

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2018

N° 2018-127

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Cardiologie et Maladies Vasculaires

par

Mickaël BONIN
né le 04 Mai 1989 à *Saint Claude (Jura)*

Présentée et soutenue publiquement le 05 Octobre 2018

Impact de l'inadéquation de diamètre entre prothèse et anneau aortique, sur la survenue de complications péri-procédurales, après un remplacement valvulaire aortique percutané par voie fémorale avec une prothèse de dernière génération.

Président : Monsieur le Professeur Patrice GUERIN

Directeur de thèse : Dr Vincent LETOCART

REMERCIEMENTS

Merci au Pr GUERIN de me faire l'honneur de présider mon jury, de m'avoir indéfectiblement soutenu lors de nos divers travaux communs, de me transmettre chaque jour ses connaissances, notamment dans le domaine de la cardiologie interventionnelle, de m'accorder sa confiance quand parfois j'en manque moi-même, et de m'offrir la possibilité d'intégrer cette passionnante spécialité qu'est la cardiologie interventionnelle.

Un grand merci au Dr LETOCART pour sa disponibilité, son aide, ses conseils et ses encouragements tout au long de l'élaboration de ce travail. Merci d'avoir su rebondir et me remotiver après notre premier échec, merci de ne pas avoir douté dans les moments difficiles. Merci également pour son enseignement précieux, « enchemisé », au lit du malade et en salle de cathétérisme.

Merci au Dr MANIGOLD de me faire l'honneur de faire partie de mon jury et de me transmettre au quotidien ses savoirs multiples, dans le domaine de la cardiologie interventionnelle, dans le domaine de la cardiologie en général, mais également dans des disciplines plus spirituelles.

Merci au Dr LANDE et au Pr ROUSSEL de me faire l'honneur de faire partie de mon jury et de juger ce travail. Vos savoirs, vos curiosités et vos qualités humaines seront des sources d'inspiration permanentes pour ma pratique future.

Merci au Dr HUCHET pour son compagnonnage étroit dans les domaines cliniques, la recherche en salle de cathétérisme et dans tous les moments de doute. C'est un « grand frère » cardiologique, mais également un modèle et un repère que j'aurai la lourde tâche de remplacer.

Merci à tous mes chefs successifs qui m'ont transmis, guidé et supporté lors de mes différents stages : je pense particulièrement au Dr FLORI, au Dr DEGUINES, au Dr GENET, au Dr ESNAULT, au Dr MALLIET, au Dr EVAÏN, au Dr CUEFF, au Pr LE TOURNEAU et au Pr PROBST. Une pensée particulière pour le Dr GUEFFET et le Dr GUIJARRO qui ont su guider mes premiers pas chancelants en cardiologie et faire naître en moi la passion.

Merci au Dr DURAULT, au Dr BOUKERROUCHA et à toute l'équipe des « moules » de néphrologie de Saint Nazaire.

Merci au Dr ETEMADI et au Dr PLESSIS pour vos enseignements d'abord dans les services puis en salle de cathétérisme, pour votre patience et votre rigueur.

Merci à tous mes co-internes successifs, que ce soit en cardiologie, aux explorations fonctionnelles ou en réanimation, pour tous les bons moments ensemble, mais aussi pour tous les moments plus délicats où ils ont été d'un soutien précieux. Une pensée toute particulière pour Pouline, Nico, PEG et Mister « Halfnut » sans qui l'internat n'aurait pas été aussi agréable.

Un GRAND merci à toute ma famille, particulièrement à mes parents, pour leur amour, leur soutien indéfectible et leurs encouragements, d'abord dans le biathlon puis dans la médecine. Merci également à ma petite sœur Mélanie, à mon parrain Denis, à mes oncles et à mes grands-parents pour avoir été des repères ainsi que des modèles de force et de courage !

A Léo et Marion avec qui nous avons partagé tant de joies, et surmonté tant d'épreuves dans nos études et nos vies personnelles. Que l'éloignement ne nous sépare jamais.

A Héloïse, ma moitié. Son amour, sa joie de vivre, son enjouement, sa force et sa volonté sans faille illuminent le quotidien. Merci également pour tes relectures assidues et tes avis « tranchés ».

A Mathias, notre rayon de soleil et petite boule de vie et de rires, qui nous bouscule et nous pousse jour après jour à donner le meilleur de nous-mêmes.

Au / à la futur(e) BONIN-BERTHELEMY, que la vie à venir te soit douce.

ABBREVIATIONS

ESC : société européenne de cardiologie

FeVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

TAVI : remplacement valvulaire aortique percutané

RVA : remplacement valvulaire aortique

PAPs : pressions artérielles pulmonaires systoliques

Euro-SCORE : European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

STS : Society of thoracic Surgeons

STS-PROM : Society of thoracic Surgeons – Predictive Risk Of Mortality

AVC : accident vasculaire cérébral

NYHA : New York Heart Association

ETO : échocardiographie trans-oesophagienne

2D : bidimensionnelle

BBG : bloc de branche gauche

IA : insuffisance aortique

ORL : oto-rhyno-laryngologique

bpm : battements par minute

ECG : électrocardiogramme

OR : Odds ratio

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IMC : indice de masse corporel

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	5
A.	Le rétrécissement aortique	6
B.	Prise en charge thérapeutique du rétrécissement aortique	7
C.	Importance du choix de la taille de prothèse et limites actuelles	17
D.	Objectifs	19
II.	Matériels et Méthodes	20
A.	Population étudiée	21
B.	Déroulement d'un remplacement valvulaire aortique percutané à Nantes	23
C.	Suivi des patients et recueil de données	25
D.	Analyse principale : critères de jugement	26
E.	Analyse secondaire	27
F.	Analyses statistiques	27
III.	RESULTATS	29
A.	Analyse principale	30
B.	Analyse secondaire	36
IV.	DISCUSSION	41
A.	Analyse principale	42
B.	Analyse secondaire	45
C.	Limites de l'étude	46
V.	CONCLUSION	48

I. INTRODUCTION

A. Le rétrécissement aortique

La sténose valvulaire aortique est la pathologie valvulaire cardiaque la plus fréquente dans les pays développés, elle touche essentiellement les personnes âgées (2 à 7% des plus de 65 ans)^{1,2}. L'étiologie largement prédominante est représentée par la sténose dégénérative également appelée maladie de Mönckerberg³. La sténose rhumatismale est en revanche devenue très rare dans les pays développés grâce à la prévention du rhumatisme articulaire aiguë par traitement antibiotique des angines streptococciques.

Cette maladie chronique évolue très lentement, jusqu'à la sténose serrée. Elle est donc longtemps asymptomatique avec à ce stade une mortalité très faible⁴⁻⁶. Cliniquement, la sténose aortique devient symptomatique essentiellement à l'effort sous la forme d'une dyspnée, d'un angor ou de lipothymies voire de syncopes. L'apparition de ces symptômes marque un tournant évolutif de la sténose valvulaire aortique avec une survie moyenne qui s'abaisse alors entre 5 ans (si symptomatique sous forme d'angor d'effort) et 2 ans (si symptomatique sous forme d'insuffisance cardiaque gauche)^{7,8}. Il s'agit donc d'une maladie très fréquente avec un pronostic péjoratif à court et moyen terme en l'absence de traitement.

Le diagnostic de sténose valvulaire aortique serrée, repose sur l'examen clinique et l'évaluation échocardiographique. Les critères diagnostiques retenus par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) dans ses recommandations de 2017⁹ sont:

- Une surface aortique inférieure à 1cm² (ou inférieure à 0,6 cm²/m²) ;
- Un gradient moyen transvalvulaire aortique > 40 mmHg ;
- Une vitesse maximale transvalvulaire >4 m/s.

Dans certains cas « limites » ; notamment en raison d'échographies techniquement difficiles, de paramètres discordants en raison d'une altération de la FeVG ou de valvulopathies associées ; d'autres examens peuvent être utiles comme l'échographie cardiaque d'effort, l'échographie transœsophagienne ou le scanner cardiaque avec l'évaluation des calcifications valvulaires^{9,10}.

B. Prise en charge thérapeutique du rétrécissement aortique

Il n'existe actuellement aucun traitement médical de la sténose valvulaire aortique ayant montré une amélioration du pronostic par rapport à l'évolution naturelle de la valvulopathie^{9,11,12}. Les seuls traitements permettant une amélioration des symptômes et du pronostic des patients sont le remplacement valvulaire aortique chirurgical ou percutané (TAVI), quel que soit l'âge¹³⁻¹⁵.

En cas de symptômes, l'indication théorique de remplacement valvulaire est indiscutable⁹.

Chez les patients asymptomatiques, un certain nombre de paramètres ont été décrits comme prédictifs d'événements cliniques graves et sont, à ce titre, également des indications de remplacement valvulaire aortique avec cependant un niveau de preuve moindre (Tableau 1). Parmi ces critères on retrouve : l'absence d'élévation tensionnelle à l'effort, l'altération de la FeVG à moins de 50%, une vitesse maximale transvalvulaire $> 5,5$ m/s, une progression de la vitesse maximale transvalvulaire $> 0,3$ m/s/an⁹, un score calcique valvulaire aortique scanographique élevé⁹.

Tableau 1 : indications du remplacement valvulaire aortique pour sténose valvulaire⁹		
	Classe de recommandation	Niveau de preuve
Le RVA est indiqué chez les patients souffrant de sténose valvulaire aortique sévère, symptomatique.	I	B
Le RVA est indiqué chez les patients souffrant d'un rétrécissement aortique serré « low-flow, low gradient » (gradient moyen < 40 mmHg) avec une fraction d'éjection réduite et ayant fait la preuve d'une réserve contractile, après l'exclusion des rétrécissements aortiques pseudo-sévères.	I	C
Le RVA est indiqué chez les patients souffrant de sténose valvulaire aortique sévère et devant bénéficier de pontages, d'une chirurgie de l'aorte ou d'une autre chirurgie valvulaire.	I	C
Le RVA est indiqué chez les patients asymptomatiques avec une sténose valvulaire aortique sévère et une altération de la FEVG<50% non liée à une autre cause.	I	C
Le RVA est indiqué chez les patients asymptomatiques avec une sténose valvulaire aortique sévère et dont l'épreuve d'effort est anormale et démasque des symptômes en lien avec la sténose aortique	I	C
Le RVA peut être envisagé chez les patients asymptomatiques, avec une sténose valvulaire sévère et une chute de pression artérielle à l'épreuve d'effort	IIa	C
Le RVA peut être envisagé chez les patients asymptomatiques, avec FEVG normale, sans anomalie sus-citée de l'épreuve d'effort, si le risque opératoire est faible et que l'un des critères suivants existe : <ul style="list-style-type: none"> - Sténose aortique très sévère définie par Vmax>5.5m/s ; - Calcification valvulaire sévère et progression de la Vmax de plus de 0,3m/s par an ; - élévation marquée des BNP, sur plusieurs mesures répétées, sans autre cause identifiée ; - Hypertension pulmonaire sévère (PAPs > 60 mmHg), confirmée par mesure invasive et sans autre cause identifiée. 	IIa	C
Le RVA peut être envisagé chez les patients avec une sténose valvulaire aortique modérée devant bénéficier d'un pontage aorto-coronarien, d'une chirurgie de l'aorte ascendante ou d'une autre chirurgie valvulaire après décision en Heart Team.	IIa	C
Le RVA peut être envisagé chez les patients symptomatiques avec une sténose aortique « low flow, low gradient » (gradient moyen < 40 mm Hg), avec une fraction d'éjection normale, après confirmation prudente de la sévérité de la sténose.	IIa	C
Le RVA peut être envisagé chez les patients symptomatiques, porteurs d'une sténose valvulaire aortique serrée « low flow, low gradient », avec dysfonction ventriculaire gauche, sans preuve de l'existence d'une réserve contractile, d'autant plus que le score calcique valvulaire aortique confirme la sévérité.	IIa	C

Actuellement, lorsqu'il est indiqué, il existe 2 modalités de remplacement valvulaire aortique : chirurgical ou par voie per-cutanée (TAVI).

1. Remplacement valvulaire aortique chirurgical

Le remplacement valvulaire aortique chirurgical sous circulation extra corporelle était encore récemment le traitement de référence de la sténose valvulaire aortique, permettant d'améliorer les symptômes et le pronostic des patients¹³⁻¹⁵.

L'invention de la circulation extra corporelle a permis l'essor de la chirurgie cardiaque à partir de 1960 avec l'implantation de la première valve cardiaque mécanique en position mitrale par le Dr Starr aux États-Unis¹⁶. Dans les années qui suivent les prothèses valvulaires biologiques ont été développées sous l'impulsion du Professeur Carpentier¹⁷. Actuellement plus de 200 000 remplacements valvulaires aortiques sont effectués chaque année dans le monde avec une forte progression du taux de bioprothèses qui atteint désormais 80% dans les pays développés¹³. À Nantes, plus de 500 remplacements valvulaires aortiques sont pratiqués chaque année, toutes valves confondues.

Le risque opératoire d'un remplacement valvulaire est estimé par des scores (Euro-SCORE Logistic, Euro-SCORE II, STS-score) qui ont été validés pour des patients opérés de pontage aorto-coronarien mais qui sont également utilisés pour définir, dans la pratique courante, le risque opératoire des chirurgies valvulaires¹⁸. Ces scores associent des critères cliniques, biologiques, échocardiographiques ainsi que la complexité de l'intervention à venir. Ils restent cependant imparfaits car ils ne prennent pas en compte un certain nombre de paramètres comme la fragilité gériatrique, les atteintes hépatiques, les irradiations médiastinales ou encore l'obésité. De plus ces scores ne sont pas applicables aux personnes âgées de plus de 90 ans car elles étaient très peu représentées dans les études qui ont permis leur validation¹⁹.

2. Remplacement valvulaire aortique per-cutané (TAVI)

a) Développement et progrès de la technique

Le rétrécissement aortique touche essentiellement les personnes âgées^{1,2}. Un grand nombre de patients atteints de cette maladie souffre également de comorbidités faisant augmenter le risque opératoire. En 2001, plus de 30 % des patients étaient récusés pour une

chirurgie de remplacement valvulaire^{1,20} ; et on estimait alors qu'un tiers des patients de plus de 80 ans n'était pas référé aux centres experts pour discuter la prise en charge¹. Dans ce contexte, des alternatives thérapeutiques et des techniques moins invasives ont été développées.

Le premier traitement non chirurgical de la sténose aortique était la valvuloplastie au ballon, développée dans les années 1980²¹. Malheureusement, les bons résultats fonctionnels immédiats ne se confirmaient pas dans le temps. En l'absence d'amélioration du pronostic par rapport à l'histoire naturelle de la maladie, la valvuloplastie n'a pas pu s'imposer comme une alternative légitime et durable à une chirurgie conventionnelle.

Par la suite la même équipe Rouennaise du Pr CRIBIER a développé une technique d'implantation de prothèse biologique aortique par voie percutanée. Le premier succès d'implantation chez l'homme s'est déroulé en 2002 par voie veineuse fémorale avec abord transeptal²². Plusieurs succès avec bons résultats fonctionnels, dans des indications « compassionnelles »²³, ont amené à poursuivre le développement de la technique. D'abord sur le plan matériel, les introducteurs ont nettement diminué en diamètre réduisant les complications des voies d'abord, en même temps que les valves ont évolué (jupette externe, possibilité de recapture...); ensuite sur le plan interventionnel avec le développement de la voie d'abord artérielle rétrograde²⁴, le développement des voies d'abord chirurgicales^{25,26} nécessaires en cas d'AOMI, et avec la généralisation de l'anesthésie loco-régionale²⁷.

Actuellement en France, une grande majorité des TAVI s'effectue par voie fémorale, et l'anesthésie générale tend à disparaître en dehors des voies d'abord chirurgicales²⁸.

Le nombre et la proportion de TAVI ne cesse de croître au fil du temps²⁹, à tel point que le volume de TAVI tend actuellement, à dépasser le volume de remplacements valvulaires aortiques chirurgicaux aux Etats Unis (Figures 1 et 2).

Figure 1 : Evolution du nombre de procédure TAVI d'après le registre TVT

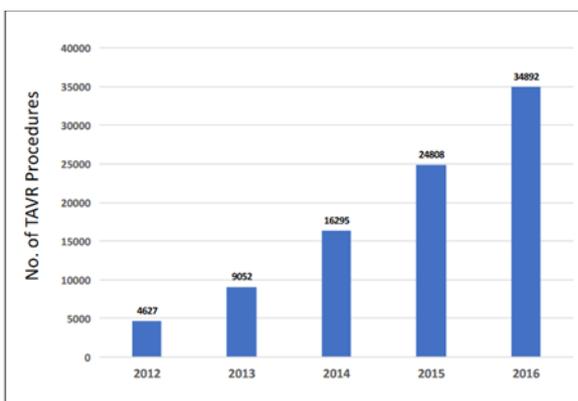
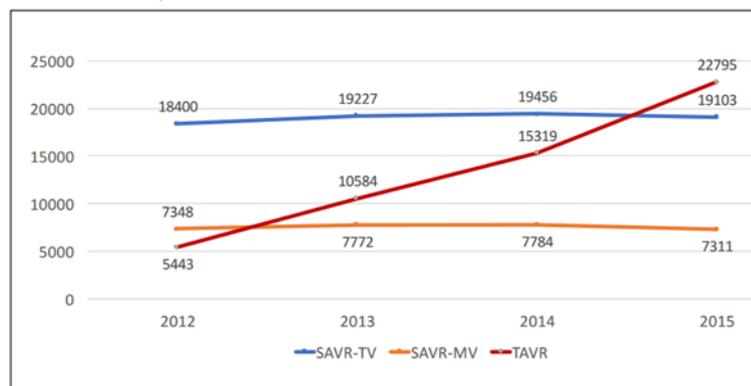


Figure 2 : Evaluation du nombre de TAVI et de remplacements valvulaires aortiques chirurgicaux aux Etats Unis d'après la base de données MediCare



SAVR-TV : remplacement chirurgical par bioprothèse

SAVR-MV : remplacement chirurgical par valve mécanique

TAVR : remplacement per-cutané

b) Essais randomisés

De grandes études randomisées ont comparé le TAVI à la chirurgie.

L'étude PARTNER B³⁰ révèle, chez les patients contre-indiqués pour une chirurgie, une diminution de la mortalité et une amélioration des symptômes dans le groupe TAVI (Edwards SAPIENS®) versus celui ayant reçu un traitement médical, au prix d'une augmentation des saignements.

PARTNER A³¹ quant à elle montre, chez les patients à haut risque chirurgical, une non infériorité sur la mortalité, du TAVI (Edwards SAPIENS®) en comparaison à la chirurgie. Des résultats comparables, chez les patients à haut risque chirurgical, ont été obtenus avec la valve Medtronic COREVALVE®³².

Ces premières études ont permis de valider l'utilisation du TAVI chez les patients souffrant d'une sténose aortique sévère symptomatique, contre indiqués pour une chirurgie ou à haut risque chirurgical³³.

A partir de là, de nombreux registres nationaux ont été développés³⁴⁻³⁶, parmi lesquels les registres français FRANCE-2³⁷ puis FRANCE TAVI³⁸ qui se sont attachés à collecter prospectivement les données des patients pris en charge par voie percutanée. L'ensemble des résultats de la « vraie vie » étant très encourageants, la tendance actuelle est à l'élargissement des indications du TAVI vers les populations à plus bas risque opératoire, en Europe³⁸ (Figure 3) et aux Etats Unis³⁴.

Figure 3 : Evolution de l'Euroscore Logistic chez les patients pris en charge pour TAVI en France

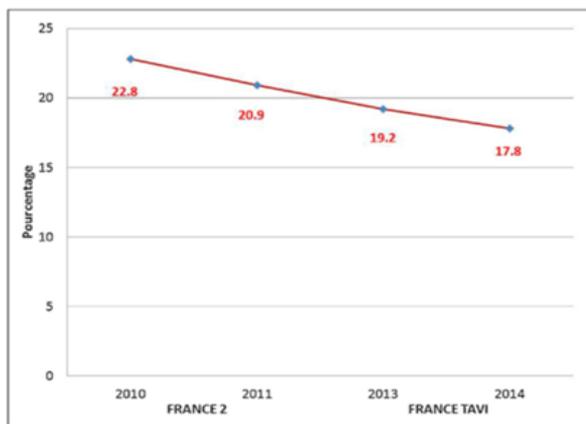


Image extraite de : Auffret, V. *et al.* *Presse Med* (2015).

C'est en ce sens que les dernières études randomisées ont été conduites, comparant le TAVI et la chirurgie chez les patients à risque chirurgical intermédiaire :

- L'étude de non infériorité PARTNER-II³⁹ comparait 1011 patients dans le groupe TAVI (valves Edwards SAPIENS XT®) à 1021 patients dans le groupe chirurgie. Les patients étaient jugés à risque chirurgical intermédiaire (STS score entre 8% et 4% ou moins selon l'avis collégial si comorbidité existante non prise en compte dans le score). Le score moyen de risque chirurgical STS était de 5,8% dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative concernant le critère composite associant décès toutes causes et accidents vasculaires cérébraux (AVC) invalidants à 2 ans : 19,3% dans le groupe TAVI contre 21,1% dans le groupe chirurgie (p=0,33). On observait même une diminution significative de ce critère composite dans le sous-groupe TAVI par voie fémorale, en comparaison du groupe chirurgie. Les complications étaient comparables aux études précédentes, à savoir significativement plus de fuites péri-prothétiques modérées à sévères, plus d'implantation de pacemaker et plus de complications vasculaires dans le groupe TAVI ; plus de complications hémorragiques majeures, d'insuffisance rénale aigue et de passages en fibrillation atriale dans le groupe chirurgie. Sur le plan hémodynamique, si les deux techniques permettaient une amélioration significative du gradient moyen trans-valvulaire et de la surface valvulaire, cette amélioration était significativement plus importante avec le TAVI.
- L'étude de non infériorité SURTAVI⁴⁰ incluait également des patients à risque chirurgical intermédiaire (STS-PROM évalué entre 3 et 15%, moyenne dans l'étude 4,5%). Le critère de jugement principal était également composite, associant la mortalité toutes causes et les AVC invalidants à 2 ans. Cet événement était retrouvé

chez 12.6% des 864 patients pris en charge par TAVI (Medtronic COREVALVE® ou Medtronic Evolut-R®) , et chez 14.0% des 796 patients pris en charge par chirurgie (p non infériorité > 0,999). Le profil de complication était similaire à celui de PARTNER-II, à savoir : plus d'implantation de pacemaker, plus d'insuffisance rénale aiguë, de fibrillation atriale et de transfusion sanguine dans le groupe chirurgie et plus de complications vasculaires dans le groupe TAVI. Enfin, comme précédemment, les paramètres hémodynamiques évoluaient favorablement après les 2 procédures, avec un bénéfice supplémentaire pour le TAVI au prix toutefois d'un surplus d'insuffisances aortiques $\geq 2/4$ (5,3% dans le groupe TAVI, versus 0,6% pour la chirurgie).

Concernant les patients à bas risque chirurgical, 2 études ont été pour le moment publiées :

- L'essai de supériorité NOTION⁴¹, mené entre 2009 et 2013 au Danemark et en Suède, a randomisé 280 patients de plus de 70 ans, souffrant de sténose valvulaire aortique serrée symptomatique, pour être pris en charge par voie percutanée (fémorale 96,5 %, sous-clavière 3,5 %, valve Medtronic COREVALVE®) ou par méthode chirurgicale (valves biologiques). Les patients porteurs d'une autre valvulopathie significative ou d'une coronaropathie sévère étaient exclus. Le score STS-PROM moyen était de 2,9% et parmi ces 280 patients 81,8% était à bas risque chirurgical (STS-PROM < 4%). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le critère de jugement principal composite (mortalité toutes causes, AVC, infarctus du myocarde) évalué à 1 an : respectivement 13,1% et 16,3% (p = 0,43) dans les groupes TAVI et chirurgie. Il n'y avait pas de différence significative concernant la survenue d'AVC ou la mortalité toute cause. Le profil de complication était celui attendu c'est-à-dire plus de pacemaker (38,0%) et d'insuffisances aortiques modérées à sévères (15,7%) dans le groupe TAVI ; plus de chocs cardiogéniques (10,4%), d'insuffisance rénale aiguë (6,7%), de saignement majeur (20,9%) et de fibrillation atriale (57,8%) dans le groupe chirurgie. A noter que l'amélioration des paramètres hémodynamiques valvulaires était plus importante dans le groupe TAVI mais que les patients restaient plus dyspnéiques à 1 an dans ce même groupe (29,5% en classe II NYHA, versus 15,0% dans les groupe chirurgie ; p=0,01). A 2 ans⁴² les résultats se maintiennent, sans différence significative sur le critère de jugement principal et les événements qui le composent, y compris dans le sous groupe des patients avec STS-PROM score <

4% (n= 226). A noter que la différence sur la classe NYHA observée à 1 an n'existe plus (p = 0,44), possiblement en lien avec une tendance à la diminution des fuites aortiques péri-prothétiques avec le temps (45,5% de fuite absente ou de trace à 2 ans, versus 28,9% à 1 an). Cependant, l'absence de supériorité du TAVI comparé à la chirurgie dans cette population tout venant, et particulièrement dans le sous groupe à bas risque, est difficilement extrapolable actuellement puisque les dispositifs (COREVALVE®) et les techniques (anesthésie locale dans seulement 18,3% des cas, mesure des tailles d'anneau aortique par échocardiographie trans-oesophagienne (ETO) 2D donc probablement sous estimées^{43,44}) ont beaucoup progressé depuis.

- L'essai de faisabilité LRT (Low Risk TAVR Trial)⁴⁵ comparait 200 patients à bas risque chirurgical (STS-PROM \leq 3%) inclus prospectivement et pris en charge par voie percutanée fémorale ; à 719 patients rétrospectifs (base de données STS), à bas risque chirurgical (STS-PROM \leq 3%) pris en charge pour remplacement valvulaire aortique isolé chirurgical avec mise en place d'une bioprothèse. Le critère de jugement principal était la mortalité à 30 jours. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 populations mais on relevait l'absence totale d'événement dans le groupe TAVI (versus 1,7% dans le groupe chirurgie). Par ailleurs, dans le groupe TAVI : aucun AVC avec séquelle à 30 jours, 6,5% seulement de pacemaker *de novo* sans différence significative avec la chirurgie (p = 0,74) et seulement 0,5% d'IA \geq 2/4 à la sortie d'hospitalisation.

Ces résultats sont très encourageants dans la population à bas risque, avec des taux particulièrement bas d'insuffisance aortique significative et d'implantation de pacemaker post-procédure. En effet le moindre degré de calcification et la meilleure qualité du tissu conducteur chez ces patients plus jeunes et à moindre risque permettent probablement une meilleure tolérance de la contrainte mécanique liée au TAVI. Il faudra cependant confirmer ces données dans une étude randomisée avant d'élargir les indications du TAVI aux patients à bas risque.

c) Recommandations

Les recommandations actuelles sur l'utilisation du TAVI en cas d'indication à un remplacement valvulaire aortique pour sténose aortique, découlent directement des résultats de ces essais randomisés.

Selon les recommandation européennes⁹ (Tableau 2) :

- Si le risque chirurgical est faible et qu'il n'existe pas de comorbidité non prise en compte par le score de risque (par exemples : chirurgie thoracique préalable, thorax radique, déformations thoraciques importantes, restriction de mobilité, fragilité gériatrique...), alors la prise en charge doit être chirurgicale.
- Dans les autres cas la discussion doit être collégiale. Cette discussion collégiale doit notamment tenir compte des comorbidités non prises en compte dans les scores de risque, de facteurs anatomiques et techniques, ainsi que des autres atteintes cardiaques pouvant nécessiter une intervention (valvulopathie, coronaropathie, hypertrophie myocardique...).

Tableau 2 : Recommandations européennes sur le type d'intervention à privilégier en cas d'indication à un remplacement valvulaire aortique pour sténose aortique.		
	Classe de recommandation	Niveau de preuve
Le choix du type d'intervention doit être basé sur une évaluation soigneuse des possibilités techniques et de la balance bénéfice-risque de chaque modalité (liste des comorbidités à prendre en compte dans les recommandations). L'expertise et les résultats attendus locaux pour chacune des interventions sont également à prendre en compte.	I	C
Le remplacement aortique chirurgical est recommandé chez les patients à bas risque chirurgical (STS ou EuroSCORE II < 4% ou logistic EuroSCORE < 10%) sans autre facteur de risque de mortalité non inclus dans les scores de risque (fragilité, aorte porcelaine, irradiation thoracique...).	I	B
Le TAVI est recommandé pour les patients contre-indiqués à la chirurgie.	I	B
Chez les patients à risque chirurgical augmenté (STS ou EuroSCORE II ≥ 4% ou logistic EuroSCORE ≥ 10%) ou / et qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque de mortalité non inclus dans les scores (fragilité, aorte porcelaine, thorax radique...), la décision entre TAVI et chirurgie doit être prise en Heart Team, en fonction des données individuelles du patient. Le TAVI doit être préféré chez les sujets âgés pour qui la voie fémorale est accessible.	I	B

La mise à jour de 2017 des recommandations américaines⁴⁶ est tout à fait concordante. Elle insiste cependant sur l'importance d'une espérance de vie supérieure à 12 mois pour envisager un TAVI, et sur la possibilité d'élargir les indications aux patients souffrant d'une sténose valvulaire aortique serrée symptomatique, à risque chirurgical intermédiaire, en fonction de facteurs de risques opératoires individuels et des préférences du patient (classe IIa, niveau de preuve B-R).

Il n'est pas actuellement question d'élargir les indications aux patients à bas risque chirurgical.

d) Complications

Malgré les nombreux progrès réalisés, le TAVI n'est pas sans risque. En effet plusieurs complications, parfois graves, sont en lien direct avec la procédure de TAVI⁴⁷.

* Parmi les plus fréquentes, on retrouve la survenue de troubles conductifs. Malheureusement, il n'y a à ce jour pas de franche diminution de ces complications, voire on observe une augmentation des troubles conductifs de bas grade^{48,49} et du taux d'implantation de pacemaker^{34,38}, particulièrement avec la valve Edwards SAPIENS 3®⁵⁰, bien que ces données soient inconstantes⁵¹. Les registres récents SOURCE 3⁵² et FORWARD⁵³, incluant uniquement les dispositifs de dernière génération rapportent 12,1% d'implantation de pacemaker à 30 jours avec la valve Edwards SAPIENS 3®⁵², et 18,3% avec la valve Medtronic Evolut-R®⁵³. Ces troubles conductifs ne sont pas anodins puisqu'associés à un moins bon résultat de la procédure :

- Le BBG *de novo* persistant est associé à une moins bonne récupération fonctionnelle et à un moindre remodelage positif^{50,54}. Il est également associé à une augmentation du taux de mort subite cardio-vasculaire (d'autant plus que QRS > 160 ms)⁵⁵, à une augmentation du risque d'implantation d'un pacemaker définitif⁵⁰ et est suspect d'être associé à une augmentation de mortalité toutes causes⁴⁷.
- L'implantation d'un pacemaker *de novo* est également associée à une augmentation de la morbidité avec une moins bonne récupération fonctionnelle et une altération de la FeVG^{56,57}. Son impact sur la mortalité n'est pas certain, et est actuellement débattu^{52,58,59}.

* Les insuffisances aortiques péri-prothétiques sont également plus fréquentes lors des TAVI que lors des chirurgies^{30,39,41,42}. Lorsqu'elles sont significatives (grade ≥ 2), elles sont associées à une augmentation de la mortalité toutes causes et à une moindre récupération fonctionnelle^{36,60,61}. Heureusement, l'amélioration des techniques d'implantation³⁴ et l'apparition des nouvelles valves ont permis de diminuer drastiquement cette complication (Figure 4). Les données les plus récentes rapportent 2,6% d'IA ≥ 2 avec la valve Edwards SAPIENS 3®⁵² et 1,9%⁵³ avec la Medtronic Evolut-R®.

Figure 4 : Evolution des fuites péri-prothétiques après TAVI aux Etats-Unis

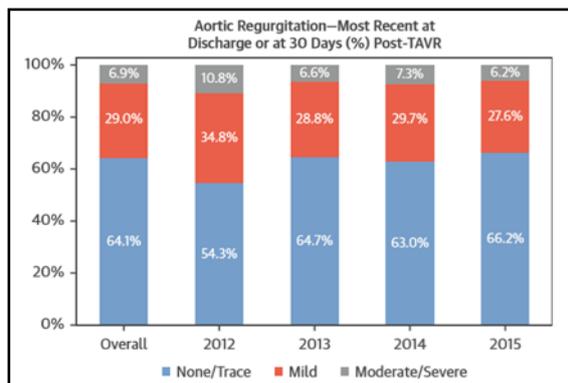


Image extraite de : Grover, F. L. *et al. Journal of the American College of Cardiology* (2017).

Les événements cérébro-vasculaires étaient initialement préoccupants, car plus fréquents après TAVI qu'après chirurgie^{30,31} et associés à une augmentation de la mortalité hospitalière et à 30 jours^{35,62}. Heureusement, avec les progrès de la technique, ces événements tendent à franchement diminuer et ne sont plus significativement différents entre TAVI et chirurgie^{39,40,42}. On rapporte récemment 1,4% d'événements cérébro-vasculaires à 30 jours avec l'Edwards SAPIENS 3®⁵² et 2,8 avec la Medtronic Evolut-R®⁵³.

Concernant les complications vasculaires majeures et les saignements majeurs, ils ont également franchement diminué au fil du temps grâce notamment à la miniaturisation des dispositifs. On atteint actuellement respectivement 4,1% et 5,0% avec l'Edwards SAPIENS 3®⁶³ ; 1,5 à 6,5% et 3,3 à 7,3% avec la Medtronic Evolut-R®^{51,53}.

Enfin d'autres complications plus graves telles les ruptures d'anneaux, et les tamponnades ont été rapportées. Elles sont heureusement devenues exceptionnelles^{38,52}, notamment grâce à une meilleure connaissance des facteurs de risques de telles complications : on sait maintenant que le sur-sizing de la prothèse (particulièrement si > 20%) et d'importantes calcifications de l'anneau aortique ou de la chambre de chasse du ventricule gauche sont des facteurs de risque majeurs de rupture d'anneaux^{64,65}.

C. Importance du choix de la taille de prothèse et limites actuelles

A l'heure de l'élargissement des indications du TAVI aux patients à risque chirurgical intermédiaire, voire à faible risque, il apparaît essentiel de limiter les complications au maximum, notamment les complications conductives et les implantations de pacemaker.

Pour cela, le choix de la taille de prothèse est un élément clé. En effet il semble que bon nombre des complications induites par le TAVI soit plus ou moins directement liées à une

inadéquation (mismatch) entre la taille de la prothèse implantée et la taille de l'anneau aortique :

- Effet du sur-sizing : comme développé ci-dessus, un sur-sizing important de la taille de prothèse est associé à une augmentation du risque de rupture d'anneau aortique^{64,65}. Il semble également que le degré de sursizing soit corrélé au risque d'implantation de pacemaker. Quelques études évaluant des valves Edwards®⁶⁶ ou Medtronic®⁶⁷ de première génération, ou différents modèles de valve⁶⁸ vont dans ce sens. Ce fait est cependant débattu, puisque l'association n'a pas été retrouvée en méta-analyse⁶⁹, ni dans les 2 études évaluant des valves Edwards® de dernière génération sur des effectifs cependant relativement réduits (229 et 283 patients)^{70,71}. Enfin le sur-sizing est suspecté de favoriser l'apparition de BBG⁵⁰ après un TAVI.
- Effet du sous sizing : il est principalement connu pour être associé à une augmentation du risque d'insuffisance aortique péri-prothétique significative^{61,72,73} dont on connaît le pronostic péjoratif.

Cependant nous ne disposons actuellement que d'un nombre limité de tailles de prothèse obligeant parfois à d'importants sur-sizing ou sous-sizing en particulier chez les patients avec taille d'anneau à la frontière entre 2 tailles de valve (« zone grise » pour les valves Edwards®, ou limites pour les valves Medtronic® (Figures 5 et 6)).

Par ailleurs les données de la littérature actuellement disponibles sont difficilement extrapolables, puisqu'elles portent pour leur immense majorité, sur des dispositifs qui ne sont plus utilisés ou sur de faibles échantillons^{70,71}.

Figure 5 : Correspondance diamètre d'anneau / taille de prothèse fournie pour la valve Edwards SAPIENS 3®

Diamètre dérivé (mm) de la Surface de l'anneau 3D	20,0	20,2	20,5	20,7	21,0	21,1	21,4	21,7	22,0	22,3	22,6	22,8	23,0	23,1	23,4	23,7	23,9	24,0	24,2	24,5	24,7	25,0				
Surface 3D de l'anneau (mm ²)	314	320	330	338	346	350	360	370	380	390	400	410	415	420	430	440	450	452	460	470	480	490				
% de la surface de l'anneau + ou - nominale par 3D CT	23 mm	29,3	26,9	23,0	20,1	17,3	16,0	12,8	9,7	6,8	4,1	1,5	-1,0	-2,2	-3,3	-5,6	-7,7	-9,8								
	26 mm										29,8	26,6	25,1	23,6	20,7	18,0	15,3	14,8	12,8	10,4	8,1	5,9				
	29 mm																									
	25,2	25,5	25,7	26,0	26,2	26,4	26,5	26,7	26,9	27,2	27,4	27,6	27,9	28,0	28,1	28,3	28,5	28,8	29,0	29,2	29,4	29,5	29,6	29,9	30,1	30,3
	500	510	520	530	540	546	550	560	570	580	590	600	610	615	620	630	640	650	660	670	680	683	690	700	710	720
	3,8	1,8	-0,2	-2,1	-3,9	-4,9	-5,6	-7,3	-8,9																	
	29,8	27,3	24,8	22,5	20,2	18,9	18,0	15,9	13,9	11,9	10,0	8,2	6,4	5,5	4,7	3,0	1,4	-0,2	-1,7	-3,1	-4,6	-5,0	-5,9	-7,3	-8,6	-9,9

Figure 6 : Correspondance diamètre d'anneau / taille de prothèse fournie pour la valve Edwards SAPIENS 3®

Medtronic	Evolut™ R			Corevalve®
				
Taille (mm)	23	26	29	31
Diamètre minimal des vaisseaux (mm)	5.0			6.0
Diamètre de l'anneau (mm)	18 - 20	20 - 23	23 - 26	26 - 29
Périmètre de l'anneau (mm, P=Dx π)	56.5 - 62.8	62.8 - 72.3	72.3 - 81.7	81.7 - 91.1
Diamètre moyen des sinus de Valsalva (mm)	≥ 25	≥ 27	≥ 29	≥ 29
Hauteur moyenne des sinus de Valsalva (mm)	≥ 15	≥ 15	≥ 15	≥ 15

D. Objectifs

L'objectif principal de notre travail était donc d'évaluer l'impact du mismatch entre taille de prothèse et taille d'anneau aortique sur les complications péri-procédurales, chez des patients pris en charge pour un TAVI par voie fémorale avec mise en place d'une prothèse de dernière génération.

L'objectif secondaire était de rechercher une éventuelle augmentation des complications péri-procédurales chez les patients implantés d'une valve Edwards®, avec taille de l'anneau en « zone grise ».

II. Matériels et Méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective de cohorte, monocentrique, incluant consécutivement les patients pris en charge pour un remplacement valvulaire aortique percutané par voie fémorale à Nantes entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016.

A. Population étudiée

Tous les patients répondant à ces critères étaient potentiellement incluables dans l'étude, sous réserve d'avoir donné leur consentement éclairé écrit pour l'exploitation des données les concernant dans le registre France-TAVI.

La population de patients inclus était séparée en 2 sous groupes : les patients ayant reçu une valve Edwards SAPIENS 3®, et ceux ayant reçu une valve Medtronic COREVALVE®. L'ensemble des critères de jugement était évalué séparément dans ces 2 groupes compte tenu du caractère balloon-expandable pour la première et self-expandable pour la seconde, d'un profil de complications, notamment conductives^{35,47,69,74} ; ainsi que d'un profil de tolérance au sur-sizing⁶⁸ bien différent entre ces 2 types de valve.

1. Screening et inclusion des patients

Chaque patient bénéficiait initialement d'un bilan préopératoire complet (échocardiographie trans-thoracique, coronarographie, doppler artériel des troncs supra-aortiques, explorations fonctionnelles respiratoires, radiographies thoraciques de face et de profil, bilan infectieux oto-rhyno-laryngologique (ORL) et stomatologique, évaluation gériatrique). A la suite de ce bilan, chaque cas était discuté collégalement en Heart Team médico-chirurgicale (comprenant notamment le duo de cardiologues implantateurs, un ou plusieurs chirurgiens thoraciques, un ou plusieurs cardiologues non interventionnels). Le bilan était alors, le cas échéant, complété par un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection, pour une étude des possibilités d'abord vasculaire fémoral (diamètres, tortuosités et calcifications des axes artériels), étude de la morphologie de la valve aortique, positionnement des ostia coronaires par rapport à l'anneau, et recherche de contre-indication technique au geste de TAVI. C'est à la suite de cette discussion que les patients étaient orientés vers une prise en charge percutanée de leur valvulopathie, compte tenu :

- d'un haut risque opératoire (évalué par l'Euroscore-II, le STS-score, un consensus médico-chirurgical ou un contexte polyopathologique) ;

- d'une pathologie associée contre-indiquant la chirurgie (thorax hostile, cirrhose, insuffisance respiratoire, pathologie neurologique sévère) ;
- d'une balance bénéfices/risques individuelle en faveur d'une prise en charge percutanée.

2. Critères d'inclusion

Les patients éligibles répondaient aux critères de la Société Européenne de Cardiologie d'indication à réalisation d'un TAVI :

- sténose valvulaire aortique serrée (définie par une surface valvulaire $< 1\text{cm}^2$ ou $0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$; vitesse maximale trans-valvulaire $> 4\text{m/s}$; gradient moyen trans-valvulaire $> 40\text{mmHg}$) ;
- symptomatique ;
- récusée pour une prise en charge chirurgicale conventionnelle ou jugée à haut risque chirurgical après discussion collégiale en « Heart Team » ;
- espérance de vie estimée > 1 an ;
- bénéfice fonctionnel attendu en post-procédure ;
- absence de cardiopathie associée ou de comorbidité dont le pronostic est défavorable en dehors de la prise en charge valvulaire.

3. Critères d'exclusion

- voie d'abord non fémorale ;
- valve implantée de première génération, c'est-à-dire un autre dispositif que la valve Edwards SAPIENS 3® ou la valve Medtronic EVOLUT R® ;
- patient porteur d'un pacemaker ou d'un défibrillateur automatique implantable endocavitaire avant l'intervention ;
- antécédent de remplacement valvulaire aortique (Valve in Valve) ;
- scanner considéré comme non interprétable ;
- absence de consentement pour l'exploitation des données recueillies.

B. Déroulement d'un remplacement valvulaire aortique percutané à Nantes

1. Procédure d'implantation

L'ensemble des procédures était réalisé par le même duo de cardiologues interventionnels séniors, ayant une importante expérience d'implantation de valves aortiques percutanées.

Les interventions se déroulaient en salle de cathétérisme interventionnel, sous surveillance continue du rythme cardiaque, et sous surveillance rapprochée des paramètres hémodynamiques, en présence des 2 médecins implantateurs, de 2 manipulateurs en radiologie interventionnelle, d'un sertisseur, d'un infirmier anesthésiste, d'un médecin anesthésiste et d'un médecin échocardiographe.

L'environnement pharmacologique était géré par l'anesthésiste (présent en salle pour toutes les procédures). Une dose d'héparine (0,5 mg/kg) était injectée après mise en place de la voie d'abord principale. L'anesthésie locale était effectuée par injection d'un mélange de Lidocaïne et de Bicarbonate de Sodium (4cc de bicarbonates pour 20cc de Lidocaïne) aux sites de ponctions. L'anesthésie locale était associée à une sédation par perfusion continue de rémifentanyl, de sufentanyl et/ou de midazolam (au choix de l'anesthésiste responsable). Pour les patients sous anticoagulants au long cours, aucun antiagrégant plaquettaire n'était prescrit, excepté pour ceux ayant été traité par angioplastie trans-cutanée dans les 12 mois précédents. Pour les patients sans traitement anti-thrombotique :

- une perfusion d'aspirine 250 mg en dose de charge était administrée en péri-procédure, avec une dose d'entretien de 75 mg par jour au long cours ;
- une dose de charge de Clopidogrel était administrée en péri-procédure et relayée par une dose de 75 mg par jour pour une durée d'un mois après l'implantation.

Le premier temps de l'intervention consistait en une ultime relecture du scanner réalisé au cours du bilan pré-opératoire permettant entre autre :

- de déterminer avec précision le diamètre de l'anneau aortique et donc de la valve à implanter ;
- de sélectionner l'axe ilio-fémoral, le plus favorable ;
- de déterminer l'incidence de travail.

Le second temps opératoire consistait en la mise en place d'une triple voie d'abord vasculaire :

- voie veineuse fémorale 7 French pour la mise en place d'une sonde d'entraînement électro-systolique au niveau du ventricule droit ;
- voie artérielle fémorale 5 French, controlatérale à la voie d'abord principale préalablement choisie. Elle permettait dans un premier temps une angiographie fémorale sur la voie d'abord principale par cross-over, pour guider la hauteur de la ponction afin de s'assurer d'un abord antérieur sur l'artère fémorale commune. Dans un second temps elle permettait la mise en place d'une « pig tail » afin de repérer le fond de la cusp aortique non coronaire et d'injecter l'iode pour les aortographies ;
- voie artérielle fémorale commune principale de diamètre adapté à la valve choisie lors de la préparation de la procédure.

Le troisième temps était dédié à la mise en place de la prothèse. Tout d'abord le rétrécissement aortique était franchi par voie artérielle rétrograde à l'aide d'un guide non traumatique. Un premier repérage du plan de l'anneau était réalisé, à l'aide d'une aortographie, dans l'incidence perpendiculaire au plan de l'anneau, préalablement déterminée lors de la phase de préparation. Une valvuloplastie au ballon était réalisée systématiquement lors d'une courte stimulation ventriculaire droite rapide (180 bpm). Puis la valve était amenée par voie artérielle rétrograde, sur son guide porteur, et positionnée en regard du plan de l'anneau. Le positionnement était guidé par aortographie (autant d'injection que nécessaire). Enfin la valve était larguée lors d'une courte stimulation ventriculaire droite rapide (180 bpm) pour la valve Edwards SAPIENS 3® et sans stimulation ventriculaire rapide pour la valve Medtronic Evolut-R®.

Le quatrième et dernier temps évaluait le résultat, notamment l'importance d'une éventuelle fuite aortique d'abord par aortographie, puis par échocardiographie. Le cas échéant une post-dilatation au ballon, voire l'implantation d'une seconde valve dans la première, pouvait être nécessaire en cas de fuite sévère.

Enfin la voie d'abord artérielle principale était fermée par technique du pre-closing à l'aide de deux dispositifs ProGlide®. L'absence de complication vasculaire était vérifiée par angiographie à l'aide de la voie d'abord artérielle controlatérale, par la technique du cross-over. La voie artérielle secondaire et la voie veineuse étaient fermées par compression manuelle ou par dispositif ProGlide®.

2. Surveillance post-implantation

Une surveillance continue du rythme cardiaque était réalisée pour un minimum de 24 heures. Elle pouvait être prolongée à la discrétion des médecins en fonction des éventuels troubles du rythme ou troubles conductifs mis en évidence.

Une surveillance rapprochée des abords vasculaires était également réalisée, le premier lever était autorisé à 24 heures en l'absence de complication.

Enfin une échocardiographie de contrôle était systématiquement réalisée à 48 heures puis avant la sortie.

Le cas échéant une surveillance plus rapprochée pouvait être mise en place si la situation clinique l'exigeait.

C. Suivi des patients et recueil de données

Les données cliniques étaient extraites du dossier médical des patients.

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

L'ensemble des données a été colligé dans une base de données générale permettant l'analyse statistique. Une partie de ces données était ensuite exportée vers le registre France-TAVI, sous la responsabilité de la Société Française de Cardiologie.

Concernant la méthode de mesure des anneaux aortiques natifs, le protocole suivant était appliqué : la surface de l'anneau était mesurée sur l'angio-scanner corps entier de repérage réalisé lors du bilan pré-opératoire, sur une séquence injectée au temps artériel avec acquisition synchronisée à l'ECG en mid-systole à 30%. Une analyse en double oblique, avec positionnement au ras du fond des cusps aortiques permettait de repérer le plan de l'anneau aortique et d'en mesurer la surface par un contourage précis. Cette surface était mesurée par 2 opérateurs entraînés, en aveugle, et la moyenne des 2 valeurs servait à calculer le diamètre de l'anneau. Si une différence de plus de 10% apparaissait entre les 2 mesures de surface, un 3^{ième} opérateur aveugle des 2 autres effectuait la mesure. On prenait dans ce cas la moyenne des 2 valeurs les plus proches (en valeur absolue) pour calculer le diamètre de l'anneau.

Le diamètre de l'anneau aortique natif était ensuite exprimé en millimètres et était calculé selon la méthode de la dérivée de surface par la formule⁷⁵ :

$$\underline{2 \times \sqrt{(\text{surface moyennée} / \pi)}}$$

A partir de cette mesure on définissait un degré de mismatch entre le diamètre de la valve implantée et le diamètre de l'anneau aortique (en pourcentage) :

$$\text{mismatch (\%)} = \left(\frac{\text{diamètre de la valve implantée}}{\text{diamètre de l'anneau aortique}} - 1 \right) \times 100$$

D. Analyse principale : critères de jugement

L'objectif principal de ce travail était de rechercher un lien de causalité entre le mismatch de taille de la prothèse implantée au cours d'un TAVI par voie fémorale avec l'anneau aortique natif, et la survenue de complications péri-procédurales.

1. Critère de jugement principal

Il s'agissait de la variation du risque d'implantation de pacemaker intra-hospitalier *de novo*, en fonction du degré de mismatch. L'implantation de pacemaker *de novo* était définie comme la nécessité de pose d'un pacemaker durant le même temps hospitalier que le remplacement valvulaire, chez une personne qui n'en était pas équipée au préalable.

2. Critères de jugement secondaires

Il s'agissait de la différence des moyennes de mismatch entre les patients sans et avec l'une des complications suivantes :

- bloc de branche gauche complet *de novo* persistant à la sortie d'hospitalisation ;
- insuffisance aortique péri-prothétique de grade $\geq 2/4$, évalué sur l'échocardiographie à la sortie d'hospitalisation ;
- mortalité intra-hospitalière ;
- rupture d'anneau aortique ;
- tamponnade liée à la procédure ;
- accident vasculaire cérébral constitué;

- infarctus du myocarde péri-procédural, c'est-à-dire survenant dans les 72 heures suivant le geste.

L'ensemble de ces événements était défini selon les recommandations VARC 2⁷⁶.

E. Analyse secondaire

Elle portait uniquement sur la population des patients ayant reçu une valve Edwards SAPIENS 3®.

Son objectif était de rechercher un éventuel surplus de complications péri-procédurales chez les patients avec un diamètre d'anneau en « zone grise », c'est-à-dire un diamètre d'anneau à la frontière entre 2 tailles de valves, c'est-à-dire un diamètre d'anneau supérieur à 23,1 mm et inférieur à 23,7 mm, ou supérieur à 26,0 mm et inférieur à 26,5 mm.

Le critère de jugement était composite, comprenant la survenue d'un ou plusieurs des événements, tels que définis précédemment, parmi :

- l'implantation de pacemaker intra-hospitalier *de novo*;
- bloc de branche gauche *de novo* ;
- la mortalité intra-hospitalière ;
- les ruptures d'anneau aortique ;
- les tamponnades liées à la procédure ;
- les accidents vasculaires cérébraux ;
- les infarctus du myocarde péri-procéduraux ;
- le d'insuffisance aortique péri-prothétique de grade $\geq 2/4$, évalué sur l'échocardiographie à la sortie d'hospitalisation ;

Chacun des événements composant ce critère de jugement était également comparé entre les 2 groupes, « zone grise » et hors « zone grise ».

F. Analyses statistiques

Une analyse descriptive de l'ensemble des patients a été réalisée. Pour les variables qualitatives, les effectifs et pourcentages de chaque modalité sont présentés. Pour les variables quantitatives, la description comporte la moyenne et l'écart-type. La normalité de distribution des variables était testée par le test de Shapiro et Wilk. Les variables quantitatives étaient comparées par un test t de Student lorsque la distribution était normale, par un test de Mann-

Withney lorsque la distribution différait significativement de la normalité selon le test de Shapiro et Wilk. Les variables qualitatives étaient comparées par le test exact de Fisher.

Des modèles de régression logistique ont permis d'analyser l'implantation des pacemakers et l'apparition d'un bloc de branche gauche complet *de novo*. Les modèles logistiques sont présentés avec l'odd-ratio et son intervalle de confiance à 95%. Des analyses univariées et multivariées ont permis d'ajuster sur les facteurs de confusion potentiels. Toutes les interactions sont testées dans ce modèle final.

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

Les analyses statistiques étaient effectuées avec les logiciels Excel® 2010 (MICROSOFT), GraphPad® 5 (PRISM), SAS version 9.4 et IBM SPSS Statistics version 19.

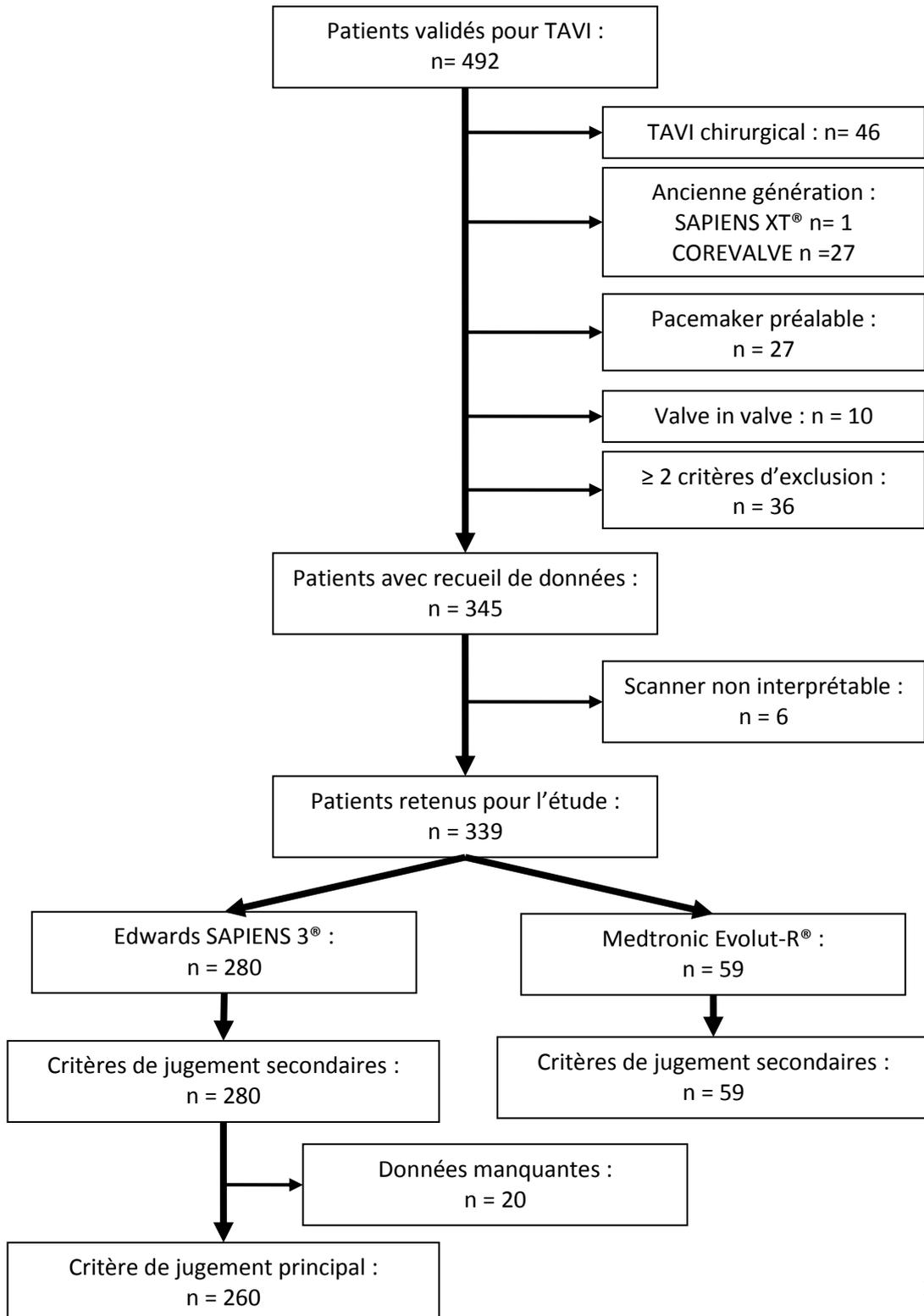
III. RESULTATS

A. Analyse principale

1. Description de la population

Entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2016, 492 patients se sont présentés au CHU de Nantes pour une procédure TAVI, après validation collégiale. La répartition des patients est présentée dans la Figure 7.

Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude.



153 patients présentaient un ou plusieurs critères d'exclusion. La mesure du diamètre de l'anneau ne pouvait être faite de manière fiable chez 6 patients, faute de qualité du scanner. Au total 339 patients étaient inclus. Parmi eux 280 (82,6%) avaient reçu une valve Edwards SAPIENS 3® et 59 (17,4%) avaient reçu valve Medtronic Evolut-R®.

2. Données démographiques

Elles sont décrites dans le Tableau 3. L'âge moyen au moment de l'intervention était d'environ 82 ans dans les 2 sous populations. La parité était globalement respectée et on observait une majorité de patient en stade 2 et 3 de la NYHA.

Il y avait une proportion importante de patients traités par anti coagulation curative (35,6 à 36,7%) principalement en lien avec une fibrillation atriale, ainsi que de patients diabétiques (22,4 à 23,7%) dans les 2 populations.

Tableau 3 : données cliniques et démographiques pré-opératoires

	Sapiens 3 (n = 280)	Evolut-R (n = 59)	p
Age (années)	81,9 ± 7,4	82,1 ± 7,1	0,77
Sexe masculin, n (%)	153 (54,6)	26 (44,1)	0,15
Taille (cm)	163,0 ± 8,7	159,7 ± 8,1	0,006
Poids (kg)	72,9 ± 14,8	70,3 ± 14,9	<0,001
BMI (kg/m ²)	27,4 ± 8,7	27,5 ± 5,1	0,99
Surface corporelle (cm.kg)	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,2	0,07
Statut fonctionnel			
NYHA 1, n (%)	11 (3,9)	4 (6,8)	
NYHA 2, n (%)	154 (55,0)	22 (37,3)	0,10
NYHA 3, n (%)	90 (32,1)	26 (44,1)	
NYHA 4, n (%)	25 (8,9)	7 (11,9)	
Angor, n (%)	45 (16,1)	6 (10,2)	0,32
Antécédents			
Pontages aorto-coronaires, n (%)	15 (5,4)	5 (8,5)	0,36
Autre chirurgie thoracique (hors RVA), n (%)	5 (1,8)	1 (1,7)	1,00
Angioplastie coronaire, n (%)	45 (16,1)	10 (16,9)	0,85
AVC / AIT, n (%)	24 (8,6)	9 (15,3)	0,14
Artériopathie périphérique, n (%)	53 (18,9)	10 (16,9)	0,85
Insuffisance respiratoire chronique, n (%)	56 (20,0)	7 (11,9)	0,20
Clairance créatinine (ml/min)	53,9 ± 23,5	53,1 ± 22,9	0,87
Fibrillation atriale, n (%)	100 (35,7)	23 (39,0)	0,66
Diabète, n (%)	62 (22,1)	14 (23,7)	0,86
Anticoagulation curative, n (%)	103 (36,8)	21 (35,6)	1,00

Résultats exprimés sous forme d'effectifs (pourcentage) ou moyenne ± écart-type

IMC : Indice de Masse Corporelle

AVC / AIT : Accident Vasculaire cérébral / Accident Ischémique Transitoire

NYHA : classe de dyspnée selon la New York Heart Association

3. Caractéristiques procédurales

Elles sont décrites dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques procédurales

	Sapiens 3 (n = 280)	Evolut R (n = 59)	p
Risque opératoire			
Euroscore Logistic (%)	13,0 ± 9,6	12,3 ± 7,6	0,95
Euroscore II (%)	4,5 ± 3,7	4,4 ± 3,5	0,73
Angioplastie coronaire pré-TAVI, n (%)	40 (14,3)	8 (13,6)	1,00
Degré d'urgence			
Programmé, n (%)	243 (86,8)	56 (94,9)	0,12
Urgence, n (%)	23 (8,2)	1 (1,7)	0,09
Etat critique pré-opératoire, n (%)	14 (5,0)	2 (3,4)	1,00
ETT pré-opératoire			
FEVG, %	55,7 ± 12,5	58,3 ± 10,1	0,20
SVA, cm ²	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,43
SVA indexé, cm ² /m ²	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,05
Gradient moyen, mmHg	52,0 ± 19,1	50,3 ± 16,5	0,61
Insuffisance aortique sévère, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)	1,00
Insuffisance mitrale sévère, n (%)	8 (2,9)	0 (0,0)	0,36
PAPS, mmHg	44,6 ± 15,1	39,1 ± 9,5	0,13
Données scanographiques			
Score calcique aortique	3333 ± 1821	2973 ± 1587	0,26
Diamètre de l'anneau aortique natif (mm)	24,5 ± 2,2	23,7 ± 1,6	0,01
Mismatch (%)	4,8 ± 5,4	18,3 ± 5,9	< 0,0001
Electrocardiogramme pré-procédure			
PR > 200 ms, n (%)	38 (13,6)	4 (6,8)	0,19
QRS > 80 ms, n (%)	137 (48,9)	20 (30,9)	0,04
Bloc de branche droit complet, n (%)	44 (15,7)	10 (16,9)	0,85
Mode d'anesthésie			
Anesthésie loco-régionale, n (%)	272 (97,1)	59 (100,0)	0,36

Résultats exprimés sous forme d'effectifs (pourcentage) ou moyenne ± écart type

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

SVA : surface valvulaire aortique

PAPS : pressions artérielles pulmonaires systoliques

4. Edwards SAPIENS 3®

a) Critère de jugement principal

20 patients étaient exclus de cette analyse, du fait de données scannographiques et/ou électrocardiographiques manquantes ou non interprétables.

En analyse univariée, l'augmentation du mismatch était significativement associée à une augmentation du risque d'implantation de pacemaker *de novo* : pour une augmentation de 1%, OR = 1,1 ; IC 95% [1,03 ; 1,18], p = 0,004.

L'analyse multivariée confirmait l'augmentation significative du risque de pacemaker *de novo* lorsque le mismatch augmentait: pour une augmentation de 1%, OR = 1,1 ; IC 95% [1,03 ; 1,18], p = 0,007. Elle prenait en compte les principaux facteurs de confusion associés à l'implantation de pacemaker après TAVI⁵⁰, c'est-à-dire : bloc auriculo-ventriculaire de type 1, bloc de branche droit complet, QRS élargis à plus de 80 ms, score calcique valvulaire aortique.

Par ailleurs, les autres facteurs significativement associés à la pose de pacemaker en analyse univariée étaient l'élargissement des QRS et la présence d'un bloc de branche droit. En analyse multivariée, le seul autre facteur significativement associé à la pose de pacemaker était la présence d'un bloc de branche droit complet.

L'ensemble des résultats est présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Effet du degré de mismatch valvulaire sur le risque d'implantation de pacemaker. Analyses uni et multivariée.

Analyse univariée (n = 260)	Odds ratio	IC à 95%	p
Mismatch†	1,1	1,03 – 1,18	0,004
Bloc auriculo-ventriculaire de type 1§	2,0	0,86 - 4,61	0,11
QRS >80 ms§	2,9	1,38 - 6,15	0,007
Score calcique valvulaire aortique*	1,0	1,00 - 1,00	0,77
Bloc de branche droit complet§	5,0	2,35 - 10,63	0,0001
Analyse multivariée (n = 260)			
Mismatch†	1,1	1,03 - 1,18	0,007
Bloc auriculo-ventriculaire de type 1§	1,8	0,72 - 4,45	0,21
QRS >80 ms§	1,4	0,57 – 3,38	0,47
Score calcique valvulaire aortique*	1,0	1,00 - 1,00	0,94
Bloc de branche droit complet§	4,4	1,78 – 10,87	0,001

IC : intervalle de confiance

† : pour une augmentation de 1%

§ : présent versus absent

* : pour une augmentation de 1 UI

b) Critères de jugement secondaires

Il n'y avait pas de différence significative de mismatch valvulaire moyen entre les patients présentant l'événement et ceux ne le présentant pas, parmi les événements suivants : bloc de branche gauche *de novo*; insuffisance aortique péri-prothétique de grade $\geq 2/4$, mortalité intra-hospitalière, rupture d'anneau aortique, tamponnade, accident vasculaire cérébral constitué, infarctus du myocarde péri-procédural (Tableau 6).

On retrouvait cependant une tendance proche de la significativité à un mismatch moyen plus important chez les patients présentant un AVC que chez ceux n'en présentant pas.

Tableau 6 : Comparaison des mismatches moyens selon les critères de jugement secondaires : valves Edwards SAPIENS 3®

	Mismatch événement présent (%) †	Mismatch événement absent (%) †	p
BBG <i>de novo</i>	4,4 ± 5,3	5,0 ± 5,6	0,54
IA $\geq 2/4$	3,9 ± 3,8	4,9 ± 5,5	0,63
Décès intra-hospitalier	NR	4,8 ± 5,4	NR
Rupture d'anneau aortique	8,8	4,8 ± 5,5	NR
Tamponnade	6,7 ± 2,5	4,7 ± 5,5	0,24
AVC	8,3 ± 2,5	4,8 ± 4,5	0,08
Infarctus du myocarde	NR	4,8 ± 5,4	NR

† : résultats exprimés sous forme de moyenne \pm écart-type

BBG : bloc de branche gauche

IA : insuffisance aortique

AVC : accident vasculaire cérébral constitué

NR : non réalisable, nombre d'événements insuffisant

5. Medtronic Evolut-R®

L'analyse du critère de jugement principal par régression logistique n'a pas été réalisée, la population de patients implantés d'une valve Medtronic Evolut-R® ayant été jugée insuffisante *a posteriori*.

Concernant la comparaison des moyennes de mismatch entre les patients présentant ou non l'un des critères de jugement secondaire, il n'y avait pas de différence significative, quel que soit l'événement considéré (Tableau 7).

Tableau 7 : Comparaison des mismatches moyens selon les critères de jugement secondaires : valves Medtronic Evolut-R®

	Mismatch événement présent (%) †	Mismatch événement absent (%) †	p
Pacemaker <i>de novo</i>	18,6 ± 6,5	18,2 ± 5,8	0,96
BBG <i>de novo</i>	18,6 ± 6,7	18,8 ± 5,3	0,86
IA ≥ 2/4	17,8 ± 4,6	18,9 ± 5,7	0,83
Décès intra-hospitalier	19,4	18,2 ± 5,9	NR
Rupture d'anneau aortique	NR	18,3 ± 5,9	NR
Tamponnade	16,2 ± 3,7	18,3 ± 5,9	NR
AVC	NR	18,3 ± 5,9	NR
Infarctus du myocarde	NR	18,3 ± 5,9	NR

† : résultats exprimés sous forme de moyenne ± écart-type

BBG : bloc de branche gauche

IA : insuffisance aortique

AVC : accident vasculaire cérébral constitué

NR : non réalisable, nombre d'événements insuffisant

B. Analyse secondaire

1. Données démographiques

Elles sont décrites dans le Tableau 8. Sur la période de l'étude, 280 patients ont eu un remplacement valvulaire aortique par voie fémorale avec mise en place d'une valve Edwards SAPIENS 3®. Parmi eux, 45 (16,0%) patients présentaient une taille d'anneau en « zone grise » selon le constructeur, c'est-à-dire un diamètre d'anneau supérieur à 23,1 mm et inférieur à 23,7 mm, ou supérieur à 26,0 mm et inférieur à 26,5 mm.

Tableau 8 : Données cliniques et démographiques préopératoires

	Zone grise n = 45	Hors zone grise n = 235	p
Age (années)	80,6 ± 8,2	82,2 ± 7,2	0,23
Sexe masculin, n (%)	26 (57,8)	127 (54,0)	0,74
Taille (cm)	164,4 ± 8,5	162,7 ± 8,7	0,35
Poids (kg)	75,9 ± 13,9	72,3 ± 14,9	0,09
IMC (kg/m ²)	28,2 ± 5,5	27,2 ± 4,7	0,30
Surface corporelle (m ²)	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,3	0,10
Statut fonctionnel			
NYHA 1, n (%)	3 (6,7)	8 (3,4)	0,39
NYHA 2, n (%)	25 (55,6)	129 (54,9)	1,00
NYHA 3, n (%)	11 (24,4)	79 (33,6)	0,30
NYHA 4, n (%)	6 (13,3)	19 (8,1)	0,26
Angor, n (%)	6 (13,3)	39 (16,6)	0,66
Antécédents			
Pontages aorto-coronaires, n (%)	2 (4,4)	13 (5,5)	1,00
Autre chirurgie thoracique (hors RVA), n (%)	0 (0,0)	5 (2,1)	1,00
Angioplastie coronaire, n (%)	6 (13,3)	39 (16,6)	0,66
AVC / AIT, n (%)	6 (13,3)	18 (7,7)	0,24
Artériopathie périphérique, n (%)	10 (22,2)	43 (18,3)	0,54
Insuffisance respiratoire chronique, n (%)	9 (20,0)	47 (20,0)	1,00
Clairance créatinine (ml/min)	57,2 ± 21,0	53,2 ± 23,9	0,18
Fibrillation atriale, n (%)	18 (40,0)	82 (34,9)	0,50
Diabète, n (%)	11 (24,4)	51 (21,7)	0,85
Anticoagulation curative, n (%)	18 (40,0)	85 (36,2)	0,62

Résultats exprimés sous forme d'effectifs (pourcentage) ou moyenne ± écart-type

IMC : Indice de Masse Corporelle

AVC / AIT : Accident Vasculaire cérébral / Accident Ischémique Transitoire

NYHA : classe de dyspnée selon la New York Heart Association

Aucune différence significative, concernant les données démographiques, n'était observée entre le groupe de patient avec un diamètre d'anneau en « zone grise » et celui avec un diamètre d'anneau hors « zone grise ».

2. Caractéristiques procédurales

Elles étaient comparables entre les 2 groupes étudiés (Tableau 9), sans différence significative, hormis pour la proportion de mismatch extrême ($\geq 10\%$ ou $\leq 0\%$). En effet, et comme on pouvait s'y attendre, on observait une franche différence de répartition des valeurs de mismatch entre les groupes (Figure 8) : répartition quasi-normale des fréquences dans le groupe hors « zone grise » alors que les valeurs de mismatch étaient concentrées aux valeurs extrêmes dans le groupe « zone grise » ; avec une proportion significativement plus importante de patients avec un mismatch $\geq 10\%$ ou $\leq 0\%$ dans ce dernier groupe ($p < 0,0001$).

Par ailleurs on observe une tendance non significative à plus de bloc de branche droit complet dans le groupe hors « zone grise » que dans le groupe « zone grise » avec respectivement 16,6% et 8,9% ($p = 0,26$).

Figure 8 : répartition du degré de mismatch dans les 2 groupes.

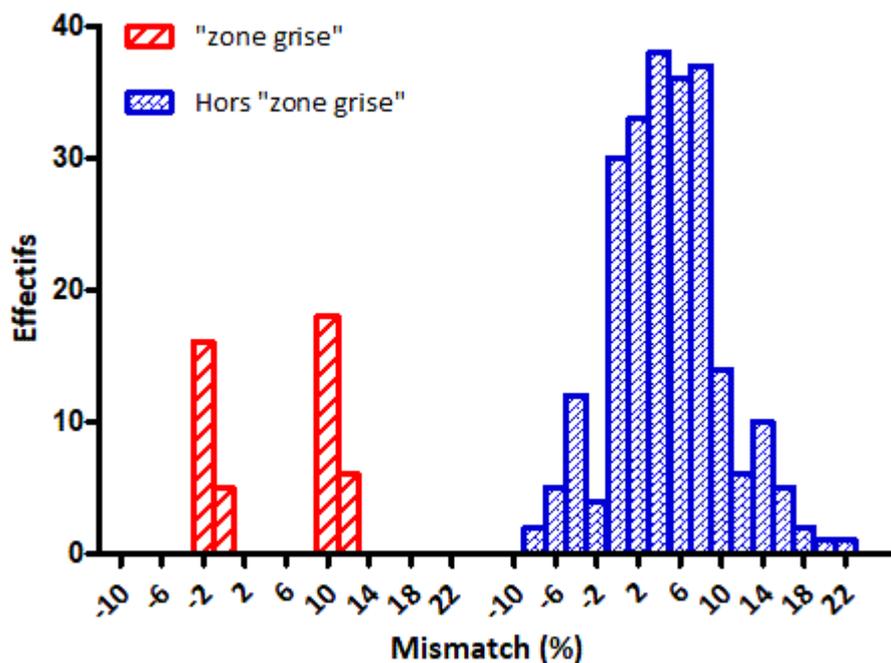


Tableau 9: Caractéristiques procédurales

	Zone grise n = 45	Hors zone grise n = 235	p
Risque opératoire			
Euroscore Logistic	13,7 ± 9,4	12,9 ± 9,6	0,65
Euroscore II	3,7 ± 2,8	4,6 ± 3,9	0,15
Degré d'urgence			
Programmé, n (%)	39 (86,7)	205 (87,2)	1,00
Urgence, n (%)	6 (13,3)	20 (8,5)	0,40
Etat critique pré-opératoire, n (%)	4 (8,9)	10 (4,3)	0,25
ETT pré-opératoire			
FEVG, %	55,6 ± 14,8	55,7 ± 12,1	0,42
SVA, cm ²	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,79
SVA indexé, cm ² /m ²	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,80
Gradient moyen, mmHg	53,3 ± 25,3	51,7 ± 17,7	0,93
Insuffisance aortique sévère, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	1,00
Insuffisance mitrale sévère, n (%)	0 (0,0)	8 (3,4)	0,36
PAPS, mmHg	42,9 ± 17,4	44,9 ± 14,6	0,32
Données scanographiques			
Score calcique aortique	3626 ± 1760	3277 ± 1831	0,17
Diamètre de l'anneau aortique natif (mm)	24,8 ± 1,4	24,5 ± 2,3	0,25
Mismatch (%)	4,9 ± 6,2	4,9 ± 5,2	0,71
Mismatch ≥ 10 % ou ≤ 0%, n (%)	38 (62,2)	57 (24,3)	< 0,0001
Electrocardiogramme			
PR > 200 ms, n (%)	7 (15,6)	31 (13,2)	0,64
QRS > 80 ms, n (%)	20 (44,4)	116 (49,4)	0,63
Bloc de branche droit complet, n (%)	4 (8,9)	39 (16,6)	0,26
Mode d'anesthésie			
Anesthésie loco-régionale, n (%)	43 (93,5)	229 (97,5)	0,62

Résultats exprimés sous forme d'effectifs (pourcentage) ou moyenne ± écart type

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

SVA : surface valvulaire aortique

PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

3. Résultats

Les résultats de cette analyse secondaire sont présentés dans le Tableau 10.

Il n'y avait pas de différence significative sur le critère de jugement composite entre le groupe « zone grise » et le groupe hors « zone grise » avec respectivement 16 (35,6%) et 94 (40,0%) événements dans chaque groupe ($p = 0,62$).

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les 2 groupes sur la survenue des événements du critère composite pris indépendamment. Le taux d'implantation de pacemaker n'était pas significativement différent avec respectivement 5 (11,1%) et 36 (15,3%) implantations hospitalières dans le groupe « zone grise » et dans le groupe hors « zone grise » ($p = 0,65$). Les autres événements regroupés dans le critère composite étaient quant à eux très rares, sans différence significative entre les groupes.

Tableau 10 : résultats de l'analyse secondaire

	Zone grise (n=45)	hors zone grise (n=235)	p
Critère composite, n (%)	16 (35,6)	94 (40,0)	0,62
Pacemaker de novo, n (%)	5 (11,1)	36 (15,3)	0,65
Bloc de branche gauche <i>de novo</i> , n (%)	13 (28,9)	54 (23,0)	0,65
Mortalité, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Rupture d'anneau aortique, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)	1,00
Tamponnade, n (%)	0 (0,0)	8 (3,4)	0,36
AVC, n (%)	0 (0,0)	5 (2,1)	1,00
Infarctus du myocarde, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,00
Insuffisance aortique $\geq 2/4$, n (%)	0 (0,0)	4 (1,7)	1,00

Résultats exprimés sous forme de nombre d'événements (pourcentages)

IV. DISCUSSION

Sur une population de 280 patients pris en charge consécutivement à Nantes pour TAVI par voie fémorale avec mise en place d'une valve Edwards SAPIENS 3®, l'augmentation du mismatch de diamètre entre le diamètre de la valve implantée et le diamètre de l'anneau aortique natif était un facteur de risque d'implantation de pacemaker *de novo*. Par ailleurs le mismatch moyen avait une tendance non significative à être plus élevé chez les patients présentant un AVC post-TAVI. Il n'y avait pas de différence de mismatch entre les patients présentant ou non un bloc de branche *de novo*, une tamponnade ou une insuffisance aortique $\geq 2/4$.

Sur 59 patients, il n'y avait pas de différence de mismatch entre les patients avec ou sans complication, après TAVI fémoral avec mise en place d'une valve Medtronic Evolut-R®, quelle que soit la complication post-TAVI considérée.

A. Analyse principale

L'augmentation du mismatch entre le diamètre de la prothèse SAPIENS 3® implantée par voie fémorale et le diamètre de l'anneau aortique natif était significativement associée à une augmentation du risque d'implantation de pacemaker *de novo* en analyse univariée (OR 1,1 ; IC 95% [1,03 ; 1,18], $p = 0,004$). Cette association restait significative en analyse multivariée (pour 1% d'augmentation du mismatch : OR 1,1 ; IC 95% [1,03 ; 1,18], $p = 0,007$) après ajustement sur les principales variables de confusion que sont : le bloc de branche droit complet, le bloc auriculo-ventriculaire de type 1, l'élargissement des QRS et le score calcique aortique⁵⁰.

Il s'agit du premier résultat affirmant le mismatch valvulaire comme un facteur prédictif d'implantation de pacemaker après mise en place d'une valve SAPIENS 3®. Il n'est cependant pas discordant avec les rares données actuellement disponibles sur le sujet, puisque l'étude de Gonska.B, *et al.*⁷¹, la plus récente ayant recherché les facteurs de risque d'implantation de pacemaker *de novo* après un TAVI avec valve SAPIENS 3®, retrouvait une nette tendance à un mismatch valvulaire moyen plus élevé chez les patients nécessitant la pose d'un stimulateur cardiaque.

En effet Gonska.B, *et al.*⁷¹, dans leur travail publié en 2017, recherchaient les facteurs de risque d'implantation de pacemaker sur une population de 283 patients consécutifs pris en charge pour TAVI par voie fémorale avec mise en place d'une SAPIENS 3®. L'oversizing moyen (équivalent du mismatch dans notre étude) avait tendance à être plus élevé chez les

patients nécessitant un pacemaker que chez les autres ($8,2 \pm 8,9\%$ versus $6,4 \pm 10,1\%$ respectivement) sans atteindre la significativité statistique ($p = 0,39$). L'analyse par régression logistique multivariée ne retrouvait pas d'association significative entre l'oversizing $> 10\%$ et le risque d'implantation de pacemaker (OR 0,74, IC 95% [0,40 ; 1,92], $p = 0,74$). L'absence de significativité de ce travail, en comparaison du nôtre, pourrait être expliquée par un manque de puissance. Néanmoins la taille des 2 populations ainsi que le taux d'implantation de pacemaker *de novo* (18,4% vs 14,6% dans le travail de Gonska.B, *et al.* et le nôtre respectivement) étaient relativement comparables. La différence de résultat entre nos 2 études réside sans doute dans une différence de méthodologie : nous avons choisi de définir le mismatch comme une variable continue là où Gonska.B, *et al.* ont défini un seuil arbitraire d'oversizing. Ce seuil de 10% était par ailleurs probablement insuffisant, puisqu'il concernait près de 40% de leur population, pour montrer une association significative avec le risque de pacemaker.

Par ailleurs Mauri.V, *et al*⁷⁰, dans une étude publiée en 2016, ont également recherché les facteurs de risque d'implantation de pacemaker *de novo*, sur une population de 229 patients consécutifs pris en charge pour un TAVI avec mise en place d'une valve Edwards SAPIENS 3®. Parmi les facteurs à l'étude figurait l'oversizing de prothèse, correspondant au mismatch de notre travail. Dans ce travail, ni l'oversizing $> 20\%$, ni l'oversizing extrême, n'étaient associés au risque d'implantation de pacemaker : OR 0,6, IC 95% [0,17 ; 2,10] et OR 0,4, IC 95% [0,09 ; 1,71] respectivement. Cependant, ce résultat est difficilement comparable au nôtre puisque Mauri.V, *et al*⁷⁰ avaient défini l'oversizing en fonction de l'aire de la chambre de chasse du ventricule gauche (mesurée 10 mm en dessous de l'anneau aortique), alors que dans notre travail le mismatch était calculé à partir du diamètre de l'anneau aortique. Nous avons fait ce choix *a priori* puisque d'un point de vue pratique, c'est à partir de la taille de l'anneau aortique, et non de celle de la chambre de chasse, que les dimensions des prothèses sont choisies. Enfin Mauri.V, *et al*⁷⁰ avaient inclus 6% de TAVI par voie non fémorale, ce qu'on sait être un facteur de risque indépendant d'implantation de pacemaker⁵⁹, et donc un potentiel facteur de confusion dont on s'est affranchi en considérant seulement les voies fémorales.

Afin de renforcer la validité du lien entre le mismatch (comparable à l'oversizing) avec le risque d'implantation de pacemaker, on pourrait associer notre travail à celui de Gonska.B, *et al.*⁷¹ en méta-analyse, les populations et les critères de jugement des 2 études étant

relativement comparables. Il serait plus délicat d'y associer le travail de Mauri.V, *et al.*⁷⁰, du fait de la différence de définition de l'oversizing existant entre nos 2 études.

L'analyse des critères de jugement secondaires dans la population SAPIENS 3® n'a pas mis en évidence de différence de mismatch moyen entre les patients présentant ou non chacun des événements considérés. Ce constat est à pondérer par le fait que les événements à l'étude étaient pour la plupart extrêmement rares, voire absents (décès, infarctus du myocarde) ou unique (rupture d'anneau aortique), limitant la fiabilité de cette comparaison.

On remarque tout de même que malgré seulement 4 événements dans la population étudiée, le mismatch valvulaire moyen des patients atteints d'AVC constitué post TAVI était quasiment le double de celui des patients non atteints (respectivement $8,31 \pm 2,51$ versus $4,76 \pm 4,46$) avec une différence très proche de la significativité ($p = 0,08$). Cette différence proche de la significativité pourrait être liée à un biais de comparaisons multiples. Cependant, l'association mismatch - AVC post TAVI n'a jusque-là jamais été montrée, mais ne semble pas avoir été spécifiquement étudiée⁷⁸⁻⁸⁰. Aussi, bien qu'effectué à titre exploratoire, ce résultat mériterait d'être approfondi au cours d'un travail dédié, d'autant plus qu'il existe un rationnel physiopathologique ayant motivé cette recherche. En effet, on imagine assez bien qu'en sur-dilatant un anneau et une valve aortique calcifiée, on augmente le risque de microfissures et de brisures calcaires, et donc le risque embolique.

Concernant la population de patients équipés d'une valve Medtronic Evolut-R®, son effectif a été jugé insuffisant *a posteriori* pour la construction d'un modèle de régression logistique multivariée fiable. Nous avons donc choisi *a posteriori* de ne pas effectuer l'analyse du critère de jugement principal par régression logistique, mais par comparaison des moyennes de mismatch valvulaire entre les patients ayant ou non reçu un pacemaker lors de l'hospitalisation. L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée selon le même mode que dans la population de patients équipée d'une valve Edwards SAPIENS 3®.

Chez les patients équipés de la valve Medtronic®, aucune différence de mismatch valvulaire moyen n'a été retrouvée entre les patients ayant reçu ou non un pacemaker, entre les patients présentant ou non un boc de branche gauche complet *de novo*, entre les patients présentant ou non une insuffisance aortique significative ($\geq 2/4$). Concernant les autres critères de jugement secondaires, ils étaient trop rares ou absents, ne permettant la comparaison des moyennes. A

noter que le seul patient décédé présentait un mismatch valvulaire relativement important (19,4%).

B. Analyse secondaire

Aucune différence significative sur la survenue de complications péri-procédurales après un TAVI par voie fémorale avec la prothèse Edwards SAPIENS 3® n'a été mise en évidence entre les patient avec taille d'anneau aortique en « zone grise » et ceux « hors zone grise » dans notre étude.

Ce résultat surprenant, notamment au regard des résultats de notre analyse principale, pourrait être expliqué par la présence de mismatch extrêmes plus importants dans le groupe « hors zone grise » (- 8,5 à + 22,2%) que dans le groupe « zone grise » (- 2,8 à + 12,2% ; Figure 8).

Cette constatation est étonnante puisque les patients hors « zone grise » disposent d'une taille de prothèse qui leur est adaptée. Ceci pourrait être la conséquence des mesures d'anneaux *a posteriori* que nous avons réalisées dans ce travail. En effet, ne disposant pas de la valeur d'anneau aortique retenue lors de la procédure d'implantation, et donc lors du choix de la valve, il existe probablement une différence entre cette mesure faite *a priori* lors de l'intervention et notre mesure faite *a posteriori*. Cette différence semble plus importante dans le groupe « hors zone grise ». Ceci peut être expliqué par la fluctuation d'échantillonnage (faible effectif dans le groupe « zone grise »), ou bien être la conséquence d'une moindre vigilance dans la mesure d'anneau lors de la phase préparatoire des patients « hors zone grise ». Ainsi, le taux de complication a pu être tiré vers le haut par ces extrêmes dans le groupe « hors zone grise ».

Par ailleurs, la proportion de bloc de branche droit complet pré-procédural était franchement plus importante (sans que la différence ne soit significative sur cet effectif réduit), dans le groupe de patients hors « zone grise ». Or, le bloc de branche de droit complet est sans doute le plus puissant facteur prédictif d'implantation de pacemaker après TAVI^{50,70,71}. Le surcroît de bloc de branche droit complet dans le groupe hors « zone grise » a donc pu être responsable d'un surplus de complications dans ce groupe, notamment conductives, masquant ainsi une éventuelle augmentation du risque lié à l'effet « zone grise » propre.

Les résultats de notre analyse secondaire sont donc à interpréter avec prudence. Il faudrait les confirmer dans une étude prospective, avec une population plus importante, notamment dans le groupe « zone grise ».

C. Limites de l'étude

Plusieurs limites méthodologiques peuvent être signalées dans notre étude.

Tout d'abord, l'analyse effectuée était rétrospective, avec tous les biais inhérents à ce type de design. Quelques précautions ont cependant été prises pour en limiter l'impact. Nous avons cherché à limiter les données manquantes en ne recueillant que des événements intra-hospitaliers. L'ensemble des événements cliniques étaient définis conformément aux données VARC-2⁷⁶ et recueillis sur dossier par un seul opérateur ; l'ensemble des échocardiographies étaient réalisées par des opérateurs entraînés à l'évaluation post TAVI, notamment des fuites péri-prothétiques, afin d'éviter les biais de mesure. Enfin, un biais de courbe d'apprentissage, bien qu'il reste possible, est peu probable puisque les cardiologues implantateurs avaient réalisé plus de 500 procédures TAVI avant le début de la période de l'étude.

Ensuite, notre étude était monocentrique. La validité externe de ces résultats est donc discutable, bien que les caractéristiques démographiques et péri-procédurales de notre population soient relativement comparables à celles des registres les plus récents. A noter simplement qu'il y avait moins d'anesthésie loco-régionale dans SOURCE 3⁶³ que dans notre étude (60,6% versus 97,5% respectivement) et plus de coronariens (32,6% de patients revascularisés par voie percutanée et 9,4 % de pontés *versus* 16,0% de patients revascularisés par voie percutanée et 5,3% de pontés respectivement). Les taux de complication étaient globalement comparables avec les derniers registres⁶³.

La puissance statistique de notre travail est difficilement évaluable *a posteriori*. Si elle était suffisante pour montrer un résultat significatif sur le critère de jugement principal, elle semblait insuffisante concernant les critères de jugement secondaires et l'analyse secondaire, les événements à l'étude étant pour la plupart beaucoup plus rares. Par exemple, au vu la différence observée sur le critère composite dans notre étude secondaire, il aurait fallu 2310 patients dans chaque groupe pour obtenir une puissance de 80%. Si on suit le même raisonnement avec l'événement implantation de pacemaker, il aurait fallu inclure 1104 patients dans chaque groupe pour obtenir 80% de puissance.

Enfin, un biais de comparaisons multiples pourrait être évoqué et remettre en cause le résultat de notre analyse principale. Cependant, le lien entre l'augmentation du mismatch valvulaire et l'augmentation du risque d'implantation de pacemaker est très largement significatif, y compris après ajustement ($p < 0,01$). Il est donc difficile de l'attribuer au simple hasard.

V.CONCLUSION

Sur une population de 280 patients pris en charge consécutivement à Nantes pour remplacement valvulaire aortique par voie fémorale avec mise en place d'une bioprothèse Edwards SAPIENS 3®, l'augmentation du mismatch entre le diamètre de la valve implantée et le diamètre de l'anneau aortique natif était significativement associée à une augmentation du risque d'implantation de pacemaker *de novo* après ajustement sur les principaux facteurs de confusion : OR 1,1 ; IC 95% [1,03 ; 1,18], 0,007.

Le mismatch valvulaire moyen n'était pas significativement différent entre les patients présentant l'une des complications post-procédurale suivantes, et ceux ne la présentant pas : bloc de branche gauche *de novo*, insuffisance aortique $\geq 2/4$ et tamponnade.

Par ailleurs, le mismatch moyen était franchement plus élevé chez les patients ayant présenté un AVC post-procédure, sans que la différence soit significative pour cet événement extrêmement rare dans notre travail. Le mismatch valvulaire devrait donc être intégré comme facteur de risque potentiel dans les futurs travaux recherchant les facteurs de risque d'AVC post-TAVI.

L'analyse des données des 59 patients implantés d'une valve Evolut-R n'a pas retrouvé de différence de mismatch entre les patients présentant ou non l'une des complications péri-procédurales étudiées.

Enfin, dans une analyse secondaire, les patients implantés par voie fémorale d'une valve SAPIENS 3® avec un diamètre d'anneau aortique natif intermédiaire (« zone grise » du constructeur) et donc pour lesquels un mismatch important était indispensable, ne présentaient pas significativement plus de complications péri-procédurales que les patients avec un diamètre d'anneau aortique hors « zone grise ». Les nombreuses limites de cette analyse secondaire doivent cependant nuancer cette dernière conclusion, qu'il faudrait explorer au cours d'un travail prospectif dédié.

1. Iung, B. *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* **24**, 1231–1243 (2003).
2. Nkomo, V. T. *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* **368**, 1005–1011 (2006).
3. Normand, J., Loire, R. & Zambartas, C. The anatomical aspects of adult aortic stenosis. *Eur. Heart J.* **9 Suppl E**, 31–36 (1988).
4. Rosenhek, R. *et al.* Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* **121**, 151–156 (2010).
5. Rosenhek, R. *et al.* Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* **343**, 611–617 (2000).
6. Otto, C. M. *et al.* Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* **95**, 2262–2270 (1997).
7. Lester, S. J., Heilbron, B., Gin, K., Dodek, A. & Jue, J. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest* **113**, 1109–1114 (1998).
8. Ross, J. & Braunwald, E. Aortic stenosis. *Circulation* **38**, 61–67 (1968).
9. Baumgartner, H. *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* **38**, 2739–2791 (2017).
10. Clavel, M.-A. *et al.* The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 2329–2338 (2013).
11. Thiago, L. *et al.* Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* **9**, CD009571 (2016).
12. Rossebø, A. B. *et al.* Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1343–1356 (2008).
13. Brown, J. M. *et al.* Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **137**, 82–90 (2009).
14. ElBardissi, A. W., Shekar, P., Couper, G. S. & Cohn, L. H. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **141**, 328–335 (2011).
15. Chukwuemeka, A. *et al.* Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J. Heart Valve Dis.* **15**, 191–196; discussion 196 (2006).
16. Starr, A. & Edwards, M. L. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann. Surg.* **154**, 726–740 (1961).
17. Carpentier, A. From valvular xenograft to valvular bioprosthesis: 1965-1970. *Ann. Thorac. Surg.* **48**, S73-74 (1989).
18. Roques, F. *et al.* Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* **15**, 816–822; discussion 822-823 (1999).
19. Boureau, A. S. *et al.* Determinants in treatment decision-making in older patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Maturitas* **82**, 128–133 (2015).
20. Iung, B. *et al.* Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur. Heart J.* **26**, 2714–2720 (2005).
21. Cribier, A. *et al.* Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: report of 92 cases. *J. Am. Coll. Cardiol.* **9**, 381–386 (1987).
22. Cribier, A. *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* **106**, 3006–3008 (2002).

23. Cribier, A. *et al.* Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 698–703 (2004).
24. Webb, J. G. *et al.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* **113**, 842–850 (2006).
25. Papadopoulos, N. *et al.* Transapical aortic valve implantation in patients with previous cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **97**, 37–42 (2014).
26. Clarke, A. *et al.* Early experience of transaortic TAVI--the future of surgical TAVI? *Heart Lung Circ* **22**, 265–269 (2013).
27. Husser, O. *et al.* Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The German Aortic Valve Registry. *JACC Cardiovasc Interv* **11**, 567–578 (2018).
28. Auffret, V. *et al.* Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. *J. Am. Coll. Cardiol.* **70**, 42–55 (2017).
29. MESSENGER, J. C. Trends in United States TAVR Practice. 4
30. Leon, M. B. *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N. Engl. J. Med.* **363**, 1597–1607 (2010).
31. Smith, C. R. *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2187–2198 (2011).
32. Adams, D. H. *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine* **370**, 1790–1798 (2014).
33. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) | European Journal of Cardio-Thoracic Surgery | Oxford Academic. Available at: <https://academic.oup.com/ejcts/article/42/4/S1/606787>. (Accessed: 3rd September 2018)
34. Grover, F. L. *et al.* 2016 Annual Report of The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Journal of the American College of Cardiology* **69**, 1215–1230 (2017).
35. Collas, V. M. *et al.* Midterm clinical outcome following Edwards SAPIEN or Medtronic Corevalve transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Results of the Belgian TAVI registry: Results of the Belgian TAVI Registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **86**, 528–535 (2015).
36. Gotzmann, M. *et al.* Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis—predictors of mortality and poor treatment response. *American Heart Journal* **162**, 238-245.e1 (2011).
37. Gilard, M. *et al.* Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* **366**, 1705–1715 (2012).
38. Auffret, V. *et al.* [From FRANCE 2 to FRANCE TAVI: are indications, technique and results of transcatheter aortic valve replacement the same?]. *Presse Med* **44**, 752–760 (2015).
39. Leon, M. B. *et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* **374**, 1609–1620 (2016).
40. Reardon, M. J. *et al.* Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1321–1331 (2017).
41. Thyregod, H. G. H. *et al.* Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* **65**, 2184–2194 (2015).
42. Søndergaard, L. *et al.* Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions* **9**, e003665 (2016).

43. Binder, R. K. *et al.* The Impact of Integration of a Multidetector Computed Tomography Annulus Area Sizing Algorithm on Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Prospective, Multicenter, Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology* **62**, 431–438 (2013).
44. Mylotte, D. *et al.* Erroneous Measurement of the Aortic Annular Diameter Using 2-Dimensional Echocardiography Resulting in Inappropriate CoreValve Size Selection: A Retrospective Comparison With Multislice Computed Tomography. *JACC: Cardiovascular Interventions* **7**, 652–661 (2014).
45. Waksman, R. *et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients with Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* (2018). doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1033
46. 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. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011
47. Bax, J. J. *et al.* Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal* **35**, 2639–2654 (2014).
48. van Rosendael, P. J., Delgado, V. & Bax, J. J. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur. Heart J.* **39**, 2003–2013 (2018).
49. Perrin, N. *et al.* Conduction disorders using the Evolut R prosthesis compared with the CoreValve: has anything changed? *Open Heart* **5**, e000770 (2018).
50. Auffret, V. *et al.* Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Status and Future Perspectives. *Circulation* **136**, 1049–1069 (2017).
51. Sorajja, P. *et al.* Outcomes for the Commercial Use of Self-Expanding Prostheses in Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Report From the STS/ACC TVT Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions* **10**, 2090–2098 (2017).
52. Wendler, O. *et al.* SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *European Heart Journal* **38**, 2717–2726 (2017).
53. Grube, E. *et al.* Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. *Journal of the American College of Cardiology* **70**, 845–853 (2017).
54. Urena, M. *et al.* Predictive Factors and Long-Term Clinical Consequences of Persistent Left Bundle Branch Block Following Transcatheter Aortic Valve Implantation With a Balloon-Expandable Valve. *Journal of the American College of Cardiology* **60**, 1743–1752 (2012).
55. Urena, M. *et al.* Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, 437–448 (2015).
56. Urena, M. *et al.* Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation* **129**, 1233–1243 (2014).
57. Weber, M. *et al.* Impact of left ventricular conduction defect with or without need for permanent right ventricular pacing on functional and clinical recovery after TAVR. *Clin Res Cardiol* **104**, 964–974 (2015).
58. Regueiro, A. *et al.* Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing

- Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* **9**, e003635 (2016).
59. Fadahunsi, O. O. *et al.* Incidence, Predictors, and Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions* **9**, 2189–2199 (2016).
 60. Tamburino, C. *et al.* Incidence and Predictors of Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation in 663 Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation* **123**, 299–308 (2011).
 61. Athappan, G. *et al.* Incidence, Predictors, and Outcomes of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* **61**, 1585–1595 (2013).
 62. Mastoris, I., Schoos, M. M., Dangas, G. D. & Mehran, R. Stroke After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Risk Factors, Prognosis, and Preventive Strategies: Stroke after TAVR. *Clinical Cardiology* **37**, 756–764 (2014).
 63. Wendler, O. *et al.* SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *Circulation* **135**, 1123–1132 (2017).
 64. Masson, J.-B. *et al.* Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions* **2**, 811–820 (2009).
 65. Barbanti, M. *et al.* Anatomical and Procedural Features Associated With Aortic Root Rupture During Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Clinical Perspective. *Circulation* **128**, 244–253 (2013).
 66. Nazif, T. M. *et al.* Predictors and Clinical Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions* **8**, 60–69 (2015).
 67. Kim, W.-J. *et al.* Predictors of Permanent Pacemaker Insertion Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With the CoreValve Revalving System Based on Computed Tomography Analysis: An Asian Multicenter Registry Study. *J Invasive Cardiol* **27**, 334–340 (2015).
 68. Rodríguez-Olivares, R. *et al.* Importance of the left ventricular outflow tract in the need for pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. *International Journal of Cardiology* **216**, 9–15 (2016).
 69. Siontis, G. C. M. *et al.* Predictors of Permanent Pacemaker Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing TAVR. *Journal of the American College of Cardiology* **64**, 129–140 (2014).
 70. Mauri, V. *et al.* Predictors of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3. *JACC: Cardiovascular Interventions* **9**, 2200–2209 (2016).
 71. Gonska, B. *et al.* Predictors for permanent pacemaker implantation in patients undergoing transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien 3 valve. *Clinical Research in Cardiology* **106**, 590–597 (2017).
 72. Masri, A. *et al.* Dynamic characterization of aortic annulus geometry and morphology with multimodality imaging: Predictive value for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **147**, 1847–1854 (2014).
 73. Maeda, K. *et al.* Impact of Electrocardiogram-Gated Multi-Slice Computed Tomography-Based Aortic Annular Measurement in the Evaluation of Paravalvular Leakage Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Efficacy of the OverSized AortiC Annular Ratio (OSACA Ratio) in TAVR. *Journal of Cardiac Surgery* **28**, 373–379

74. Aktug, Ö. *et al.* Incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology* **160**, 26–30 (2012).
75. Blanke, P. *et al.* Assessment of aortic annulus dimensions for Edwards SAPIEN Transapical Heart Valve implantation by computed tomography: calculating average diameter using a virtual ring method. *Eur J Cardiothorac Surg* **38**, 750–758 (2010).
76. Kappetein, A. P. *et al.* Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **145**, 6–23 (2013).
77. Curtis, A. B. *et al.* Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1210356> (2013). doi:10.1056/NEJMoa1210356
78. Bosmans, J. *et al.* The Incidence and Predictors of Early- and Mid-Term Clinically Relevant Neurological Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Real-World Patients. *Journal of the American College of Cardiology* **66**, 209–217 (2015).
79. Kleiman, N. S. *et al.* Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report From the CoreValve Trials. *Circ Cardiovasc Interv* **9**, (2016).
80. Auffret, V. *et al.* Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* **68**, 673–684 (2016).

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

Professeur Patrice GUERIN

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

Docteur Vincent LETOCART

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BONIN

PRENOM : Mickaël

Impact de l'inadéquation de diamètre entre prothèse et anneau aortique, sur la survenue de complications péri-procédurales, après un remplacement valvulaire aortique percutané par voie fémorale avec une prothèse de dernière génération.

RESUME (10 lignes)

La connaissance des facteurs de risque de complications liées au remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) est un enjeu majeur pour l'élargissement de ces indications. On recherchait si l'inadéquation de diamètre valve / anneau aortique (mismatch) était un facteur de risque de complications, principalement la pose de pacemaker, après TAVI. Sur 280 patients consécutifs, implantés d'une valve SAPIENS 3® par voie fémorale, le mismatch était significativement associé au risque d'implantation de pacemaker : pour 1% d'augmentation : OR 1,1 ; IC 95% [1,03 ; 1,18], $p = 0,007$. Après mise en place d'une valve SAPIENS 3® ou Evolut-R®, il n'y avait pas de différence significative de mismatch moyen entre les patients présentant ou non un bloc de branche gauche *de novo*, une tamponnade ou un accident vasculaire cérébral.

MOTS-CLES

TAVI, mismatch valvulaire, pacemaker, complications, SAPIENS 3®