaires peuvent interagir et interférer hémodynamiquement avec les méthodes de mesure classiques (19,20). Par exemple, le RM serré peut induire une sténose aortique de type bas flux-bas gradient, et inversement (19,20,57). Ainsi, les méthodes d'évaluation du RM qui dépendent le moins des conditions de charge, comme la planimétrie, semblent les plus fiables (20). Néanmoins, cette technique de mesure peut être compromise lors de l'existence d'importantes calcifications (20). En cas de persistance d'une incertitude quant aux mesures des paramètres d'évaluation de ces valvulopathies, un cathétérisme cardiaque peut être envisagé (19). De plus, le scanner cardiaque permet une meilleure évaluation du degré de calcifications (58). Il a d'ailleurs déjà été démontré la possibilité de mesurer précisément et de manière reproductible la surface valvulaire mitrale par planimétrie en tomодensitométrie (59). En effet, d'après une étude de 2006 réalisée chez des patients dans le cadre d'un bilan pré-TAVI, il a été montré que le volume des calcifications mitrales mesuré par tomодensitométrie était significativement corrélé à la sévérité de la sténose mitrale (59). A noter, les calcifications de l'anneau postérieur étaient plus fréquentes mais moins à risque de réduction de la surface de l'orifice mitral, contrairement aux calcifications antérieures (59).

Ainsi, une approche multiparamétrique semble la plus appropriée dans ces conditions, afin d'apprécier au mieux la sévérité de la sténose mitrale (25).

2. Résultats du TAVI chez les patients atteints de rétrécissement mitral

Il a déjà été montré qu'après un RVA chirurgical, la mortalité précoce était plus importante chez les patients atteints de RM associé (54). Plusieurs études se sont intéressées à la morbi-mortalité des patients présentant un RM, au décours du TAVI.

a. Mortalité

Al-Khadra et al., dans une étude portant sur plus de 60 000 patients et s'intéressant aux résultats précoces du TAVI chez les patients atteints de RM, ont montré que le taux de mortalité intra hospitalière était plus important chez ces patients (5,1 % vs 3,5 %) (56). Néanmoins, ils ne détaillaient pas les caractéristiques de la sténose mitrale.

Dans un autre travail s'intéressant aux calcifications annulaires mitrales détectées au scanner, Abramowitz et al. ont montré qu'à 1 et 3 ans la mortalité toutes causes et d'origine cardiovasculaire des patients avec des calcifications mitrales sévères était supérieure aux autres (21,7 % vs 12,3 % à 1 an) (15). Puis, d'après Joseph et al., les patients atteints de RM sévère présentaient un taux de mortalité toutes causes plus élevé que les autres 1 an après le TAVI (24,5 % vs 21,3 %) (53). Dans cette étude, le RM était défini comme sévère si la surface mitrale était $< 1,5 \text{ cm}^2$ (53). Enfin, Asami et al. ont montré que le taux de mortalité d'origine cardiovasculaires était plus important à 30 jours (9,2 %) et 1 an (21,4 %), chez les patients avec une surface mitrale $< 1,5 \text{ cm}^2$ que chez les autres. Néanmoins, ce résultat était retrouvé principalement chez les patients atteints de sténose mitrale rhumatismale (30).

Ainsi, d'après une méta-analyse de 2019, regroupant notamment les études citées ci-dessus, la mortalité toutes causes à court (OR/HR=1,63) et moyen terme (OR/HR=1,80) après TAVI était plus importante chez les patients atteints de RM (54).

b. Morbidité cardiovasculaire

Dans leur étude s'intéressant aux calcifications annulaires mitrales détectées au scanner chez les patients pris en charge par TAVI, Abramowitz et al. ont mis en évidence que les calcifications sévères étaient associées à un taux d'implantation de stimulateur cardiaque plus élevé à 30 jours que les patients sans calcifications (25,5 % vs 12,0 %) (15).

D'après Joseph et al., les patients atteints de RM sévère (surface $< 1,5 \text{ cm}^2$) présentaient un taux de ré hospitalisations pour insuffisance cardiaque (18,0 % vs 14,1 %) et de réinterventions sur la valve mitrale (1,4 % vs 0,4 %) plus important 1 an après le TAVI, que chez ceux sans RM (53).

Puis, Al-Khadra et al. ont montré que le RM était associé à un taux plus élevé de complications intra hospitalières au décours du TAVI (MACE, hémorragie sévère, complications cardiaques et infarctus du myocarde) (56).

Asami et al., a mis en évidence que le taux d'AVC avec séquelles à 30 jours (6,4 %) et 1 an (9,1 %) était plus important chez les patients atteints de sténose mitrale significative (SVM $<$

1,5 cm²). Néanmoins, ce résultat était retrouvé principalement chez les patients atteints de RM rhumatismal (30).

Enfin, d'après une méta-analyse parue en 2019 et regroupant notamment les études citées ci-dessus, l'incidence des fuites aortiques para prothétiques au moins modérées au décours du TAVI (OR/HR=1,26) et la survenue d'infarctus du myocarde précocement après la procédure (OR/HR=1,43), étaient plus importantes chez les patients atteints de RM (54).

3. Prise en charge du rétrécissement mitral

En 2014, d'après l'American Heart Association/American College of Cardiology, il était recommandé de réaliser un RVM chirurgical en cas de sténose mitrale modérée ou sévère, chez les patients ayant déjà une autre indication de chirurgie cardiaque (21,53). Ainsi, le double remplacement valvulaire aortique et mitral est classiquement considéré comme le traitement de choix des rétrécissements aortiques et mitraux dégénératifs combinés, en l'absence de contre-indication, malgré de moins bons résultats en comparaison d'une chirurgie de RVA seul (11,19,20).

La chirurgie de remplacement valvulaire aortique et mitral est à haut risque dans cette population (19,34). Une approche moins invasive est donc de plus en plus considérée et retenue, avec la réalisation le plus souvent d'un TAVI seul, la commissurotomie mitrale percutanée n'étant pas envisageable sur ces formes anatomiques dégénératives du fait de l'absence de fusion commissurale et de l'existence de calcifications (11,20,21). L'association TAVI et commissurotomie a déjà été décrite, mais cette stratégie ne peut représenter une solution pour la population actuelle, dans laquelle les RM rhumatismaux sont de plus en plus rares, au profit des causes dégénératives (21).

La présence de calcifications annulaires mitrales sévères peut néanmoins servir d'ancrage aux dispositifs TAVI et a conduit au développement de TAVI mitraux (TMVR) (20). Cette technique a été expérimentée par l'utilisation de prothèses Edwards, par voie trans septale ou trans apicale, dans le cadre de dégénérescences de bioprothèse mitrale ou d'annuloplastie mitrale, ou de sténose mitrale dégénérative (MAC ou mitral annular calcification) (32,61). L'une des premières études s'intéressant à ce type de procédure est celle de Guerrero et al. parue en 2016, et portant sur 64 patients de 32 centres différents pris en charge par TMVR avec des bioprothèses Edwards, dans le cadre de calcifications annulaires mitrales sévères (33). Dans ce travail, les taux de complications étaient élevés, avec la nécessité d'implanter une seconde prothèse dans 17 % des cas et un taux de mortalité à 30 jours de presque 30 % (20,21,32,33). Bien que faisable, cette technique est donc associée à des effets secondaires significatifs, soulignant la nécessité d'une meilleure évaluation de l'indication du TMVR dans cette population (32,33). De plus, les données sur ce type de procédure sont pour l'instant limitées, avec l'absence notamment d'études comparatives.

E. Objectifs de l'étude

Chez les patients pris en charge par TAVI, la prévalence du RM a donc été évaluée à plus de 10 %, d'après les grandes séries d'études. Ce chiffre tend à augmenter du fait du vieillissement de la population. Il s'agit le plus souvent de sujets âgés qui présentent une sténose mitrale dégénérative, avec un anneau mitral calcifié, et chez qui la chirurgie de double remplacement valvulaire aortique et mitral est jugée à trop haut risque et la commissurotomie mitrale contre-indiquée. Le TMVR n'étant qu'à un stade expérimental, ces patients sont le plus souvent pris en charge par TAVI seul, sans geste associé sur la valve mitrale.

Parmi les patients pris en charge par TAVI, il a été montré un taux de morbi-mortalité cardiovasculaire à court et moyen termes plus élevé chez les patients atteints aussi de RM significatif.

Néanmoins, le bénéfice fonctionnel du TAVI chez les patients atteints de sténose mitrale a été très peu étudié.

L'objectif principal de notre travail est donc d'évaluer le bénéfice fonctionnel à 1 an du TAVI chez les patients atteints de RM associé.

Les objectifs secondaires sont de rechercher des facteurs prédictifs de mauvaise réponse au TAVI chez ces patients et d'évaluer l'impact du RM sur les résultats de cette procédure.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Population d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective, pronostique, monocentrique, se déroulant au CHU de Nantes, entre septembre 2012 et décembre 2018.

Après diagnostic du rétrécissement aortique sévère par échocardiographie transthoracique, un bilan pré opératoire exhaustif a été réalisé chez chaque patient. Celui-ci comprenait une coronarographie, un angioscanner cardiaque et aorto-iliaque (« scanner TAVI »), une évaluation médicale gériatrique pour chaque patient âgé de plus de 75 ans ou qui présentait une potentielle fragilité gériatrique, un échodoppler artériel des troncs supra-aortiques, des explorations fonctionnelles respiratoires, un bilan infectieux ORL et stomatologique, ainsi qu'une consultation d'anesthésie. Le scanner avait pour but d'étudier les voies d'abord vasculaires, la surface de l'anneau aortique, le score calcique aortique et les distances entre les ostia coronaires et l'anneau aortiques, notamment. Puis, chaque dossier était présenté et discuté collégialement en présence de cardiologues interventionnels et non interventionnels, de chirurgiens cardiaques, de radiologues spécialisés en imagerie cardiaque et d'anesthésistes (« Heart Team »). Un compte-rendu comportant notamment les détails de l'ensemble du bilan pré opératoire réalisé, la stratégie thérapeutique retenue et, le cas échéant, la voie d'abord de la procédure TAVI envisagée, était rédigé à l'issue de cette réunion.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients atteints de rétrécissement aortique sévère d'après les définitions échocardiographiques des dernières recommandations de l'ESC (gradient moyen trans valvulaire > 40 mmHg, surface aortique < 1 cm² ou $< 0,6$ cm²/m², vitesse maximale > 4 m/s) (11)
- Et atteints de rétrécissement mitral significatif d'après les définitions échocardiographiques des dernières recommandations de l'ESC (surface valvulaire fonctionnelle mesurée inférieure ou égale à 1,5 cm²) (11)
- Symptomatiques
- Traités par TAVI, après validation de cette stratégie de manière collégiale par une « Heart Team », en réunion dédiée aux procédures TAVI, au CHU de Nantes entre 2012 et 2018

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Rétrécissement aortique non sévère d'après les définitions échocardiographiques des dernières recommandations de l'ESC (11)
- Caractère asymptomatique du rétrécissement aortique
- Antécédent de remplacement valvulaire mitral, de commissurotomie mitrale percutanée ou de plastie valvulaire mitrale.

B. Procédure et technique

Les procédures étaient réalisées sous anesthésie générale jusqu'en septembre 2014, puis sous anesthésie générale ou locale avec sédation à partir de septembre 2014, en salle de cardiologie

interventionnelle, par deux opérateurs entraînés de l'équipe d'hémodynamique, dans le cas d'un abord fémoral. Deux principaux modèles de bioprothèses étaient utilisés :

- La prothèse Medtronic Corevalve®, de diamètres 23, 26, 29 et 31 mm, remplacée en décembre 2015 par la prothèse Medtronic EvolutR®, de diamètres 23, 26 et 29 mm, qui est un modèle re capturable.
- La prothèse Edwards Lifescience® XT-Novaflex, de diamètres 20, 23, 26 et 29 mm, remplacée par la prothèse Edwards Sapien 3®

Le choix du type et de la taille de la bioprothèse était décidé préalablement au cours de la réunion dédiée aux procédures TAVI, selon la taille de l'anneau aortique mesurée au scanner cardiaque, et l'existence ou non de troubles conductifs à l'ECG.

La voie d'abord la plus fréquemment employée était fémorale. D'autres voies, chirurgicales, pouvaient être utilisées pour l'implantation en cas d'impossibilité d'accès par voie artérielle fémorale rétrograde. C'était le cas lors de la mise en évidence à l'angioscanner aorto-iliaque de diamètres ilio-fémoraux de trop petite taille, de tortuosités ou de calcifications artérielles trop importantes. Ces autres voies d'abord étaient trans aortiques, trans carotidiennes, sous-clavières et trans apicales, et étaient pratiquées par un chirurgien cardiaque au bloc opératoire.

Une bi-antiagrégation plaquettaire par l'association Aspirine-Clopidogrel était introduite durant le premier mois après la procédure (après dose de charge chez les patients préalablement vierges de ces traitements), relayée ensuite par une mono-antiagrégation plaquettaire au long cours, excepté en cas d'angioplastie-stenting coronaire récente. Dans le cas des patients déjà sous traitement anticoagulant, celui-ci était maintenu au décours de la procédure, sans antiagrégation plaquettaire associée, excepté en cas d'angioplastie-stenting coronaire récente.

C. Recueil des données

L'ensemble des patients présentés lors de la réunion dédiée aux TAVI étaient répertoriés de manière informatisée dans un tableur Excel. De plus, un compte-rendu détaillé était édité pour chaque patient à l'issue de cette réunion. Nos sujets ont été recrutés à partir de ce document. A l'aide du dossier patient informatisé Millenium®, et des logiciels médicaux du CHU de Nantes Echo-Pac® et Cardioreport®, nous avons recueilli de façon rétrospective les données démographiques, cliniques, biologiques, échographiques, radiologiques, celles liées à la procédure TAVI et les données de suivi. La surface valvulaire mitrale était mesurée par planimétrie lorsqu'elle était réalisable ou par équation de continuité ou PHT dans le cas contraire. Le gradient moyen trans mitral était mesuré en doppler continu par l'équation de Bernoulli. Le suivi des patients était arrêté à 1 an, avec comme point de départ la date de la réalisation du TAVI. Ils étaient revus au cours d'une visite programmée à 1 an, dans le cadre du protocole France TAVI, avec réalisation d'une échocardiographie. Certaines données de suivi ont été récupérées par entretien téléphonique avec le patient ou leur famille, ou via les courriers des cardiologues traitants. L'ensemble de ces différents éléments a été répertorié dans un tableur Excel® avec un code d'anonymisation des données.

D. Critères de jugement

L'objectif principal était d'évaluer le bénéfice fonctionnel du TAVI à 1 an et les résultats de cette procédure chez les patients atteints de rétrécissement mitral significatif.

Le critère de jugement principal de notre étude était donc l'évaluation du bénéfice fonctionnel 1 an après le TAVI, défini par l'amélioration d'au moins un niveau de la dyspnée selon la classification NYHA. Les patients ont été considérés comme non répondeurs en cas de non amélioration ou d'aggravation de leur dyspnée selon cette classification.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La mortalité toute cause et d'origine cardiovasculaire à 30 jours et à 1 an, selon les critères VARC-2 (62)
- La ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an
- Le taux de fuites aortiques para prothétiques et leur grade à 30 jours et 1 an
- La durée moyenne de séjour
- Le taux de succès de la procédure selon les critères VARC-2 (62) (absence de décès durant la procédure, implantation d'une unique valve en position anatomique, absence de fuite aortique modérée ou sévère, absence de sténose aortique (gradient moyen < 20 mmHg et Vmax < 3 m/s))
- Les complications de la procédure selon les critères VARC-2 (62) (tamponnade ; troubles conductifs de haut grade nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque ; complications vasculaires majeures engageant le pronostic vital, entraînant une hémorragie majeure et nécessitant une chirurgie vasculaire ou un geste endovasculaire ; AVC ; insuffisance rénale aiguë ; hémorragies majeures menaçant le pronostic vital ou nécessitant la transfusion d'au moins deux culots globulaires rouges)
- L'évolution du gradient moyen trans mitral et des PAPs à 30 jours et 1 an
- Les facteurs prédictifs de l'absence d'amélioration du statut fonctionnel des patients à 1 an.

Nous avons aussi effectué des analyses secondaires, de sous-groupes, dans lesquelles nous avons comparé, sur les paramètres décrits ci-dessus :

- Les patients atteints de sténose mitrale significative et ceux atteints de sténose non significative (surface valvulaire mitrale 1,5-2 cm²)
- Parmi les patients avec une sténose significative, ceux avec une sténose modérée (surface valvulaire mitrale 1-1,5 cm²) et ceux avec une sténose sévère (surface < 1 cm²)
- Les patients atteints de rétrécissement mitral significatif et la population de France TAVI du CHU de Nantes sur la même période (2012-2018)

E. Analyses statistiques

Une analyse descriptive de tous les patients a été réalisée. Pour l'ensemble des données, les variables continues sont exprimées en moyenne \pm écart type, et comparées grâce au test T de Student. Les variables catégorielles sont exprimées en nombre (effectif) et en pourcentage, et comparées par le test de Chi² (effectifs supérieurs à 5) ou par le test exact de Fisher (effectifs inférieurs ou égal à 5).

Concernant le critère de jugement principal, un test de Friedman a été utilisé afin de tester la significativité ou non de l'amélioration du statut fonctionnel à 1 an. L'analyse de l'évolution du gradient moyen trans mitral et des pressions artérielles pulmonaires systoliques à 1 an a été effectuée par le test des rangs signés de Wilcoxon. Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier et les comparaisons effectuées par le test du log Rank, en univarié. Les facteurs prédictifs indépendants d'absence de bénéfice fonctionnel suite au TAVI ont été identifiés par une analyse univariée. Seules les variables pertinentes pouvant expliquer les résultats retrouvés ont été incluses dans les modèles multivariés. Une méthode de sélection de variables pas à pas, basée sur le critère BIC, a ensuite été utilisée pour ne retenir que les variables significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels Microsoft Excel®, Graphpad Prism® version 5 et R version 3.6.0, et le site BiostaTGV. Pour toutes les analyses, une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative. Les données manquantes n'ont pas été remplacées.

F. Aspect médico-légal

Tous les patients ont donné leur consentement écrit, après information orale et écrite, pour le recueil de leurs données médicales personnelles, dans le cadre du protocole France TAVI. Après information orale et écrite lors d'une consultation spécialisée précisant l'indication de la procédure, son déroulement, ses bénéfices et ses risques, un consentement écrit était recueilli auprès du patient, pour la réalisation du TAVI.

III. RESULTATS

A. Population d'étude

Sur les 1408 TAVI réalisés au CHU de Nantes entre 2012 et 2018, 157 (11,1 %) patients présentaient une sténose mitrale avec une surface $\leq 2 \text{ cm}^2$. Parmi eux, 70 (5,0 %) patients présentaient une sténose significative et ont été inclus dans notre étude. A noter, parmi ces sténoses significatives, 11 (16 %) étaient sévères (surface $\leq 1 \text{ cm}^2$).

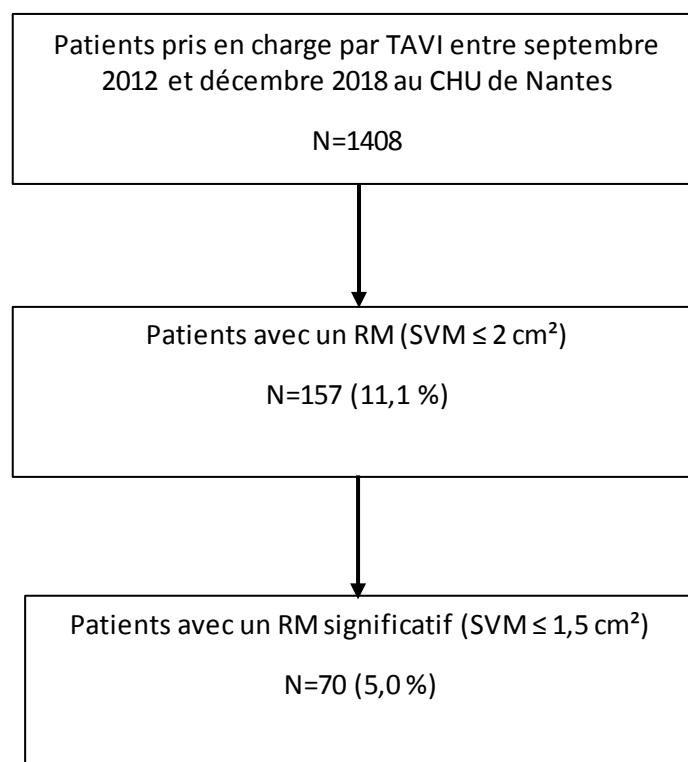


Figure 4 : diagramme de flux

1. Données démographiques, cliniques et biologiques

L'âge moyen était de $80,3 \pm 8,5$ ans, 30,0 % (n=21) des patients étaient des hommes. Concernant le niveau de sévérité des patients, l'Euroscore II moyen était de $5,2 \pm 5,5$ %. Sur le plan fonctionnel, 47 % (n=33) des patients souffraient de dyspnée de stade III ou IV selon la classification NYHA, et 32,9 % (n=23) avaient déjà présenté un épisode d'insuffisance cardiaque ou d'OAP avant le TAVI. Les données cliniques, démographiques et biologiques sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Données démographiques, cliniques et biologiques, sur l'ensemble de la population

Variables	Tous les patients (n=70)
Age moyen, ans	80,3±8,5
Sexe masculin, n (%)	21 (30,0)
IMC, kg/m ²	26,7±5,3
Euroscore 2, %	5,2±5,5
Statut NYHA, n (%)	
II	37 (52,9)
III	27 (38,6)
IV	6 (8,6)
Insuffisance cardiaque/OAP, n (%)	23 (32,9)
Angor CCSA ≥ 2, n (%)	6 (8,6)
Lipothymie/syncope, n (%)	7 (10,0)
Comorbidités, n (%)	
Antécédent de pontage	3 (4,3)
Antécédent de RVA	3 (4,3)
Antécédent d'angioplastie coronaire	5 (7,1)
FA	21 (30,0)
BPCO/Insuffisance respiratoire chronique	14 (20,0)
AIT/AVC	10 (14,3)
AOMI	13 (18,6)
Insuffisance rénale chronique (clairance < 60 ml/m ²)	38 (54,3)
Facteurs de risque cardiovasculaire, n (%)	
Diabète	23 (32,9)
HTA	52 (74,3)
Dyslipidémie	38 (54,3)
Traitements, n (%)	
Anticoagulants	21 (30,0)
Mono-antiagrégation plaquettaire	27 (38,9)
Bi-antiagrégation plaquettaire	4 (5,7)
Furosémide	43 (61,4)
Posologie du Furosémide	63,5±78,6
NTproBNP, ng/L	2494,9±4302,0

2. Données liées à la procédure TAVI

L'indication du TAVI était considérée comme urgente dans 8,6 % (n=6) des cas. La procédure a été réalisée par voie trans fémorale dans 81,4 % des cas (n=57). La bioprothèse Edwards était la plus souvent implantée, dans 74,3 % des cas (n=52). Une revascularisation coronaire pré-TAVI a été réalisée dans 14,3 % (n=10) des cas. Le taux de succès du TAVI selon les critères VARC-2 (62) était de 95,1 % (n=67) : un patient présentait une fuite au moins modérée après la procédure, un patient avait un gradient moyen trans aortique supérieur à 20 mmHg au décours immédiat du TAVI, et une intervention s'est compliquée d'une rupture du ballon, avec nécessité d'extraction chirurgicale. Au décours immédiat de l'intervention, le gradient moyen trans aortique était de 8,0±3,5 mmHg et il existait une fuite significative de grade ≥ 2 dans 1,4 % des cas (n=1). Les données liées à la procédure TAVI sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données liées à la procédure TAVI sur l'ensemble de la population

Variables	Tous les patients (n=70)
Indication urgente, n (%)	6 (8,6)
Voie d'abord, n (%)	
Trans fémorale	57 (81,4)
Trans apicale	6 (8,6)
Trans carotidienne	6 (8,6)
Trans aortique	1 (1,4)
Type de bioprothèse, n (%)	
Edwards	52 (74,3)
Corevalve	18 (25,7)
Succès de la procédure selon VARC 2, n (%)	67 (95,7)
Données échographiques en sortie de salle	
Gradient moyen trans aortique, mmHg	8,0±3,5
Fuite aortique ≥ 2/4, n (%)	1 (1,4)
Revascularisation coronaire pré-TAVI	10 (14,3)

3. Données échocardiographiques, scannographiques et coronarographiques

La FEVG moyenne pré-TAVI était de 59,8±11,2 %. La surface valvulaire aortique moyenne était de 0,6±0,2 cm² et le gradient moyen trans aortique de 55,7±23,3 mmHg. Le rétrécissement mitral était d'origine dégénérative dans 95,7 % (n=67) des cas. La sténose mitrale était modérée dans 84,3 % (n=59) des cas et sévère dans 15,7 % (n=11) des cas. La surface valvulaire mitrale moyenne était de 1,3±0,2 cm² et le gradient moyen trans mitral de 5,8±2,5 mmHg. Les PAPs moyennes étaient de 45,2±14,3 mmHg. Le score calcique aortique moyen au scanner pré-TAVI était de 3134,0±2236,0 UA. Les données échocardiographiques et scannographiques sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données échographiques et scannographiques sur l'ensemble de la population

Variables	Tous les patients (n=70)
Echographie pré-TAVI	
FEVG, %	59,8±11,2
Surface valvulaire aortique, cm ²	0,6±0,2
Gradient moyen trans aortique, mmHg	55,7±23,3
Insuffisance aortique 3-4/4, n (%)	2 (2,9)
Insuffisance mitrale 3-4/4, n (%)	8 (11,4)
Aspect de la valve mitrale	
Calcifiée, n (%)	67 (95,7)
Rhumatismale, n (%)	2 (2,9)
Radicale, n (%)	1 (1,4)
Surface valvulaire mitrale, cm ²	1,3±0,2
Gradient moyen trans mitral, mmHg	5,8±2,5
PAPs, mmHg	45,2±14,3
PAPs ≥ 45 mmHg, n (%)	26 (37,1)
Score calcique, UA	3134,0±2236,0

B. Critère de jugement principal : bénéfice fonctionnel du TAVI à 1 an

La durée moyenne de suivi des patients était de 397,4±45,1 jours. Avant le TAVI, 52,9 % (n=37) des patients présentaient une dyspnée de stade NYHA II, 38,6 % (n=27) une dyspnée de stade NYHA III et 8,6 % (n=6) une dyspnée de stade NYHA IV. Nous disposons du statut fonctionnel des patients 1 an après le TAVI chez 57 (81,4 %) d'entre eux. Sur l'ensemble de ces 70 patients, 55,7 % (n=39) ont présenté une amélioration de leur statut fonctionnel à 1 an du TAVI et 25,7 % (n=18) n'avaient pas ressenti de bénéfice fonctionnel. Pour 5 (7,1 %) patients, nous ne disposons pas du statut NYHA à 1 an et 8 (11,4 %) patients étaient décédés avant 1 an. Un an après le TAVI, 35,7 % (n=25) des patients présentaient une dyspnée de stade NYHA I, 40,0 % (n=28) une dyspnée de stade NYHA II, 4,3 % (n=3) une dyspnée de stade NYHA III et 1,4 % (n=1) une dyspnée de stade NYHA IV. Ainsi, à 1 an, 75,7 % (n=53) des patients étaient asymptomatiques ou peu symptomatiques avec une dyspnée de stade I à II.

Nous avons tout d'abord exclu les patients dont nous ne disposons pas du stade NYHA à 1 an et dans cette situation, 68,4 % (n=39) des patients avaient présenté une amélioration d'au moins un niveau de leur dyspnée selon le statut NYHA et 31,6 % (n=18) n'avaient pas ressenti d'amélioration. Selon le test de Friedman, il existait une amélioration significative du statut fonctionnel des patients ($p < 0,001$). Ce résultat est illustré par la figure 5. Puis, nous avons renouvelé ce test en considérant que les patients dont nous ne disposons pas du statut fonctionnel à 1 an du TAVI n'avaient pas présenté d'amélioration de leur dyspnée. Dans ce cas de figure, là-encore, une majorité des patients, avec 55,7 % d'entre eux, avaient ressenti un bénéfice fonctionnel.

Nous n'avons pas étudié le bénéfice fonctionnel à 30 jours compte-tenu d'un nombre trop important de données manquantes.

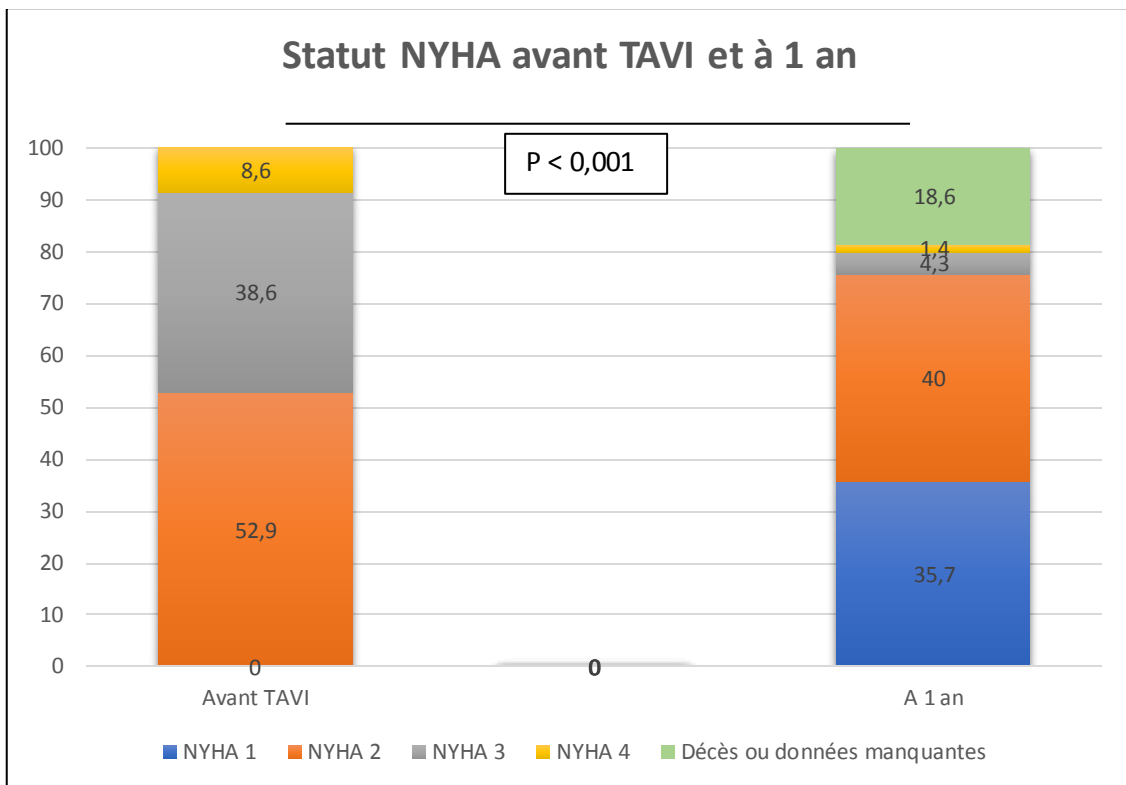


Figure 5 : Evolution de la dyspnée selon le stade NYHA avant et 1 an après le TAVI, chez les patients atteints de RM significatif

C. Critères de jugements secondaires

1. Complications, suivi, mortalité et morbidité cardiovasculaires

Aucun patient n'est décédé durant l'hospitalisation au décours du TAVI. Dans les suites de la procédure, pendant l'hospitalisation, 15,7 % (n=11) des patients ont été implantés d'un stimulateur cardiaque pour troubles conductifs de haut grade, 4,3 % (n=3) ont présenté un AVC, 4,3 % (n=3) une hémorragie majeure, 2,9 % (n=2) une complication vasculaire majeure, 1,4 % (n=1) une tamponnade, 4,3 % (n=3) une insuffisance rénale aiguë. Aucun patient n'a présenté de syndrome coronarien aigu. La durée moyenne d'hospitalisation était de 10,4±5,7 jours. A la sortie, le taux de fuite para prothétique au moins modérée était de 7,1 % (n=5).

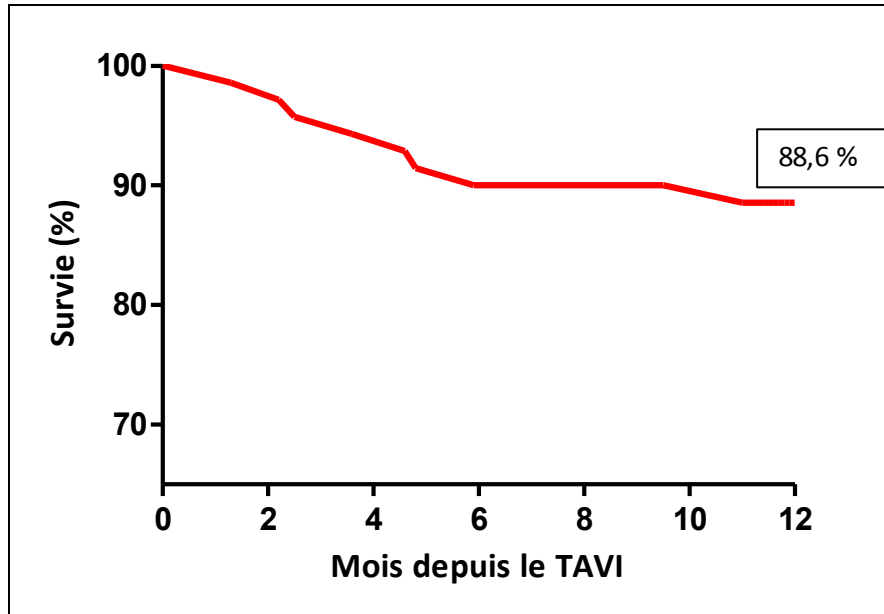
A 30 jours, aucun patient n'était décédé. Le taux de fuite aortique para prothétique au moins modérée était resté stable à 7,1 % (n=5).

A 1 an, 11,4 % (n=8) des patients étaient décédés, après une durée moyenne de 136,6±93,0 jours. D'après les critères VARC-2 (62), 87,5 % (n=7) étaient décédés de cause cardiovasculaire (dont 5 de cause inconnue classée en cause cardiovasculaire d'après les critères VARC-2 (62)) et 12,5 % (n=1) de cirrhose hépatique. Un seul patient (1,4 %) était perdu de vue. 14,3 % (n=10) des patients ont été ré hospitalisés pour de l'insuffisance cardiaque durant l'année suivant le TAVI, après une durée moyenne de 157,8±142,4 jours. Le gradient moyen trans aortique était de 11,9±7,3 mmHg. Le taux de fuite para prothétique au moins modérée était de 15,7 % (n=11). Les données concernant les complications, le suivi, la mortalité et la

morbi-mortalité cardiovasculaire sont présentées dans le tableau 4. La courbe de survie de la population totale est représentée par la figure 6.

Tableau 4 : Données liées aux complications post-TAVI et au suivi dans l'ensemble de la population, et selon l'amélioration ou non du statut NYHA

Variables	Tous les patients (n=70)
Complications selon VARC-2, n (%)	
Implantation de stimulateur cardiaque	11 (15,7)
AVC	3 (4,3)
Hémorragie majeure	3 (4,3)
Complication vasculaire majeure	2 (2,9)
Tamponnade	1 (1,4)
Insuffisance rénale aiguë	3 (4,3)
Décès intra-hospitaliers, n (%)	0
Fuite para prothétique $\geq 2/4$ à la sortie, n (%)	5 (7,1)
Durée moyenne d'hospitalisation, jours	10,4 \pm 5,7
A 30 jours	
Décès toute cause, n (%)	0
Fuite para prothétique $\geq 2/4$, n (%)	5 (7,1)
A 1 an	
Décès toute cause, n (%)	8 (11,4)
Décès d'origine cardiovasculaire, n (%)	7 (87,5)
Durée moyenne avant décès, jours	136,6 \pm 93,0
Ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque, n (%)	10 (14,3)
Durée moyenne avant ré hospitalisation, jours	157,8 \pm 142,4
Gradient moyen trans aortique, mmHg	11,9 \pm 7,3
Fuite para prothétique $\geq 2/4$, n (%)	11 (15,7)



Nombre de sujets à risques	70	70	67	64	64	63	62
Mois	0	2	4	6	8	10	12

Figure 6 : Courbe de survie de la population totale

2. Evolution du gradient moyen trans mitral et des PAPs

Avant le TAVI, le gradient moyen trans mitral moyen était $5,8 \pm 2,5$ mmHg et les PAPs moyennes de $45,2 \pm 14,3$ mmHg. Au cours du suivi, nous avons pu constater une augmentation du gradient moyen trans mitral, avec des valeurs de $5,8 \pm 2,2$ mmHg, $6,9 \pm 3,4$ mmHg et $6,7 \pm 2,3$ mmHg, à 3 jours, 1 mois et 1 an, respectivement. Nous ne détaillerons pas les valeurs de surface fonctionnelle mitrale compte-tenu de nombreuses données manquantes. D'après le test statistique des rangs signés de Wilcoxon, il existait une tendance à une augmentation significative du gradient moyen trans mitral à 1 an par rapport au gradient pré-TAVI ($p=0,058$).

Concernant les PAPs, elles restaient globalement stables au cours du temps sans augmentation significative à $42,2 \pm 13,9$ mmHg, $44,4 \pm 14,1$ mmHg et $45,1 \pm 15,6$ mmHg à 3 jours, 1 mois et 1 an, respectivement ($p=0,52$ pour PAPs avant TAVI vs à 1 an). Ces données sont présentées sur les figures 7 et 8.

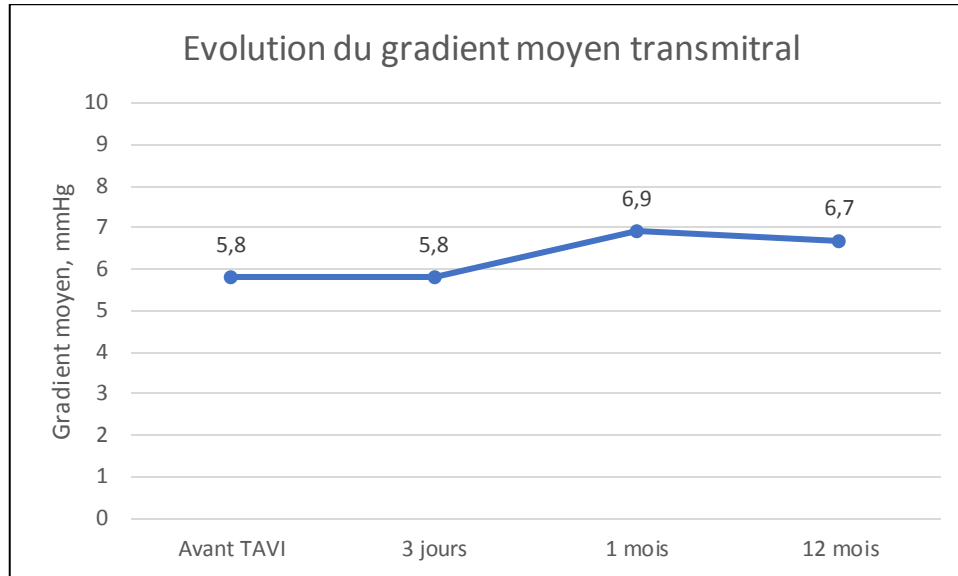


Figure 7 : Evolution du gradient moyen trans mitral avant et après le TAVI (gradient moyen avant TAVI vs à 1 an : $p=0,058$)

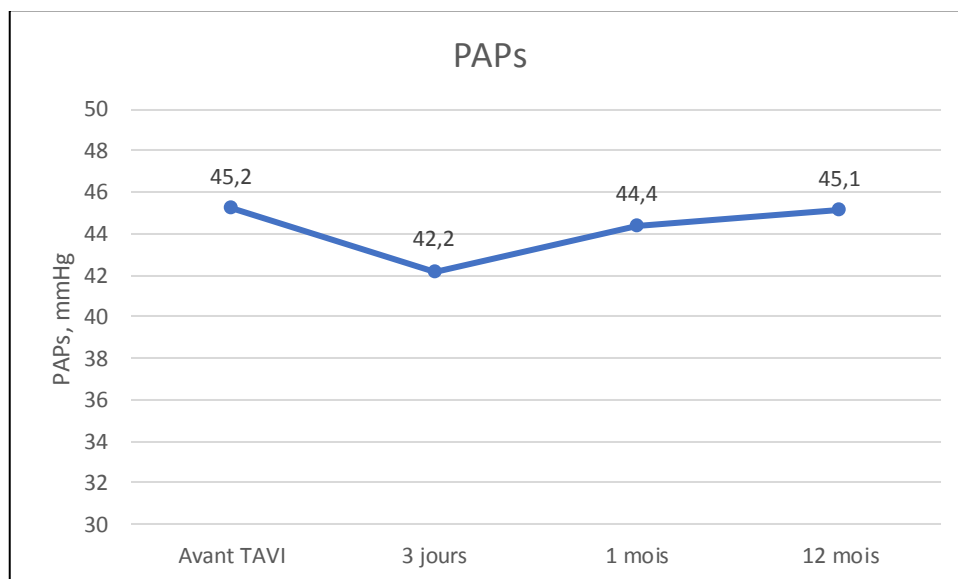


Figure 8 : Evolution des PAPs avant et après le TAVI (PAPs avant TAVI vs à 1 an : $p=0,52$)

3. Facteurs prédictifs et facteurs associés à l'absence d'amélioration fonctionnelle

Au sein de notre cohorte de patients pris en charge par TAVI, après exclusion des 13 patients pour lesquels nous ne disposions pas du statut NYHA à 1 an (décès préalable ou donnée manquante), on rappelle que 68,4 % ($n=39$) des patients ont ressenti un bénéfice fonctionnel 1 an après le TAVI, alors que 31,6 % ($n=18$) n'ont pas présenté d'amélioration de leur dyspnée, voire ont développé une aggravation de celle-ci.

En analyse univariée, les patients n'ayant pas ressenti de bénéfice fonctionnel 1 an après le TAVI étaient significativement moins symptomatiques avant la procédure (OR=0,07, IC 95 % [0,007-0,4] ; p=0,002). De plus, la prévalence de l'HTA était significativement plus importante dans le groupe n'ayant pas ressenti de bénéfice fonctionnel (OR=7,7, IC 95 % [1,6-37,0] ; p=0,005). Nous avons aussi constaté une tendance à une prévalence plus fréquente de la BPCO ou de l'insuffisance respiratoire chronique chez les patients non améliorés par le TAVI (OR=3,4, IC 95 % [0,9-13,2] ; p=0,08). Le taux de succès selon VARC-2 était significativement moins important chez les patients n'ayant pas ressenti d'amélioration de leur dyspnée (OR=0,06, IC 95 % [0,003-1,2] ; p=0,03). On rappelle qu'un patient présentait une fuite para prothétique au moins modérée après la procédure, un patient avait un gradient moyen trans aortique supérieur à 20 mmHg au décours immédiat du TAVI et une intervention s'est compliquée d'une rupture du ballon, avec nécessité d'extraction chirurgicale.

Les autres données démographiques, cliniques, biologiques, échographiques, scannographiques et celles liées à la procédure étaient comparables entre les deux groupes et sont présentées dans le tableau 5. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes sur la sévérité du RM (p=0,16 pour la surface valvulaire mitrale et p=0,57 pour le gradient moyen trans mitral). Le taux de complication selon VARC-2 était aussi similaire entre les 2 groupes.

A 30 jours, le taux de fuites para prothétiques au moins modérées était significativement plus important dans le groupe n'ayant pas perçu de bénéfice fonctionnel (OR=10,9, IC 95 % [1,1-105,7] ; p = 0,03). A 1 an, on ne retrouvait plus qu'une tendance à l'existence d'un taux de fuites para prothétiques au moins modérées plus important dans le groupe non amélioré par le TAVI (p=0,08).

Enfin, à 1 an, le taux d'HTAP (PAPs \geq 50 mmHg) était significativement plus élevé dans le groupe n'ayant pas ressenti de bénéfice suite au TAVI (OR=4,3, IC 95 % [1,1-16,4] ; p=0,04).

Compte-tenu d'un nombre de patients limité et du faible nombre de facteurs prédictifs significatifs en analyse univariée, nous n'avons pas effectué d'analyse multivariée.

Tableau 5 : Facteurs prédictifs et autres facteurs associés à l'absence d'amélioration fonctionnelle à 1 an du TAVI (analyse univariée)

Variables	OR, IC 95 %	p
Age		0,32
Sexe	2,0 [0,6-6,5]	0,24
Statut NYHA III-IV pré-TAVI	0,07 [0,007-0,4]	0,0002
Antécédent d'OAP	0,9 [0,2-3,4]	1,0
Euroscore II		0,22
Antécédent de RVA	2,2 [0,13-37,9]	0,54
Cardiopathie ischémique	2,4 [0,4-13,3]	0,37
AOMI	0,4 [0,08-2,2]	0,47
BPCO/Insuffisance respiratoire chronique	3,4 [0,9-13,2]	0,08
AIT/AVC	0,9 [0,1-4,9]	1,0
Diabète	0,6 [0,2-2,1]	0,56
HTA	7,7 [1,6-37,0]	0,005
Dyslipidémie	2,7 [0,7-11,6]	0,15
Antécédent de FA	1,9 [0,6-6,8]	0,30
Insuffisance rénale chronique (DFG < 60 ml/m ²)	0,5 [0,2-1,7]	0,29
NTproBNP	0,4 [0,04-3,7]	0,28
FEVG < 50 %		0,60
Gradient moyen trans aortique	2,2 [0,1-37,9]	0,54
IA 3-4/4 pré-TAVI	1,1 [0,2-6,6]	1,0
IM 3-4/4		0,16
Surface valvulaire mitrale	0,9 [0,1-4,9]	1,0
SVM < 1 cm ²		0,57
Gradient moyen trans mitral	0,6 [0,2-2,1]	0,53
PAPs > 45 mmHg	1,1 [0,3-3,7]	0,85
Oreillette gauche > 60 ml/m ²		0,92
Score calcique valve aortique	1,3 [0,3-8,6]	1,0
Voie d'abord fémorale	0,7 [0,1-3,8]	1,0
Revascularisation coronaire préalable	1,5 [0,4-5,4]	0,74
Type de bioprothèse	0,06 [0,003-1,2]	0,03
Taux de succès selon VARC-2		0,11
Gradient moyen trans aortique post TAVI	6,8 [0,3-174,7]	0,32
Fuite para prothétique ≥ 2/4 post TAVI		
Complications selon VARC-2	0,7 [0,1-3,8]	1,0
Implantation stimulateur cardiaque post TAVI	0,7 [0,03-17,9]	1,0
AVC post TAVI	0,4 [0,002-8,9]	1,0
Hémorragie majeure	0,4 [0,002-8,9]	1,0
Hémorragie majeure	0,7 [0,03-17,9]	1,0
Complication vasculaire majeure	10,9 [1,1-105,7]	0,03
Tamponnade		0,17
Fuite para prothétique ≥ 2/4 à 30 jours	3,4 [0,9-13,2]	0,08
Gradient moyen trans mitral à 1 an	4,3 [1,1-16,4]	0,04
Fuite para prothétique ≥ 2/4		
PAPs à 1 an > 50 mmHg		

D. Analyses secondaires

1. Rétrécissement mitral significatif vs non significatif

Sur l'ensemble des patients pris en charge par TAVI entre 2012 et 2018 au CHU de Nantes, 157 présentaient un certain degré de sténose mitrale avec une surface $< 2 \text{ cm}^2$. Parmi ces 157 patients, 45 % (n=70) des patients avaient un RM significatif (surface $< 1,5 \text{ cm}^2$) et 55,0 % (n=87) un RM non significatif (surface $1,5\text{-}2 \text{ cm}^2$). Parmi les patients avec un RM non significatif, 65,5 % (n=57) ont présenté une amélioration de leur statut fonctionnel à 1 an du TAVI, 18,4 % (n=16) n'ont pas ressenti de bénéfice fonctionnel, et nous ne disposons pas du stade NYHA à 1 an chez 16,1 % (n=14 ; 8 patients décédés avant 1 an et 6 données manquantes) des patients. Les données sur le statut NYHA et son évolution à 1 an concernant les patients avec un rétrécissement mitral significatif ont déjà été détaillées dans le paragraphe III) B). Ainsi, il n'existait pas de différence significative sur l'amélioration ou non du statut NYHA quelle que soit la sévérité du rétrécissement mitral (p=0,43). Après exclusion des 14 patients pour lesquels nous n'avons pas le stade NYHA à 1 an, 78,1 % (n=57) avaient ressenti une amélioration de leur dyspnée à 1 an et 21,9 % (n=16) n'avaient pas ressenti d'amélioration. Là aussi, il n'existait pas de différence significative sur l'amélioration ou non du statut NYHA quelle que soit la sévérité du rétrécissement mitral (p=0,21). Il n'existait pas non plus de différence significative sur le stade NYHA à 1 an entre les deux groupes (p=0,53) (annexe 3).

On retrouvait une tendance à l'existence d'un antécédent de radiothérapie thoracique plus fréquente chez les patients atteints de RM significatif (27,1 % vs 13,8 % ; p=0,06). De plus, la surface valvulaire aortique pré-TAVI était significativement plus basse chez les patients atteints de RM significatif ($0,6 \pm 0,2$ vs $0,7 \pm 0,2 \text{ cm}^2$; p=0,01). En revanche, les gradients moyens trans aortiques pré-TAVI étaient comparables entre les 2 groupes (p=0,21), ainsi que le score calcique de la valve aortique au scanner (p=0,41). On constatait une tendance à l'existence de fuites aortiques para prothétiques au moins modérées plus fréquentes à 1 an chez les patients avec une sténose mitrale significative (15,7 vs 5,7 % ; p=0,06). Enfin, ces patients étaient plus souvent réhospitalisés pour insuffisance cardiaque à 1 an (12,9 vs 2,3 % ; p=0,009). Le taux de succès selon VARC-2 (62) et les complications selon VARC-2 (62) étaient comparables entre les deux groupes. Le reste des données cliniques, biologiques, échographiques, scannographiques, ainsi que les données liées à la procédure étaient comparables entre les deux groupes. Ces données sont représentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : RM significatif vs non significatif

Variables	RM significatif (n=70)	RM non significatif (n=87)	P
Age moyen, ans	80,3±8,5	82,1±7,3	0,17
Sexe masculin, n (%)	21 (30,0)	31 (35,6)	0,46
Statut NYHYA, n (%)			0,84
II	37 (52,9)	47 (54,0)	
III	27 (38,6)	32 (36,8)	
IV	6 (8,6)	8 (9,2)	
Euroscore II, %	5,2±5,5	5,3±4,1	0,91
Radiothérapie thoracique, n (%)	19 (27,1)	12 (13,8)	0,06
Voie d'abord, n (%)			0,83
Trans fémorale	57 (81,4)	72 (82,8)	
Chirurgicale	13 (18,6)	15 (17,2)	
FEVG pré-TAVI, %	59,8±11,2	59,5±10,1	0,89
SVA, cm ²	0,6±0,2	0,7±0,2	0,01
Gradient moyen trans aortique, mmHg	55,7±23	51,9±15	0,21
IA 3-4/4, n (%)	2 (2,9)	4 (4,6)	0,69
IM 3-4/4, n (%)	8 (11,4)	4 (5,7)	0,32
Score calcique, UA	3134,0±2236,	2839,9±1850,	0,41
Revascularisation coronaire, n (%)	0	5	0,49
Succès selon VARC-2, n (%)	10 (14,3)	16 (18,4)	0,32
Complications selon VARC-2, n (%)	67 (95,7)	86 (98,9)	
Pose de stimulateur cardiaque			0,89
AVC	11 (15,7)	13 (14,9)	1,0
Complication d'abord vasculaire	3 (4,3)	4 (4,6)	1,0
Hémorragie	2 (2,9)	3 (3,4)	0,73
Insuffisance rénale	3 (4,3)	6 (6,9)	0,35
Tamponnade	3 (4,3)	8 (9,2)	1,0
Gradient moyen post TAVI, mmHg	1 (1,4)	2 (2,3)	0,34
Fuite para prothétique ≥ 2/4 post TAVI, n (%)	8,0±3,5	7,4±2,9	1,0
n (%)	1 (1,4)	2 (2,3)	
Décès à 1 an, n (%)			0,65
Ré hospitalisation pour IC à 1 an, n (%)	8 (11,4)	8 (9,2)	0,009
Statut NYHA à 1 an, n (%)	9 (12,9)	2 (2,3)	0,53
I			
II	25 (35,7)	36 (41,4)	
III	28 (40,0)	31 (35,6)	
IV	2 (4,3)	6 (6,9)	
Données manquantes ou décès	1 (1,4)	0	
Amélioration du statut fonctionnel à 1 an	13 (18,6)	14 (16,1)	0,43
Oui, n (%)			
Non, n (%)	39 (55,7)	57 (65,5)	
Données manquantes, n (%)	18 (25,7)	16 (18,4)	
Gradient moyen trans-TAVI à 1 an, mmHg	13 (18,6)	14 (16,1)	0,99
n (%)	11,9±7,3	11,9±4,7	
IA ≥ 2/4 à 1 an			0,06
n (%)	11 (15,7)	5 (5,7)	

Après réalisation d'une analyse de survie univariée, selon la méthode de Kaplan-Meier et le test du log rank, les patients atteints de RM significatif demeuraient plus à risque de ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an (HR=5,0, IC 95 % [1,5-16,4] ; p=0,009). Ce résultat est représenté par la figure 9.

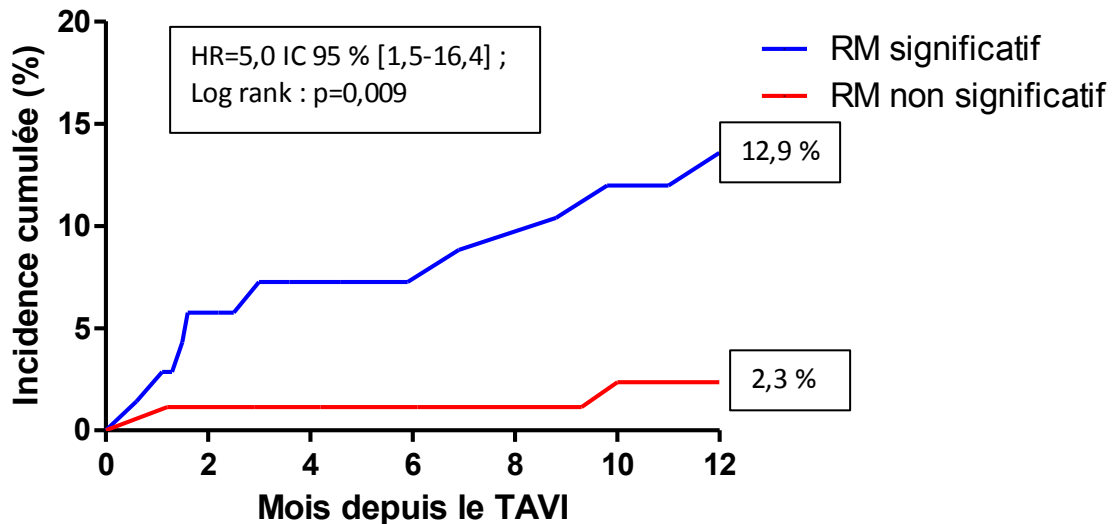


Figure 9 : Ré hospitalisation pour IC selon la sévérité du RM

En analyse multivariée, après ajustement sur plusieurs variables confondantes*, le taux de ré hospitalisations à 1 an pour insuffisance cardiaque restait significativement plus important chez les patients atteints de RM significatif (OR=7,7, IC 95 % [1,6-36,3] ; p=0,01). Cette donnée est représentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Analyse multivariée selon le caractère significatif ou non du RM

Variable	Odds ratio ajusté* (IC 95 %)	p
Ré hospitalisation pour IC à 1 an	7,7 [1,6-36,3]	0,01

*Ajustement sur l'âge, l'antécédent de radiothérapie thoracique, la surface valvulaire pré-TAVI, le taux de fuites mitrales moyennes à sévères et le taux de fuites para prothétiques au moins modérées

Concernant la mortalité à 1 an, d'après une analyse de survie univariée, selon la méthode de Kaplan Meier et le test du log rank, il n'existait pas différence sur la survie entre les deux groupes, quelle que soit la sévérité du RM (HR=1,4 IC 95 % [0,5-4,0] ; p=0,48). Ce résultat est représenté sur la figure 10.

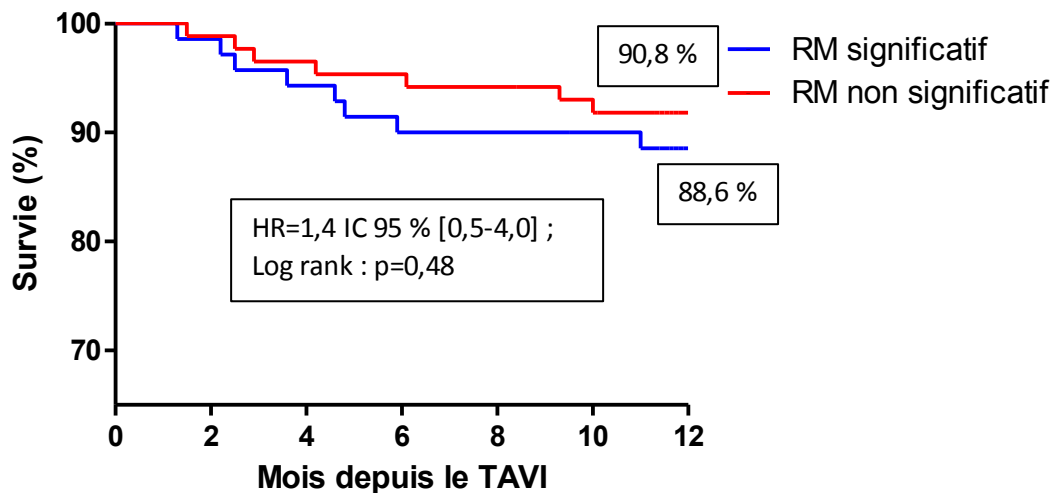


Figure 10 : Mortalité à 1 an selon la sévérité du RM

2. Rétrécissement mitral modéré vs sévère

Parmi les patients atteints de sténose mitrale significative, 15,7 % (n=11) étaient sévères (SVM < 1 cm²) et 84,3 % (n=59) étaient modérées (SVM 1-1,5 cm²). Parmi les patients avec un RM sévère, 63,6 % (n=7) ont présenté une amélioration de leur statut fonctionnel à 1 an du TAVI, 18,2 % (n=2) n'ont pas ressenti de bénéfice fonctionnel et nous ne disposions pas du stade NYHA à 1 an chez 18,2 % (n=2) des patients. Parmi les patients atteints de sténose modérée, 54,2 % (n=32) ont présenté une amélioration de leur statut fonctionnel à 1 an du TAVI, 27,1 % (n=16) n'ont pas ressenti de bénéfice fonctionnel et nous ne disposions pas du stade NYHA à 1 an chez 18,6 % (n=11) des patients. Ainsi, il n'existait pas de différence significative sur l'amélioration ou non du stade NYHA quelle que soit la sévérité du RM (p=0,80). Après exclusion des patients pour lesquels nous n'avions pas le stade NYHA à 1 an, il n'existait pas de différence significative sur l'amélioration ou non du statut fonctionnel quelle que soit la sévérité du RM (p=0,70).

A l'instar de la comparaison entre les patients atteints de sténose mitrale significative et non significative, on retrouvait de nouveau une tendance à l'existence d'un antécédent de radiothérapie thoracique plus fréquent chez les patients avec RM sévère (54,5 % vs 22,0 % ; n=0,06). De même, la SVA pré-TAVI tendait à être plus basse chez les patients atteints de RM sévère (0,6±0,2 vs 0,7±0,2 cm² ; p=0,05). Le taux de succès selon VARC-2 (62) et les complications selon VARC-2 (62) étaient comparables entre les deux groupes. Le reste des données cliniques, biologiques, échographiques, scannographiques, ainsi que les données liées à la procédure étaient comparables entre les deux populations. Ces données sont représentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : RM modéré vs sévère

Variables	RM sévère (n=11)	RM modéré (n=59)	P
Age moyen, ans	81,2±12,5	80,2±7,7	0,72
Sexe masculin, n (%)	1 (9,1)	20 (33,9)	0,15
Statut NYHYA, n (%)			0,99
II	6 (54,5)	31 (52,5)	
III	4 (36,4)	23 (39,0)	
IV	1 (9,1)	5 (8,5)	
Euroscore II, %	6,2±5,5	5,1±5,6	0,57
Radiothérapie thoracique, n (%)	6 (54,5)	13 (22,0)	0,06
FEVG pré-TAVI, %	59,8±11,2	59,8±11,3	0,99
SVA, cm ²	0,6±0,2	0,7±0,2	0,05
Gradient moyen trans-aortique, mmHg	56,5±18,8	55,6±24,2	0,91
Score calcique, UA	3152,8±1138,4	3129,9±2416,	0,98
Succès selon VARC-2	11 (100,0)	7	1,0
Complications selon VARC-2, n (%)		56 (94,9)	
Pose de stimulateur cardiaque	3 (27,2)		0,39
AVC	2 (18,2)	9 (15,3)	0,06
Complication d'abord vasculaire	0	1 (1,7)	1,0
Hémorragie	1 (9,1)	2 (3,4)	0,41
Insuffisance rénale aiguë	1 (9,1)	2 (3,4)	0,41
Tamponnade	0	2 (3,1)	1,0
Gradient moyen trans aortique post TAVI, mmHg	7,7±2,5	1 (1,7) 8,0±3,6	0,87
Fuite para prothétique ≥ 2/4 post TAVI, n (%)	0	1 (1,7)	1,0
Décès à 1 an, n (%)	1 (9,1)		0,75
Ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an, n (%)	3 (27,2)	7 (11,9) 7 (11,9)	0,19
Amélioration du statut fonctionnel à 1 an, n (%)			0,80
Oui	7 (63,6)		
Non	2 (18,2)	32 (54,2)	
Données manquantes	2 (18,2)	16 (27,1) 11 (18,6)	
Gradient moyen trans-TAVI à 1 an, mmHg	9,7±3,8		0,36
IA ≥ 2/4 à 1 an	2 (18,2)	12,3±7,7 9 (15,3)	1,0

Concernant la mortalité à 1 an, d'après une analyse de survie univariée, selon la méthode de Kaplan Meier et le test du log rank, il n'existait pas différence significative sur la survie entre les 2 groupes, quelle que soit la sévérité du RM (HR=0,8, IC 95 % [0,1-5,4] ; p=0,82). Ce résultat est représenté sur la figure 11.

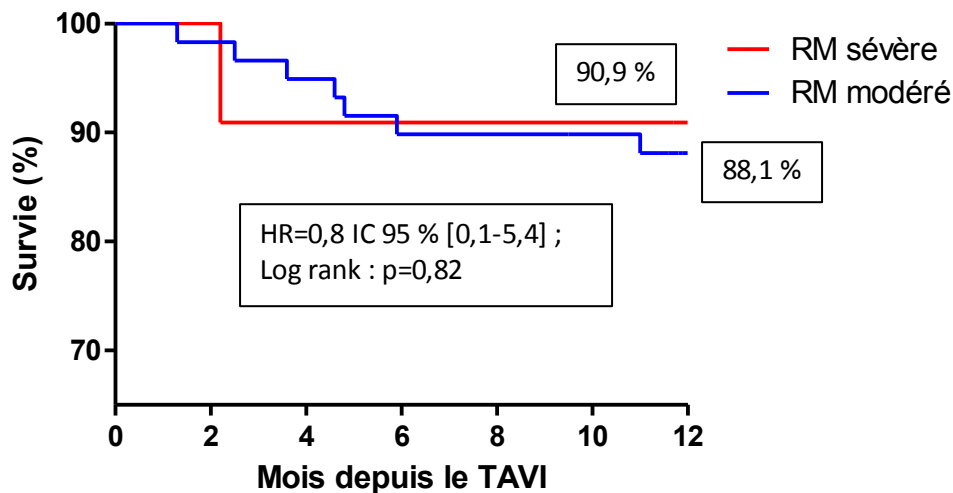


Figure 11 : Mortalité à 1 an selon la sévérité du RM

3. Données de la population de France TAVI

Au total, 1408 TAVI ont été réalisés au CHU de Nantes entre 2012 et 2018. Sur cette période, le taux de mortalité était de 1,7 % à 30 jours et de 8,2 % à 1 an. Après réalisation d'une analyse de survie univariée, selon la méthode de Kaplan Meier et le test du log rank, il n'existait pas de différence significative sur la survie entre les 2 groupes (HR=1,6, IC 95 % [0,7-7,7] ; p=0,30). Ce résultat est représenté sur la figure 12.

Le taux de succès selon VARC-2 était de 96,5 %. Concernant les complications selon VARC-2 durant la phase intra hospitalière, le taux de troubles conductifs de haut grade nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque étaient de 11,6 %, d'AVC de 1,2 %, de complications vasculaires majeures de 2,2 %, d'hémorragies majeures de 3,0 %, de tamponnade de 1,5 % et d'insuffisance rénale aiguë de 2,6 %. La durée moyenne de séjour était de 9,7 jours. Le taux de fuites para prothétiques au moins modérées était de 5,0 % à la sortie. Enfin, le taux de ré hospitalisations pour insuffisance cardiaque était de 5,1 % à 1 an. Nous ne disposons pas de données du statut fonctionnel à 1 an des patients du registre France TAVI. Compte-tenu de la complexité de la base de données de France TAVI et de l'impossibilité d'en extraire les patients atteints de RM, nous n'avons pas effectué d'analyse statistique comparant la population de France TAVI et ceux atteints de sténose mitrale significative. Ces données sont représentées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Données France TAVI à Nantes entre 2012 et 2018

Variables	Groupe France TAVI Nantes (n=1408)	Groupe RM significatif (n=70)
Mortalité à 30 jours, %	1,7	0
Mortalité à 1 an, %	7,6	11,4
Succès selon VARC-2, %	96,5	95,7
Complications selon VARC-2, %		
Pose de stimulateur cardiaque	11,6	15,7
AVC	1,2	4,3
Complication d'abord vasculaire	2,2	2,9
Hémorragie	3,0	4,3
Insuffisance rénale aiguë	1,5	4,3
Tamponnade	2,6	1,4
Durée moyenne de séjour, jours	9,7	10,4
Fuites para prothétiques $\geq 2/4$ à la sortie, %	5,0	7,1
Ré hospitalisation pour IC à 1 an, %	5,1	12,9

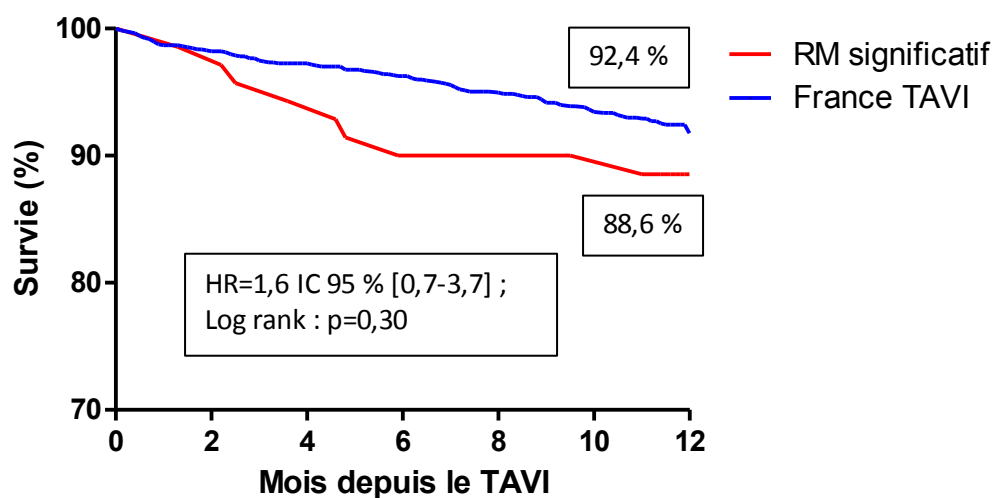


Figure 12 : Comparaison du groupe France TAVI et des patients atteints de RM serré sur la mortalité à 1 an

IV. DISCUSSION

A. Critère de jugement principal : bénéfice fonctionnel du TAVI à 1 an

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant au bénéfice fonctionnel du TAVI à 1 an chez les patients atteints de sténose mitrale significative définie par la surface fonctionnelle en échocardiographie. Dans notre travail, nous avons pu mettre en évidence l'existence d'une amélioration significative du stade NYHA de la dyspnée 1 an après le TAVI, chez les patients atteints de RM significatif. Le RA semble donc au premier plan dans l'altération du statut fonctionnel des patients. La levée de l'obstacle aortique paraît ainsi participer en premier lieu à l'amélioration de la dyspnée. Par ailleurs, en comparant les patients atteints de RM significatifs et non significatifs, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre ces deux groupes sur l'amélioration ou non du statut fonctionnel à 1 an du TAVI. Le même résultat a été retrouvé en comparant les patients atteints de sténose très serrée et ceux atteints de sténose serrée. En revanche, nous n'avons pas pu comparer les patients avec et sans RM sur ce critère, le statut NYHA à 1 an n'étant pas renseigné dans la base de données de France TAVI. Par conséquent, ce résultat renforce la validité du TAVI dans la prise en charge de ces patients atteints de rétrécissements aortique et mitral, sans pour autant intervenir sur la valve mitrale.

Tout d'abord, les études PARTNER I et II ont mis en évidence une amélioration significative des symptômes des patients pris en charge par TAVI basés sur la dyspnée selon le stade NYHA. Cette information était renforcée par la réalisation d'un test de marche de 6 minutes à 1 an du TAVI (37). Puis, en 2016, dans une étude comparant les résultats du TAVI chez les patients atteints de calcifications annulaires mitrales détectées au scanner et ceux sans calcification, Abramowitz et al. ont montré que l'amélioration de la dyspnée selon le stade NYHA d'un niveau ou plus, à 30 jours, était similaire entre les 2 groupes (15). Enfin, dans un autre travail paru en 2019 et s'intéressant à l'impact du RM modéré à sévère chez les patients pris en charge par TAVI, Fischer et al. ont mis en évidence qu'il existait une amélioration significative du stade NYHA 1 an après le TAVI chez les patients avec et sans sténose mitrale, et il n'existait pas de différence entre les deux groupes sur le stade NYHA à 1 an (85 % et 88 % de patients avec une dyspnée de stade NYHA I-II à 1 an dans le groupe avec et sans RM, respectivement, $p=0,20$) (annexe 3) (21). De plus, un test de marche de 6 minutes avait aussi été réalisé dans leur travail, et il n'existait pas de différence entre les groupes (RM ou non) avant le TAVI, ainsi qu'un degré d'amélioration similaire lors du suivi (21). Néanmoins, contrairement à nous, leur définition du RM tenait compte du gradient moyen trans mitral seulement, et non de la surface valvulaire mitrale (21).

Néanmoins, bien que nous ayons constaté une amélioration significative du statut fonctionnel, plus de la moitié des patients conservaient une dyspnée résiduelle 1 an après le TAVI. Celle-ci peut être d'origine multifactorielle et notamment liée à l'âge des patients ou à leurs comorbidités (20 % de patients BPCO ou insuffisants respiratoires chroniques notamment), mais l'imputabilité de la sténose mitrale ne peut être exclue. Bien qu'une prise en charge chirurgicale reste théoriquement recommandée en cas d'atteinte pluri valvulaire, la chirurgie mitrale est généralement considérée à haut risque chez ces patients âgés, avec le plus souvent un anneau mitral très calcifié (21). Il en est de même pour les autres approches percutanées du type commissurotomie mitrale qui demeure contre-indiquée en l'absence de fusion commissurale (21). Cependant, il existe une technique émergente qu'est le TAVI mitral

(TMVR), mais dont les complications et la mortalité sont pour le moment élevées, avec des données limitées et l'absence d'étude comparative (21). Ce type de procédure a déjà été employé dans notre centre à 10 reprises (8 procédures « valve in valve », une procédure « valve in ring » et une procédure « valve in native mitral »), sans aucune complication per procédure, ni décès ou complication majeure post procédure, avec un bon résultat échographique final (aucune fuite mitrale > ¼). Là-aussi, avec seulement 10 patients pris en charge par TMVR au CHU de Nantes, les données sur les résultats restent très limitées, mais cette technique pourrait néanmoins être discutée au cas par cas, chez des patients bien sélectionnés, restant symptomatiques et invalidés malgré le TAVI, en l'absence d'autre étiologie expliquant les symptômes et sans alternative thérapeutique.

B. Critères de jugement secondaires

1. Population, mortalité et morbidité cardiovasculaire

Ce travail n'était pas le premier à s'intéresser au profil des patients pris en charge par TAVI et atteints de RM, ainsi qu'aux résultats du TAVI chez ces patients.

Ainsi, on rappelle que la prévalence du RM chez les patients pris en charge par TAVI dans notre centre entre 2012 et 2018 était de 11,2 %, celle du RM significatif de 5,0 %, avec 0,8 % de formes sévères. D'après une méta-analyse parue en 2019, regroupant 6 études et portant sur plus de 100 000 patients, la prévalence du RM était évaluée entre 7,4 et 39,8 %, et celle du rétrécissement significatif entre 1,4 et 9,5 %. Néanmoins, les définitions différaient fortement entre les études (54). Les deux travaux qui employaient les mêmes définitions que les nôtres sont ceux de Joseph et al. et de Asami et al., qui, basés sur la SVM, rapportaient une prévalence du RM de 11,6 et 18,1 %, et du rétrécissement significatif de 2,7 et 2,9 %, respectivement (30,53). Ainsi, nos résultats semblent cohérents avec les données récentes de la littérature.

Concernant la mortalité toutes causes, nous l'avons évaluée à 0 % à la sortie d'hospitalisation et à 30 jours, et à 11,4 % à 1 an. Comparativement à la littérature et selon les études, le taux de décès intra hospitalier est évalué entre 4,3 et 5,1 % (53,56). La mortalité à 30 jours varie de 1,8 à 9,7 % (15,21,30,60). A 1 an, celle-ci est comprise entre 9,0 et 24,5 % (15,53,60). Ainsi, le taux de mortalité précoce retrouvé dans notre travail semble inférieur à celui retrouvé dans la littérature, mais peut être expliqué par notre faible effectif de patients. En revanche, avec un seul patient perdu de vue pour ce critère, nos données concernant la mortalité à 1 an sont concordantes avec celles retrouvées dans les différentes études.

Dans notre travail, le taux de succès de la procédure selon VARC-2 était de 95,7 %. Concernant les complications selon VARC-2 (62), le taux d'implantation de stimulateur cardiaque était de 15,7 %, la survenue d'AVC de 4,3 %, d'hémorragie de 4,3 %, de complication de l'abord vasculaire de 2,9 %, d'insuffisance rénale aiguë de 4,3 % et de tamponnade de 1,4 %. La durée moyenne d'hospitalisation était de 10,4 jours. L'incidence des fuites aortiques para prothétiques au moins modérées était de 7,1 % à la sortie d'hospitalisation. A 1 an, l'incidence des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque était de 12,9 %. Comparativement à la littérature et selon les études, le taux de succès de la procédure selon VARC-2 était compris entre 92,3 et 94,9 % et la durée médiane de séjour a été évaluée à 7 jours. Concernant les complications selon VARC-2 (62), le taux d'implantation de stimulateur cardiaque a été estimé entre 10,7 et 18,9

%, le taux d'AVC ou d'AIT entre 1,1 et 5,1 %, le taux d'hémorragie entre 3,7 et 16,3 %, le taux de complication de l'abord vasculaire entre 2,3 et 8,5 %, le taux d'insuffisance rénale aiguë entre 0 et 20,3 %, et le taux de tamponnade à 1,4 %. L'incidence des fuites aortiques para-prothétiques au moins modérées au décours du TAVI a été évaluée entre 4,0 et 6,7 %. Enfin, la ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an était évaluée à 18,5 % (15,21,30,53,56,60). Là encore, nos résultats sont cohérents avec les données récentes de la littérature.

Néanmoins, l'ensemble de ces comparaisons est à nuancer compte-tenu de la divergence des définitions du RM employées selon les études. En effet, certaines études se basaient sur la SVM en échocardiographie, d'autres sur le gradient moyen trans mitral, ou encore sur l'aspect valvulaire en échographie ou au scanner avec le degré de calcifications. La méthode de mesure la plus rigoureuse était celle utilisée par Asami et al, par une approche multi-paramétrique, priorisant la planimétrie quand elle était possible, avec une relecture des images au laboratoire d'échographie en aveugle. C'est d'ailleurs l'étude qui a montré l'impact pronostic du rétrécissement mitral le plus fort (30). Enfin, la morbi-mortalité n'était pas toujours conforme aux critères VARC-2 dans certaines études.

2. Evolution du gradient moyen trans mitral et des PAPs

Premièrement, nous avons mis en évidence une augmentation du gradient moyen trans mitral, évoluant de 5,8 mmHg avant le TAVI à 6,7 mmHg à 1 an. Cette élévation était à la limite de la significativité. Contrairement à nous, Fischer et al. n'avaient pas retrouvé de variation significative de la sévérité du RM 1 an après le TAVI, tant sur la valeur du gradient moyen que sur celle de la surface fonctionnelle (21). Néanmoins, Kato et al. ont retrouvé dans leur travail une augmentation de la SVM chez près de la moitié des patients pris en charge par RVA chirurgical. Néanmoins, la surface restait le plus souvent inférieure à 2 cm² chez les patients avec un RM défini comme significatif avant la chirurgie (63). Ce phénomène pourrait être en rapport avec une sous-estimation de la sévérité du RM du fait des conditions hémodynamiques (64). En effet, la valeur du gradient moyen trans mitral dépend de la fréquence cardiaque et du flux sanguin trans valvulaire (60). Or, le RA associé entraîne une élévation des pressions de remplissage ventriculaires gauches, conduisant à une diminution du flux trans mitral (64). La levée de l'obstacle aortique suite au TAVI permet donc une diminution des pressions ventriculaires gauches et ainsi une élévation du flux trans mitral et donc du gradient moyen (64). Ce résultat mis en avant par notre étude semble donc suivre cette logique physiopathologique et ne correspond donc probablement pas à une aggravation de la sténose mitrale 1 an après le TAVI. Par ailleurs, l'évaluation du RM par l'utilisation du gradient moyen semble donc sous-estimer sa sévérité et renforce ainsi notre stratégie d'avoir utilisé la surface fonctionnelle mitrale pour évaluer le degré de sténose.

Deuxièmement, nous avons montré que les PAPs restaient stables 1 an après le TAVI. Fischer et al. ont eux aussi décrit une stabilité des PAPs au cours du temps chez les patients atteints de RM, contrairement aux patients sans sténose mitrale chez qui elles diminuaient significativement 1 an après le TAVI (21). On peut donc supposer que ce phénomène est lié à la persistance de l'obstacle mitral. En effet, l'élévation des PAPs est une des conséquences indirectes du RM et de l'augmentation du gradient moyen trans mitral (12).

3. Facteurs prédictifs et facteurs associés à l'absence de bénéfice fonctionnel du TAVI

Bien que nous ayons montré une amélioration du statut fonctionnel à 1 an du TAVI chez les patients atteints de RM, un nombre non négligeable d'entre eux n'a pas ressenti d'amélioration de sa dyspnée, voire une aggravation de celle-ci. A notre connaissance, les prédicteurs d'absence d'amélioration du statut fonctionnel à 1 an du TAVI chez les patients atteints de RM n'ont jamais été étudiés.

Chez les patients non améliorés par le TAVI, nous avons mis en évidence qu'ils étaient moins symptomatiques avant la procédure. En effet, en comparaison, les patients ayant ressenti une amélioration de leur dyspnée à 1 an du TAVI présentaient plus fréquemment une dyspnée de stade NYHA III ou IV avant le TAVI. Il apparaît donc que plus les patients sont symptomatiques avant le TAVI, plus la probabilité qu'ils présentent une amélioration de leur statut fonctionnel est importante. Ainsi, les patients avec une dyspnée de stade NYHA II semblent les moins susceptibles de ressentir une amélioration de leur statut fonctionnel. Néanmoins, cette information est à nuancer car l'évaluation de la dyspnée selon le stade NYHA reste subjective et celle-ci a pu être sous-estimée dans de nombreux cas, notamment chez des sujets âgés peu actifs.

Par ailleurs, les patients n'ayant pas ressenti de bénéfice fonctionnel à 1 an du TAVI étaient plus fréquemment hypertendus. Néanmoins, le mécanisme physiopathologique expliquant ce résultat semble peu évident. De plus, il s'agit d'une comorbidité très fréquente qui concerne plus de la moitié de nos patients. Ce critère paraît donc peu pertinent pour prédire l'absence de bénéfice fonctionnel suite au TAVI dans cette population.

Enfin, il n'a pas été mis en évidence d'autre facteur prédictif de non amélioration du statut fonctionnel. Il n'existait notamment pas de lien entre la sévérité du RM et l'absence de bénéfice fonctionnel suite au TAVI.

Nous n'avons donc pas retrouvé de déterminant pertinent d'absence de bénéfice fonctionnel. Cependant, cette étude fournit quelques indices nous laissant supposer qu'il existe d'autres prédicteurs de l'absence d'amélioration du statut fonctionnel que nous n'avons pas pu mettre en évidence. En effet, dans le cadre du suivi de nos patients, ceux non améliorés par le TAVI présentaient plus souvent une HTAP avec des PAPs ≥ 50 mmHg à 1 an du TAVI. Ils développaient aussi plus fréquemment une fuite aortique para prothétique au moins modérée durant les 30 jours suivant le TAVI. Néanmoins, l'association entre l'absence d'amélioration de la dyspnée et le taux de fuites para prothétiques au moins modérées n'était plus significative à 1 an mais n'était qu'une tendance à la significativité.

Certains travaux ont déjà mis en évidence des facteurs prédictifs de mauvais pronostic du RM. En effet, Oktay et al. rapportaient que l'HTAP sévère représentait l'un de ces déterminants (12). Dans ce sens, Al-Khadra et al., dans une étude s'intéressant aux résultats intra hospitaliers du TAVI chez les patients atteints de sténose mitrale, proposaient une évaluation pré TAVI plus approfondie, à la recherche notamment d'une HTAP, par cathétérisme cardiaque droit (56). Ainsi, l'American College of Cardiology a inclus l'HTAP sévère comme prédicteur de mauvais résultat du TAVI dans un score de mortalité intra hospitalière (56,65).

D'autres auteurs se sont intéressés aux facteurs de risque de mauvais pronostic du TAVI, notamment chez les patients atteints de RM. C'est le cas de Joseph et al. qui ont avancé

l'hypothèse de l'existence d'une plus grande incidence des fuites aortiques para prothétiques au décours de la procédure pour expliquer la plus grande morbi-mortalité du TAVI à 1 an chez ces patients (53). En effet, les sujets âgés présentent le plus souvent une sténose mitrale d'origine dégénérative et donc davantage de calcifications de la chambre de chasse ventriculaire gauche (53). Or, les calcifications de cette structure constituent un facteur prédictif indépendant de fuite aortique péri prothétique au décours du TAVI (66). De plus, il a été retrouvé en 2011 dans une étude de Tamburino et al. qui s'intéressait aux facteurs de risque de mortalité précoce et tardive du TAVI, que l'existence de fuite aortique para prothétique au moins modérée avait un impact négatif sur la survie après la procédure (67). Enfin, d'autres facteurs prédictifs de mauvais pronostic du TAVI ont déjà mis en évidence et comprennent notamment la FA, l'AOMI, le diabète, l'âge avancé, l'altération de la FEVG, le profil bas flux bas gradient, le stade IV de la classification NYHA, la BPCO ou encore l'insuffisance tricuspide sévère (30,68–70). Cependant, nous n'avons pas mis en évidence une relation entre ces facteurs et l'absence de bénéfice fonctionnel à 1 an du TAVI, dans notre population, potentiellement par un manque de patients et donc de puissance.

Bien que nous n'ayons pas retrouvé d'association directe entre l'existence d'une HTAP pré TAVI et l'absence de bénéfice fonctionnel, cet élément semble néanmoins avoir un impact important. L'absence de relation retrouvée entre l'existence d'une HTAP avant l'intervention et le bénéfice fonctionnel du TAVI dans notre étude pourrait être expliquée par un nombre de patients trop faible, mais aussi par une mauvaise estimation des PAPs en échocardiographie. Une mesure plus précise des PAPs par cathétérisme cardiaque droit à la recherche d'une HTAP pourrait se discuter chez ces patients lors du bilan préalable. De même, l'absence de relation retrouvée entre le taux de fuite para prothétique au décours du TAVI et l'évolution du statut fonctionnel des patients pourrait être expliquée par la petite taille de notre échantillon, mais aussi par l'existence d'un nombre non négligeable de données manquantes. Néanmoins, ces fuites pourraient aussi jouer un rôle essentiel dans l'absence d'amélioration du statut fonctionnel de ces patients. Ainsi, d'autres études s'intéressant aux facteurs prédictifs de fuites péri prothétiques pourraient être envisagées. En effet, le lien entre le degré de calcifications de l'anneau aortique, mitral et de la chambre de chasse, et l'apparition de fuites para prothétiques au décours du TAVI, mais aussi la relation entre la morbi-mortalité cardiovasculaire et l'absence de bénéfice fonctionnel, pourrait être étudiés.

C. Analyses secondaires

Dans notre travail, nous n'avons pas retrouvé de surmortalité à 1 an chez les patients atteints de RM significatif, mais nous avons montré que les patients porteurs de RM significatif étaient davantage réhospitalisés pour de l'insuffisance cardiaque dans l'année suivant le TAVI, que ceux atteints d'un RM non significatif. Contrairement à nous, Fischer et al. n'avaient pas retrouvé de différence entre les patients avec et sans RM, sur le taux de ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 3 an (RM : 21 %, pas de RM 21,7 %). La principale différence avec notre étude était la définition du RM, basée sur le gradient moyen (21). Cependant, conformément à notre travail, Joseph et al. avaient montré que les individus avec un RM significatif étaient plus fréquemment réhospitalisés pour de l'insuffisance cardiaque durant l'année suivant le TAVI (53). Dans ce travail, la mortalité à 1 an était aussi plus importante chez les patients atteints de RM significatif (53). Néanmoins, leur définition employée de sténose mitrale non significative était très différente de la nôtre et prenait en compte des

surfaces valvulaires mitrales entre 1,5 et 4 cm², contre 1,5 à 2 cm² dans notre travail. Une des explications avancées par Joseph et al. était que les patients atteints de sténose significative présentaient un profil plus à risque, avec une symptomatologie plus évoluée, davantage de fuites valvulaires multiples ou de patients dialysés. Néanmoins, dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence sur les caractéristiques de base entre les deux groupes, là encore, potentiellement par un manque de puissance.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence une tendance à l'existence de fuites para prothétiques au moins modérées à 1 an plus élevée chez les patients atteints de RM significatif. Il s'agit d'un des mécanismes pouvant expliquer un plus grand nombre de ré hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez ces patients. Or, il s'agit d'une hypothèse déjà mise en avant par Joseph et al. qui ont montré que les patients atteints de sténose mitrale serrée présentaient davantage de fuites aortiques péri prothétiques (53). Cependant, contrairement à notre étude, ces fuites para prothétiques étaient identifiées précocement au décours du TAVI, durant la phase hospitalière (53). Comme déjà évoqué préalablement, l'absence de relation retrouvée entre le taux de fuite para prothétique au décours du TAVI et la sévérité du RM pourrait être expliquée par la petite taille de notre population, mais aussi par l'existence d'un nombre non négligeable de données manquantes.

Enfin, nous n'avons pas mis en évidence d'impact négatif du RM significatif sur le taux de succès et de complications selon VARC-2 (62). Cependant, certaines études ont déjà montré que la sténose mitrale sévère était associée à des taux de mortalité précoce ou d'implantation de stimulateur cardiaque plus importants au décours du TAVI (15). Néanmoins, leurs définitions du RM différaient des nôtres. De plus, d'autres travaux réalisés sur le sujet n'ont, eux, pas retrouvé d'impact négatif du RM significatif sur les résultats à court et moyen terme du TAVI, (21,53,54).

Parmi les patients atteints de RM significatif, nous n'avons pas retrouvé de différence entre ceux présentant un RM sévère et ceux présentant un RM modéré, sur les caractéristiques de base, mais aussi sur le taux de succès selon VARC-2 (62), les complications selon VARC-2, la durée moyenne d'hospitalisation, le taux de fuite para prothétique au moins modérée, la mortalité et la ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an. Il existait néanmoins une tendance à un taux d'AVC post-TAVI plus important chez les patients avec un RM sévère. Ces résultats sont néanmoins à nuancer compte-tenu d'effectifs très faibles dans chaque groupe. A notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'alors comparé les RM modérés et les RM sévères chez les patients pris en charge par TAVI, en suivant la même définition que la nôtre. Ainsi, d'autres études portant sur un plus grand nombre de patients pourraient être envisagées.

Enfin, en dehors de toute analyse statistique, comparativement aux patients du registre France TAVI à Nantes, le taux de ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an, le taux de fuite para prothétique post-TAVI, le taux de complications selon VARC-2 (62) comprenant l'implantation de stimulateur cardiaque, l'AVC et l'insuffisance rénale aiguë, semblaient plus élevés chez les sujets présentant un RM significatif. Ces données sont cohérentes avec celle retrouvée dans la littérature et décrites précédemment. Il n'existait pas de différence significative sur la mortalité à 1 an.

D. Limites de l'étude

Notre travail présente plusieurs limites. La première est le caractère rétrospectif et monocentrique de cette étude, entraînant ainsi un biais de sélection. Néanmoins, il s'agissait du seul moyen nous permettant d'obtenir rapidement une base de données exhaustive sur une longue période.

Deuxièmement, il existait quelques données manquantes sur le statut fonctionnel des patients à 1 an. En excluant les patients dont nous ne disposions pas du stade NYHA à 1 an lors de la recherche de facteurs prédictifs d'absence de bénéfice fonctionnel, nous avons pu biaiser cette analyse.

Puis, notre étude a pu manquer de puissance du fait de la petite taille de notre population et du faible nombre d'événements. De plus, la recherche de facteurs prédictifs d'absence de bénéfice fonctionnel n'a pas pu bénéficier d'analyse multivariée.

Ensuite, la technique de mesure du RM est discutable. En effet, les 3 méthodes employées étaient la planimétrie, l'équation de continuité et la PHT, et les échographies n'ont pas été revues par un expérimentateur en aveugle, ce qui a pu entraîner un biais de mesure par la sur ou la sous-estimation du degré de sévérité des RM. Néanmoins, nous avons déjà exposé les limites de ces techniques dans l'évaluation du RM dégénératif et, d'après la littérature, il n'existe pas de méthode d'évaluation idéale du RM calcifié, d'autant plus lorsqu'il est associé à un RA. Cependant, il semble que l'échocardiographie 3D soit une approche plus performante. Celle-ci étant de plus en plus pratiquée et maîtrisée dans notre centre, elle pourrait être intégrée systématiquement à l'estimation de la surface fonctionnelle mitrale chez ces patients. De plus, certaines études ont employé la tomodensitométrie pour l'évaluation du degré de calcifications de la valve mitrale, qui est une méthode plus précise que l'échographie à cette fin. Or, un scanner cardiaque est réalisé chez tous les patients dans le cadre du bilan pré TAVI. L'estimation du degré de calcifications mitrales grâce au scanner pourrait donc participer à l'évaluation du RM, dans le cadre d'une approche multimodale.

Par ailleurs, une autre limite essentielle concerne l'évaluation du statut fonctionnel des patients par l'échelle NYHA de la dyspnée. Il s'agit en effet d'une mesure subjective qui ne fournit que des informations modestes pour détecter des changements cliniques pertinents et peut mal refléter le point de vue du patient. Une mesure plus fine des symptômes par un test de marche, mais aussi une approche mieux ciblée de la qualité de vie des patients avant le TAVI et lors du suivi, grâce notamment à un questionnaire, pourraient être plus pertinentes. Ainsi, le KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) qui est un questionnaire de qualité de vie allant de 0 à 100, a déjà été employé par l'étude PARTNER III, en association au stade NYHA et au test de marche de 6 minutes (47). Cependant, ce type d'évaluation était impossible à mettre en œuvre dans le cadre de notre travail rétrospectif.

Enfin, les données concernant la ré hospitalisation ou la réintervention cardiologique n'ont été recueillies que dans notre centre, exposant à un biais de classement, puisqu'un certain nombre de nos patients étaient ensuite suivis dans des centres hospitaliers périphériques. Malheureusement l'exhaustivité est difficile dans ce contexte.

V. CONCLUSION

Nous avons pu montrer pour la première fois, grâce à notre travail, que les patients pris en charge par TAVI et atteints de RM significatif mesuré par la surface fonctionnelle, bénéficiaient du TAVI avec une amélioration du statut fonctionnel à 1 an chez la majorité d'entre eux. De plus, le degré de sévérité de la sténose mitrale n'avait pas d'impact sur l'amélioration ou non du stade NYHA. Le RA semble donc au premier plan dans la symptomatologie de ces sujets. Ce résultat renforce ainsi la validité du TAVI dans la prise en charge de ces patients, sans intervention sur la valve mitrale.

Néanmoins, un nombre non négligeable d'entre eux n'a pas ressenti d'amélioration fonctionnelle. Cependant, nous n'avons pas identifié de facteur prédictif pertinent d'absence d'amélioration de la dyspnée au décours du TAVI, mais nous avons retrouvé des taux d'HTAP et de fuites para prothétiques au moins modérées plus importants lors du suivi chez les patients non améliorés par le TAVI. Or, l'HTAP et les fuites para prothétiques ont déjà été identifiées comme facteurs de mauvais pronostic du TAVI, notamment chez les patients atteints de RM. Ces deux éléments pourraient donc avoir un impact dans l'absence de bénéfice fonctionnel suite au TAVI chez ces patients.

Les données de prévalence et de morbi-mortalité retrouvées dans notre étude sont cohérentes avec celles déjà décrites dans la littérature.

Les patients atteints de sténose mitrale significative étaient plus souvent réhospitalisés pour insuffisance cardiaque à 1 an que ceux atteints de sténose non significative, possiblement en lien avec un taux de fuites para prothétiques au moins modérée plus important chez ces patients.

Une des principales limites de notre travail est la méthode de mesure du RM calcifié, dont il n'existe néanmoins pas de recommandation claire. Une évaluation par imagerie multimodalité incluant l'échocardiographie 3D et la tomodensitométrie pourrait être envisagée dans d'autres études. Enfin, le stade NYHA reste subjectif dans l'évaluation du bénéfice fonctionnel, et une échelle de qualité de vie ou un test de marche pourraient s'avérer plus pertinents dans la mesure efficace du bénéfice ressenti par les patients suite au TAVI.

D'autres études de plus grande envergure incluant les données d'autres centres afin d'augmenter le nombre de patients pourraient être proposées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 10 sept 2013;62(11):1002- 12.
2. Bakaeen FG, Rosengart TK, Carabello BA. Aortic Stenosis. *Ann Intern Med.* 3 janv 2017;166(1):ITC1- 16.
3. Zakkar M, Bryan AJ, Angelini GD. Aortic stenosis: diagnosis and management. *BMJ.* 19 oct 2016;355:i5425.
4. Patel A, Kirtane AJ. Aortic Valve Stenosis. *JAMA Cardiol.* 01 2016;1(5):623.
5. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 1 mars 2016;93(5):371- 8.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 20 2017;135(25):e1159- 95.
7. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* janv 2009;22(1):1- 23; quiz 101- 2.
8. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 1 mars 2017;18(3):254- 75.
9. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res.* 5 juill 2013;113(2):179- 85.
10. Karycki MK. Transcatheter aortic valve replacement. *Nursing (Lond).* juin 2019;49(6):24- 31.
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 21 2017;38(36):2739- 91.
12. Oktay AA, Gilliland YE, Lavie CJ, Ramee SJ, Parrino PE, Bates M, et al. Echocardiographic Assessment of Degenerative Mitral Stenosis: A Diagnostic Challenge of an Emerging Cardiac Disease. *Curr Probl Cardiol.* mars 2017;42(3):71- 100.
13. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet Lond Engl.* 10 oct 2009;374(9697):1271- 83.
14. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 27 oct 2015;66(17):1934- 41.

15. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, et al. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* [Internet]. 30 déc 2016 [cité 13 janv 2019];ehw594. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw594>
16. Jain S, Mankad SV. Echocardiographic assessment of mitral stenosis: echocardiographic features of rheumatic mitral stenosis. *Cardiol Clin*. mai 2013;31(2):177- 91.
17. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. :53.
18. Oehler AC, Sullivan PD, Mansoor AM. Mitral Stenosis. *BMJ Case Rep*. 15 mai 2017;2017.
19. Unger P, Lancellotti P, de Cannière D. The clinical challenge of concomitant aortic and mitral valve stenosis. *Acta Cardiol*. févr 2016;71(1):3- 6.
20. Settergren M, De Palma R. Combined Severe Aortic and Mitral Stenoses: An Expanding Potential for Transcatheter Therapies? *JACC Cardiovasc Interv*. 09 2018;11(7):703- 4.
21. Fischer Q, Himbert D, Bernier M, Urena M, Nunes Ferreira-Neto A, Paradis J-M, et al. Impact of moderate to severe mitral stenosis in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol*. 01 2019;286:36- 42.
22. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. sept 2014;30(9):962- 70.
23. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. juill 2003;24(13):1231- 43.
24. Chu JW, Levine RA, Chua S, Poh K-K, Morris E, Hua L, et al. Assessing mitral valve area and orifice geometry in calcific mitral stenosis: a new solution by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. sept 2008;21(9):1006- 9.
25. Khan F, Okuno T, Malebranche D, Lanz J, Praz F, Stortecky S, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Multivalvular Heart Disease. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 13 juill 2020 [cité 21 juill 2020];13(13):1503- 14. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879820309262>
26. Karp K, Teien D, Bjerle P, Eriksson P. Reassessment of valve area determinations in mitral stenosis by the pressure half-time method: impact of left ventricular stiffness and peak diastolic pressure difference. *J Am Coll Cardiol*. 1 mars 1989;13(3):594- 9.
27. Movva R, Murthy K, Romero-Corral A, Seetha Rammohan HR, Fumo P, Pressman GS. Calcification of the mitral valve and annulus: systematic evaluation of effects on valve anatomy and function. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. oct 2013;26(10):1135- 42.
28. Takami Y, Tajima K. Mitral annular calcification in patients undergoing aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *Heart Vessels*. févr 2016;31(2):183- 8.

29. Pasca I, Dang P, Tyagi G, Pai RG. Survival in Patients with Degenerative Mitral Stenosis: Results from a Large Retrospective Cohort Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(5):461- 9.
30. Asami M, Windecker S, Praz F, Lanz J, Hunziker L, Rothenbühler M, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with concomitant mitral stenosis. *Eur Heart J* [Internet]. 1 mai 2019 [cité 27 juill 2020];40(17):1342- 51. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/17/1342/5265291>
31. Roberts WC. Hazards of Mitral Valve Replacement for Mitral Stenosis Caused by Massive Mitral Annular Calcium With or Without Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 15 2019;123(4):650- 7.
32. Sarkar K, Reardon MJ, Little SH, Barker CM, Kleiman NS. Transcatheter Mitral Valve Replacement for Native and Failed Bioprosthetic Mitral Valves. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* sept 2017;13(3):142- 51.
33. Guerrero M, Dvir D, Himbert D, Urena M, Eleid M, Wang DD, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement in Native Mitral Valve Disease With Severe Mitral Annular Calcification: Results From the First Multicenter Global Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 11 2016;9(13):1361- 71.
34. Mariathas M, Rawlins J, Curzen N. Transcatheter aortic valve implantation: where are we now? *Future Cardiol.* 2017;13(6):551- 66.
35. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 10 déc 2002;106(24):3006- 8.
36. Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Comprehensive Review and Present Status. *Tex Heart Inst J.* févr 2017;44(1):29- 38.
37. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 21 oct 2010;363(17):1597- 607.
38. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation.* 14 févr 2006;113(6):842- 50.
39. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation.* 8 août 2006;114(6):591- 6.
40. Nguyen V, Michel M, Eltchaninoff H, Gilard M, Dindorf C, Iung B, et al. Implementation of Transcatheter Aortic Valve Replacement in France. *J Am Coll Cardiol.* 17 2018;71(15):1614- 27.
41. Huchet F, d'Acremont F, Letocart V, Guerin P, Grimandi G, Manigold T. Is transcatheter aortic valve replacement a profitable procedure in a high-volume French hospital? *Arch Cardiovasc Dis.* sept 2018;111(8- 9):534- 40.

42. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 9 juin 2011;364(23):2187- 98.
43. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 20 juin 2015;385(9986):2477- 84.
44. Januszkiewicz L. [Commentary to the article: Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *NEJM*, 2010; DOI: 10.1056/NEJMoa1008232]. *Kardiol Pol.* déc 2010;68(12):1412- 4.
45. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 29 2020;382(9):799- 809.
46. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 28 2016;374(17):1609- 20.
47. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 02 2019;380(18):1695- 705.
48. Thyregod Hans Gustav Hørsted, Ihlemann Nikolaj, Jørgensen Troels Højsgaard, Nissen Henrik, Kjeldsen Bo Juel, Petursson Petur, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation* [Internet]. 11 juin 2019 [cité 26 juill 2020];139(24):2714- 23. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036606>
49. Eltchaninoff H, Zajarias A, Tron C, Litzler PY, Baala B, Godin M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: technical aspects, results and indications. *Arch Cardiovasc Dis.* févr 2008;101(2):126- 32.
50. Ait Said M, Coquard C, Horvilleur J, Manenti V, Fiorina L, Lacotte J, et al. [Transcatheter aortic valve implantation and conduction disturbances]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* déc 2019;68(6):443- 9.
51. Young Lee M, Chilakamarri Yeshwant S, Chava S, Lawrence Lustgarten D. Mechanisms of Heart Block after Transcatheter Aortic Valve Replacement - Cardiac Anatomy, Clinical Predictors and Mechanical Factors that Contribute to Permanent Pacemaker Implantation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* août 2015;4(2):81- 5.
52. Pilgrim T, Lee JKT, O'Sullivan CJ, Stortecky S, Ariotti S, Franzone A, et al. Early versus newer generation devices for transcatheter aortic valve implantation in routine clinical practice: a propensity score matched analysis. *Open Heart.* 2018;5(1):e000695.
53. Joseph L, Bashir M, Xiang Q, Yerokun BA, Matsouaka RA, Vemulapalli S, et al. Prevalence and Outcomes of Mitral Stenosis in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. avr 2018 [cité 13 janv

2019];11(7):693- 702. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879818303613>

54. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T. A meta-analysis of impact of mitral stenosis on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *J Card Surg.* nov 2019;34(11):1256- 63.
55. Iwataki M, Takeuchi M, Otani K, Kuwaki H, Yoshitani H, Abe H, et al. Calcific extension towards the mitral valve causes non-rheumatic mitral stenosis in degenerative aortic stenosis: real-time 3D transoesophageal echocardiography study. *Open Heart.* 2014;1(1):e000136.
56. Al-Khadra Y, Alraies MC, Darmoch F, Pacha HM, Soud M, Kajj M, et al. In-Hospital Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Mitral Valve Stenosis. *Am J Cardiol.* 01 2019;123(9):1510- 6.
57. Bartel T, Müller S. Concomitant mitral stenosis may be associated with low flow: what it means and how it potentially impacts on transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 01 2019;40(17):1352- 4.
58. Mejean S, Bouvier E, Bataille V, Seknadji P, Fourchy D, Tabet J-Y, et al. Mitral Annular Calcium and Mitral Stenosis Determined by Multidetector Computed Tomography in Patients Referred for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 15 oct 2016;118(8):1251- 7.
59. Messika-Zeitoun D, Serfaty J-M, Laissy J-P, Berhili M, Brochet E, Iung B, et al. Assessment of the mitral valve area in patients with mitral stenosis by multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 18 juill 2006;48(2):411- 3.
60. Sannino A, Potluri S, Pollock B, Filardo G, Gopal A, Stoler RC, et al. Impact of Mitral Stenosis on Survival in Patients Undergoing Isolated Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 15 2019;123(8):1314- 20.
61. Fanari Z, Mahmaljy H, Nandish S, Goswami NJ. Simultaneous transcatheter transfemoral aortic and transeptal mitral valve replacement using Edward SAPIEN S3. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 01 2018;92(5):988- 92.
62. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J.* oct 2012;33(19):2403- 18.
63. Kato N, Padang R, Pislaru C, Miranda WR, Hoshina M, Shibayama K, et al. Hemodynamics and Prognostic Impact of Concomitant Mitral Stenosis in Patients Undergoing Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Circulation.* 08 2019;140(15):1251- 60.
64. Essandoh M, Tang J, Gorelik L. Increased Mitral Gradient After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Is It Anatomic Mitral Valve Obstruction Or Related to Hemodynamics? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(1):598- 9.
65. Arsalan M, Weferling M, Hecker F, Filardo G, Kim W-K, Pollock BD, et al. TAVI risk scoring using established versus new scoring systems: role of the new STS/ACC model.

EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 2018;13(13):1520- 6.

66. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Gloekler S, Meier B, Wenaweser P, et al. Extent and distribution of calcification of both the aortic annulus and the left ventricular outflow tract predict aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* oct 2014;10(6):732- 8.
67. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 25 janv 2011;123(3):299- 308.
68. Baron SJ, Arnold SV, Herrmann HC, Holmes DR, Szeto WY, Allen KB, et al. Impact of Ejection Fraction and Aortic Valve Gradient on Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 24 2016;67(20):2349- 58.
69. Greason KL, Eleid M, Nkomo VT, King KS, Williamson EE, Sandhu GS, et al. Predictors of 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement. *J Card Surg [Internet].* 1 janv 2018 [cité 16 août 2020]; Disponible sur: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/predictors-of-1-year-mortality-after-transcatheter-aortic-valve-r>
70. Puri R, Iung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 21 juill 2016;37(28):2217- 25.

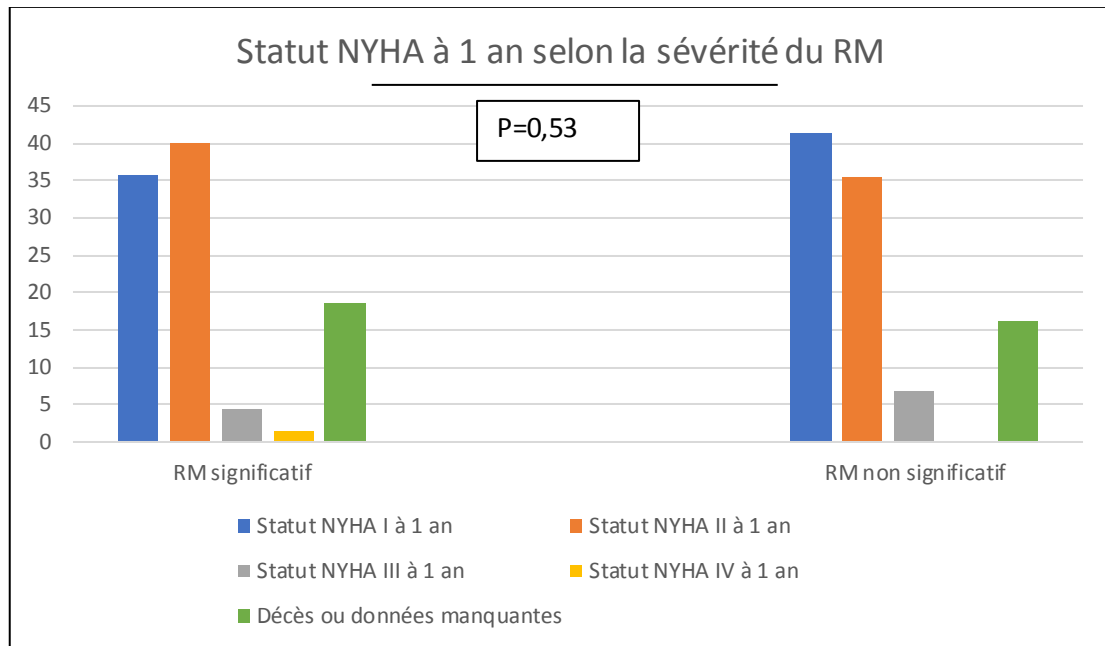
ANNEXE 1 (11) : extrait des recommandations de l'ESC

Indications for intervention in aortic stenosis and recommendations for the choice of intervention mode		
A) Symptomatic aortic stenosis	Class ^a	Level ^b
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis (mean gradient ≥ 40 mmHg or peak velocity ≥ 4.0 m/s). ⁹¹⁻⁹³	I	B
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction and evidence of flow (contractile) reserve excluding pseudosevere aortic stenosis.	I	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation of severe aortic stenosis ^c (see Figure 2 and Table 6).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention should not be performed in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or survival.	III	C

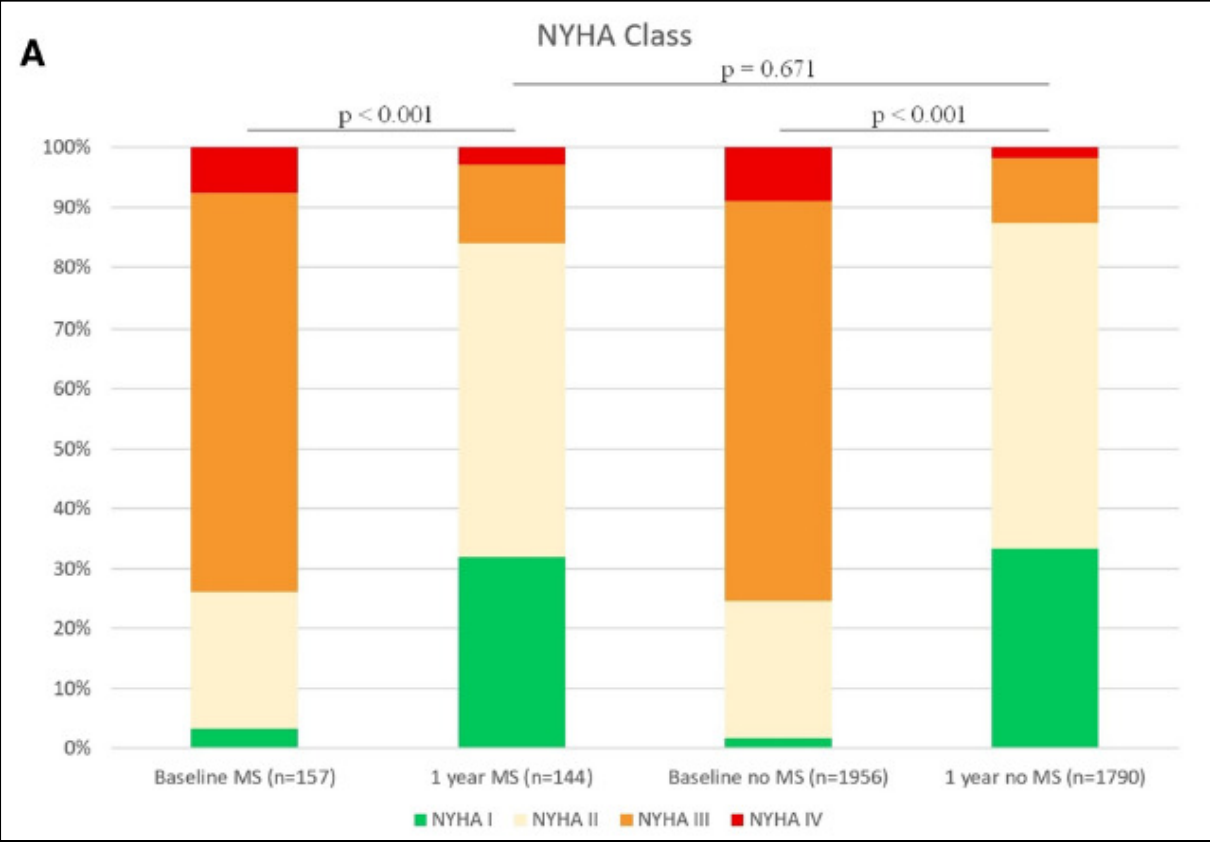
ANNEXE 2 (11) : extrait des recommandations de l'ESC

B) Choice of intervention in symptomatic aortic stenosis		
Aortic valve interventions should only be performed in centres with both departments of cardiology and cardiac surgery on site and with structured collaboration between the two, including a Heart Team (heart valve centres).	I	C
The choice for intervention must be based on careful individual evaluation of technical suitability and weighing of risks and benefits of each modality (aspects to be considered are listed in Table 7). In addition, the local expertise and outcomes data for the given intervention must be taken into account.	I	C
SAVR is recommended in patients at low surgical risk (STS or EuroSCORE II < 4% or logistic EuroSCORE I < 10% ^d and no other risk factors not included in these scores, such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation). ⁹³	I	B
TAVI is recommended in patients who are not suitable for SAVR as assessed by the Heart Team. ^{91,94}	I	B
In patients who are at increased surgical risk (STS or EuroSCORE II ≥ 4% or logistic EuroSCORE I ≥ 10% ^d or other risk factors not included in these scores such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation), the decision between SAVR and TAVI should be made by the Heart Team according to the individual patient characteristics (see Table 7), with TAVI being favoured in elderly patients suitable for transfemoral access. ^{91,94-102}	I	B
Balloon aortic valvotomy may be considered as a bridge to SAVR or TAVI in haemodynamically unstable patients or in patients with symptomatic severe aortic stenosis who require urgent major non-cardiac surgery.	IIb	C
Balloon aortic valvotomy may be considered as a diagnostic means in patients with severe aortic stenosis or other potential causes for symptoms (i.e. lung disease) and in patients with severe myocardial dysfunction, pre-renal insufficiency or other organ dysfunction that may be reversible with balloon aortic valvotomy when performed in centres that can escalate to TAVI.	IIb	C

ANNEXE 3 : Statut NYHA 1 an après le TAVI, selon la sévérité du RM



ANNEXE 4 (21) : Evolution du statut NYHA 1 an après le TAVI, selon l'existence ou non d'un rétrécissement mitral



Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)



Professeur Jean-Noël TROCHU

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Docteur Vincent LETOCART

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Bénéfice fonctionnel du TAVI chez les patients atteints de rétrécissement mitral significatif

RESUME

La pratique du TAVI chez les patients atteints de rétrécissements aortique et mitral dégénératifs est de plus en plus fréquente du fait du vieillissement de la population. Néanmoins, le taux de morbi-mortalité cardiovasculaire à court et moyen termes au décours du TAVI est plus élevé chez les patients atteints de rétrécissement mitral significatif associé. Notre étude évaluait le bénéfice fonctionnel du TAVI à 1 an chez les patients atteints de rétrécissement mitral significatif.

Parmi les 1408 patients pris en charge par TAVI au CHU de Nantes entre 2012 et 2018, ce travail rétrospectif a recruté 70 (5,0 %) patients atteints de rétrécissement mitral significatif associé. Le critère de jugement principal était le bénéfice fonctionnel à 1 an évalué selon l'amélioration d'au moins un niveau de la dyspnée selon le stade NYHA.

Plus de la moitié des patients ayant ressenti un bénéfice fonctionnel à 1 an du TAVI, nous avons mis en évidence une amélioration significative de leur dyspnée, quelle que la soit la sévérité du rétrécissement mitral. Les patients non améliorés par le TAVI présentaient plus fréquemment une HTAP et une fuite para prothétique au moins modérée lors du suivi.

Il existait donc un bénéfice fonctionnel à 1 an du TAVI chez les patients atteints de rétrécissement mitral. Ce résultat suggère que le rétrécissement aortique est au premier plan dans l'altération du statut fonctionnel et renforce la validité du TAVI isolé chez ces patients. Il n'existait pas de facteur prédictif pertinent permettant de prédire l'absence d'amélioration de la dyspnée, sous réserve d'un possible manque de puissance, mais l'HTAP et les fuites para prothétiques semblent avoir un impact chez les patients non améliorés par le TAVI.

MOTS-CLES

TAVI, RETRECISSEMENT AORTIQUE, RETRECISSEMENT MITRAL