

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-196

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de Cardiologie et Maladies Vasculaires)

par

Jacques CHAN PENG

né le 25 juillet 1991 à Antsiranana (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2019

**IMPACT DES CALCIFICATIONS DE L'AORTE (SCORE CALCIQUE) SUR LE
PRONOSTIC DU RETRECISSEMENT AORTIQUE SERRE TRAITE
MEDICALEMENT**

Président : Monsieur le Professeur Jean - Noël TROCHU

Directeur de thèse : Docteur Thibaut MANIGOLD

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	3
I. INTRODUCTION	4
A. LE RETRECISSEMENT AORTIQUE	4
1. <i>Epidémiologie</i>	4
2. <i>Mortalité</i>	4
B. LE REMPLACEMENT VALVULAIRE AORTIQUE PERCUTANE (TAVI)	5
1. <i>Indications</i>	5
2. <i>Les aspects techniques de la procédure</i>	6
3. <i>Complications</i>	8
4. <i>Epidémiologie</i>	9
C. ZONES GRISES ET FREINS DANS LA PRISE DE DECISION : LIMITER LE TAVI FUTILE	10
1. <i>Population en majorité gériatrique</i>	10
2. <i>Coût du TAVI</i>	11
3. <i>Facteurs de mauvais pronostic du TAVI</i>	11
D. OBJECTIF DE L'ETUDE	14
II. MATERIEL ET METHODE	15
A. POPULATION ETUDIEE	15
B. RECUEIL DE DONNEES	15
C. REALISATION ET ANALYSE SCANOGRAPHIQUE	16
D. CRITERES DE JUGEMENT ET SUIVI	16
E. ASPECT MEDICO-LEGAL	17
F. STATISTIQUES	17
III. RESULTATS	18
A. POPULATION	18
1. <i>Démographie</i>	18
2. <i>Niveau de sévérité des patients</i>	22
3. <i>Motifs de récusation</i>	22
4. <i>Scanners</i>	24
B. MORTALITE	24
1. <i>Critère de jugement principal : mortalité toute cause</i>	25
2. <i>Critère de jugement secondaire : mortalité cardiovasculaire</i>	27
3. <i>Selon l'année</i>	28
C. REHOSPITALISATION	29
IV. DISCUSSION	30
A. RESULTAT PRINCIPAL	30
B. COMMENTAIRES SUR LES AUTRES RESULTATS ET LITTERATURE	31
C. LIMITES	33
V. CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	35

LISTE DES ABREVIATIONS

ADL : Activities of Daily Living
AVC : Accident Vasculaire cérébral
BPCO (COPD) : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
BREF : Batterie Rapide d'Efficienne Frontale
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIRS : Cumulative Illness Rating Scale
ECG : Electrocardiogramme
FA : Fibrillation Atriale
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
GNEDS : Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
IMC : Indice de Masse Corporelle
MMS : Mini Mental State
MNA : Mini Nutritional Assessment
NYHA : New York Heart Association
OAP : Œdème Aigu Pulmonaire
PHV : Percutaneously implanted Heart Valve
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RAC : Rétrécissement Aortique Calcifié
STS : Society of Thoracic Surgeons
TAC : Thoracic Aortic Calcification
TAP : Thoraco Abdomino Pelvien
TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation
VARC : Valve Academic Research Consortium

I. INTRODUCTION

A. Le rétrécissement aortique

1. Epidémiologie

Le rétrécissement aortique est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays développés. Sa prévalence est variable dans le monde et augmente avec l'âge (1). Une méta analyse internationale réalisée en 2013 par *Osnabrugge et. al* rapporte que 12.4 % des patients âgés de plus de 75 ans sont porteurs d'un rétrécissement aortique. La prévalence de sténose sévère dans cette étude était de 3.4 % des cas, ce qui représente en Europe environ 1 million de patients (2).

2. Mortalité

L'histoire naturelle du rétrécissement aortique se compose d'une phase latente avec une maladie asymptomatique puis le pronostic se dégrade brutalement quand les symptômes apparaissent (1). Cette évolution a été illustrée par *Bonow et al* (3).

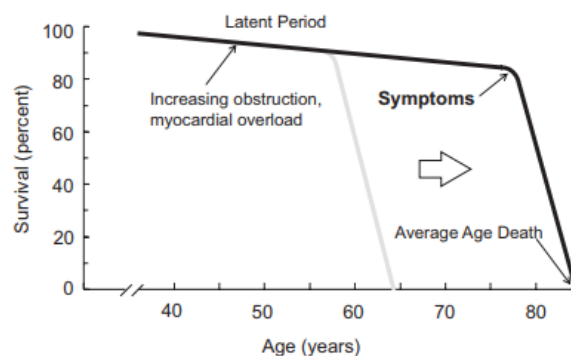


Figure 1. L'histoire naturelle de la sténose aortique (3)

Après 80 ans, la mortalité spontanée du rétrécissement aortique serré symptomatique est de 48 % à 1 an, 60 % à 2 ans, et 78 % à 5 ans (4). En 2015, l'étude PARTNER I a montré que chez les patients non opérables, cette mortalité était de 93.6 % à 5 ans en l'absence de TAVI (5).

B. Le remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI)

1. Indications

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (cf. annexe 1), la chirurgie est indiquée en première intention dans le rétrécissement aortique serré symptomatique lorsque le patient est à faible risque opératoire (Euroscore II ou STS score < 4 %) et ne présente pas de contre-indication ou d'élément de fragilité. Le TAVI est indiqué lorsque le patient est jugé non éligible à une chirurgie par une équipe pluridisciplinaire (grade I – B). Les éléments forts retenus en faveur du TAVI sont la présence de comorbidités sévères, l'âge supérieur à 75 ans, la fragilité, le caractère REDUX (seconde chirurgie cardiaque), la limitation de mobilité et les anatomies difficiles pour la chirurgie (pontage sous sternotomie, déformation thoracique, mismatch prévisible) (6). Ces recommandations font suite aux études qui ont validé la non infériorité (sur le critère de mortalité) du TAVI par rapport à la chirurgie chez les patients à risque chirurgical élevé et intermédiaire (7,8). Les recommandations américaines datent de la même année (2017) et limitent encore le TAVI aux patients à haut risque opératoire avec une discussion pluridisciplinaire (9).

Quant à la population à faible risque, le TAVI va-t-il totalement supplanter la chirurgie dans la prise en charge du rétrécissement aortique ? *Mack* et al a pu démontrer la non-infériorité du TAVI avec la bioprothèse Sapien 3 versus chirurgie sur un échantillon de 1000 patients à faible risque (AVC, réhospitalisation et mortalité à 1 an) (10). Parallèlement *Popma* et al a montré sur un échantillon de 1468 patients une supériorité du TAVI avec un critère composite comprenant la mortalité ou l'accident vasculaire cérébral (AVC) à 2 ans (11). Ces études sont encourageantes mais un grand nombre de questions restent sans réponse. En effet, on constate un manque de données quant aux résultats à beaucoup plus long terme sur la mortalité, la qualité de vie du patient et durabilité de la bioprothèse. Alors que le TAVI « valve in valve » (TAVI chez un patient porteur d'une bioprothèse chirurgicale) paraît faisable et sûr chez les patients qui présentent une dégénérescence de bioprothèse (12), le TAVI « valve in TAVI » est loin d'être validé.

2. Les aspects techniques de la procédure

a. Historique

La première implantation de bioprothèse aortique par voie percutanée chez l'Homme a été réalisée en 2002 par le Professeur *Cribier* au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen. La procédure a été réalisée chez un patient de 57 ans porteur d'une bicuspidie, dans un contexte de choc cardiogénique sur rétrécissement aortique serré de type bas débit - bas gradient à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) effondrée (14 %). La prothèse a été implantée par voie antérograde fémorale veineuse et cathétérisme trans septal en raison d'un réseau artériel fémoral compromis (pontages et ischémie aigue de membre récente). Le résultat immédiat a été remarquable avec une amélioration clinique, hémodynamique et échographique du patient. Malheureusement le patient est décédé après 17 semaines (évolution défavorable de l'ischémie critique, choc septique) (13).

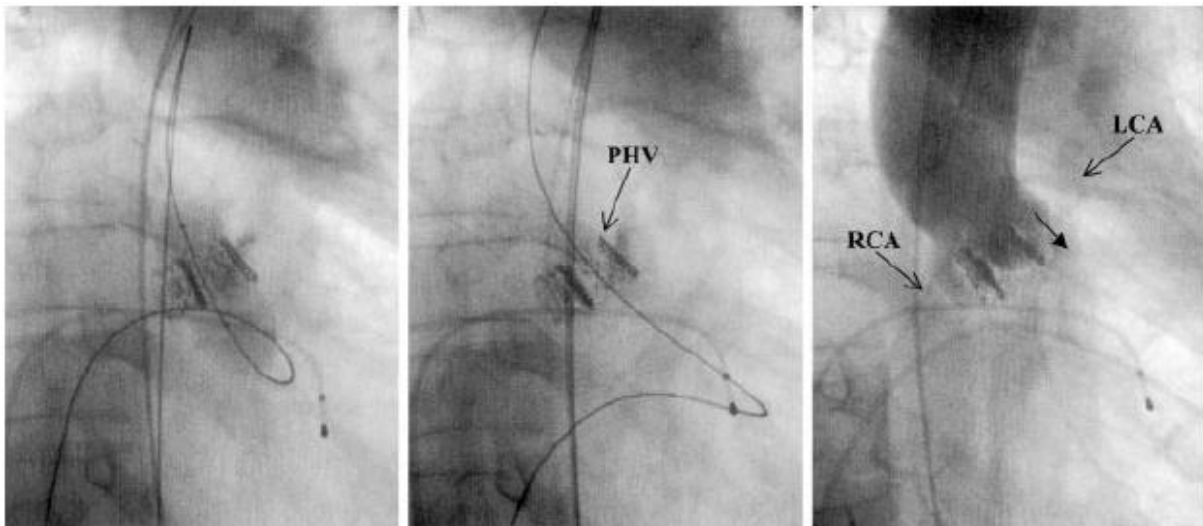


Figure 2. Positionnement de la bioprothèse au sein de la valve aortique native calcifiée.

A gauche : inflation du ballon (23 mm) pour apposer la valve. Au milieu : bioprothèse positionnée au milieu de la valve aortique native, repoussant les feuillets calcifiés. A droite : aortographie après implantation de la bioprothèse montrant une légère fuite paraprothétique sans fuite intra-prothétique. Les deux ostia coronaires sont libres (LCA : artère coronaire gauche, RCA : artère coronaire droite) (13)

En 2005 le Professeur *Webb* et son équipe (Vancouver, Canada) ont grandement contribué à valider la faisabilité du TAVI par voie fémorale rétrograde artérielle avec une cohorte de 18 patients. Les résultats étaient encourageants mais ils ont été confrontés à plusieurs difficultés techniques et complications. Deux décès avaient été observés à court terme par perforation iliaque et occlusion coronaire. Cette étape a été importante pour développer la technique d'aujourd'hui (14).

b. Description de la procédure

Depuis les travaux de *Cribier* et son équipe, le marché des bioprothèses est dominé par les sociétés Edwards® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) et Medtronic® (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) dont les dernières générations de prothèse se nomment Sapien 3 et Evolut Pro respectivement. Plusieurs autres modèles que nous ne détaillerons pas ont été développés en parallèle comme la valve Lotus de Boston Scientific®.

L'implantation de la bioprothèse est réalisée par voie rétrograde artérielle (fémorale en première intention) ou trans apicale ventriculaire gauche. Une dilatation au ballon seul (valvuloplastie) de la valve aortique constitue la première étape de la procédure. Une stimulation ventriculaire rapide (180 – 220 / min) est nécessaire lors de la valvuloplastie puis du déploiement valvulaire ; à l'aide d'une sonde d'entraînement implantée au préalable dans le ventricule droit. Cette étape (< 10 secondes) a pour objectif la chute de la pression artérielle et du débit cardiaque pour stabiliser le ballon à travers la valve aortique (13,15). Au CHU de Nantes, plus de 90 % des procédures sont réalisées sous sédation et anesthésie locale (16).

La bioprothèse Sapien 3 (balloon expandable) est une valve tricuspide contenue à l'intérieur d'un stent (cobalt – chrome), recouverte d'un tissu cousu dans sa portion ventriculaire. Elle est acheminée via un cathéter ballon après sertissage à l'aide d'un crimpeur sur ballon déflaté. Elle est conçue pour une implantation annulaire sous coronaire (15,17).

La bioprothèse Evolut Pro (auto expandable) est faite d'une armature en nitinol avec une morphologie particulière en 3 parties : la portion basale dotée d'une grande force radiale pour maintenir les sigmoïdes aortiques ouvertes, une portion médiane dans laquelle se trouve la valve prothétique tricuspide, et une portion qui s'évase dans l'aorte ascendante qui apporte une stabilité longitudinale. La bioprothèse est conçue pour être recapturable en cas de malposition (15,18).



Figure 3. Modèles Edwards Sapien 3 (gauche) et Medtronic Evolut Pro (droite) (17,18)

3. Complications

Le recul acquis par l'expérience du TAVI - maintenant supérieure à 10 ans - a permis également d'identifier les complications principales.

a. Troubles conductifs

L'apparition de troubles conductifs post procédure est la complication la plus fréquente du TAVI. Elle résulte de la force radiale appliquée par la prothèse sur les voies de conduction (branche gauche et une partie du faisceau de His) et peut être aggravée localement par l'œdème et l'ischémie induits (19). Les récentes cohortes de TAVI dans la population à faible risque chirurgical affichent un taux d'implantation de stimulateur cardiaque définitif de 19.4 % (EvolutR) et 7.5 % (Sapient 3) à 1 an (10,11). Cette différence entre les deux modèles est présente dans la majorité des études bien menées. Elle s'explique par le caractère auto expandable (force radiale appliquée non contrôlable) du modèle de Medtronic® et une surface de valve apposée dans la chambre de chasse plus importante (19).

b. Complications vasculaires

L'abord d'artères de gros calibre expose à des complications qui s'étendent du simple hématome au point de ponction à la rupture aortique. L'amélioration de la technique avec notamment diminution du diamètre du matériel vise à réduire ces événements. Les scores de risque opératoire (Euroscore II, STS score) utilisés dans la littérature et en pratique quotidienne prennent en compte l'état vasculaire du patient. Ainsi, le taux de complications vasculaires majeures augmente de 2.2 % (faible) à 7.9 % (intermédiaire) puis 11 % (élevé) selon le niveau de risque (7,8,10).

c. Accident vasculaire cérébral

Sa fréquence varie selon les études entre 0.5 et 6 % à 30 jours selon la population sélectionnée et la définition retenue. La majorité sont constitués et d'origine ischémique (7,8,10,11). *Huded* et al a pu démontrer que le taux d'AVC post TAVI reste stable dans le temps malgré une technologie améliorée et l'expérience grandissante des opérateurs (20).

d. Fuite aortique para prothétique

L'incidence de l'insuffisance aortique para prothétique est variable selon les études du fait d'un diagnostic difficile, elle oscille de 5 à 22 % pour les fuites modérées à sévères. Elle est due à une apposition incomplète de la bioprothèse sur la circonférence de l'anneau valvulaire natif. Le risque est majoré en cas de calcifications importantes (à fortiori irrégulières) de l'anneau aortique ou de la valve native, de sous-estimation du diamètre de l'anneau aortique (missmatch), ou de mauvais positionnement de la bioprothèse (21,22). Les prothèses de nouvelle génération ont été conçues pour réduire cette complication avec notamment l'ajout d'une jupette externe pour la valve Sapien 3 pour combler la surface qui n'est pas en contact avec le dispositif, ou le caractère repositionnable de l'EvolutR. Depuis, le taux de fuite modérée à sévère a significativement diminué comme le montre *Pilgrim* et al avec 3.1 % contre 12.1 % pour les anciennes valves (23). L'étude en question comportait 391 patients dans chaque groupe et intégrait les valve Lotus, Sapien 3 et EvolutR. Les essais PARTNER et d'autres études associées montrent des taux similaires (2 à 4 %) depuis l'avènement de la prothèse Sapien 3 (21,22). Sur une population plus faible (151 patients), *Schulz* et al a montré 5.3 % de fuites modérées à sévères avec la Corevalve contre 0 % avec l'EvolutR. Enfin, il n'y a pas de différences significatives entre les 2 principales prothèses de dernière génération selon *Ben – Shoshan* (24).

4. Epidémiologie

En Allemagne, le nombre de TAVI réalisés a largement dépassé celui de la chirurgie dans le traitement du rétrécissement aortique serré depuis 2014 (25).

En France, la chirurgie reste la technique la plus pratiquée toute catégorie de patients confondue. Une étude épidémiologique a été publiée en 2018 et incluait de façon exhaustive toutes les procédures de remplacement valvulaire aortique réalisées en France entre 2007 et 2015 grâce aux données du PMSI (obligatoire pour chaque centre hospitalier). Alors que l'activité chirurgicale est restée stable sur cette période ($\approx$ 11 000 procédures annuelles), le TAVI connaît une croissance remarquable (244 procédures en 2009 contre 6722 en 2015). Dès 2011, les patients âgés de plus de 85 ans bénéficiaient davantage du TAVI que de la chirurgie et depuis 2015 les deux activités sont équivalentes pour les plus de 80 ans (26).

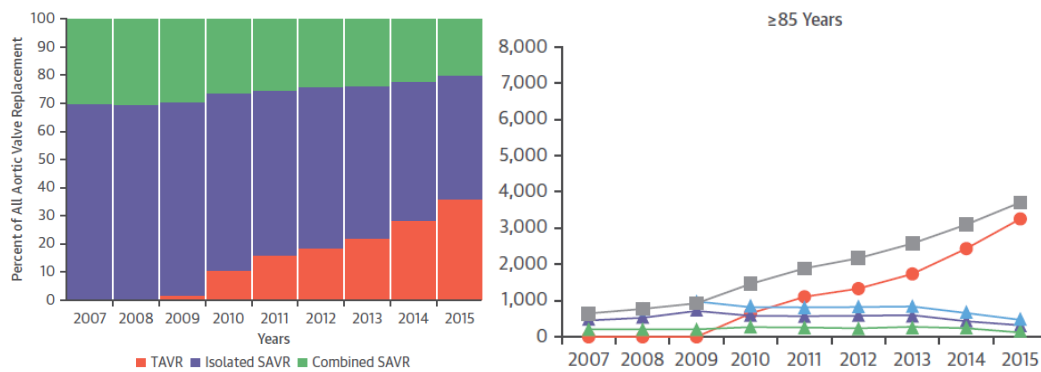


Figure 4. A gauche : évolution de la proportion de chirurgie combinée (TAVR), chirurgie de remplacement valvulaire isolé (isolated SAVR) et remplacement valvulaire percutané (TAVR) entre 2007 et 2015. A droite : nombre de procédures annuelles entre 2007 et 2015 pour les patients ≥ 85 ans (26). Gris : total, bleu : toute chirurgie confondue.

C. Zones grises et freins dans la prise de décision : limiter le TAVI futile

Dans la population à faible risque chirurgical, l'enjeu actuel est de savoir quelle procédure proposer au patient et pour cela plusieurs études sont en cours.

La question est bien plus difficile pour les patients à haut risque puisqu'elle recherche les limites du traitement invasif. Cette population est hétérogène et comporte un certain pourcentage de patients qui ne bénéficieraient pas du TAVI que ce soit en termes de qualité de vie ou de mortalité. On parlerait dans ce cas de futilité. Lorsqu'on connaît la mortalité du rétrécissement aortique serré symptomatique non traité, la décision de ne pas traiter est délicate et doit être éthiquement justifiée.

1. Population en majorité gériatrique

Le vieillissement de la population expose à plus de comorbidités et de syndromes gériatriques, raison pour laquelle la décision doit être multidisciplinaire et comprendre une expertise gériatrique.

D'après une cohorte hollandaise, le scanner corps entier pré TAVI fait découvrir fortuitement des tumeurs potentiellement malignes dans 25 % des cas (27).

Smith et al a publié une des grandes études qui ont permis de valider le TAVI à grande échelle dans la population à haut risque avec une moyenne d'âge supérieure à 83 ans, et un STS score moyen supérieur à 11 %. Une grande partie des patients souffrait de cardiopathie ischémique (74.9 %), artériopathie périphérique (43 %), BPCO (43.4 %), insuffisance rénale sévère (11.1 %), fibrillation atriale (40.8 %). Dans cette cohorte, 24.2 % des patients sont décédés dans l'année suivant la procédure (8) avec des résultats très proches (24.1 %) du

registre FRANCE 2 (28). Dans PARTNER I, la mortalité à 1 an des patients traités était de 30.7 % pour une population similaire (5). D'après ces chiffres, environ un quart des procédures ont été futiles.

2. Coût du TAVI

Le coût d'une hospitalisation pour TAVI n'est pas véritablement un frein aujourd'hui dans la prise de décision à l'échelle du patient. Mais les difficultés actuelles de notre système de santé favorisent les questionnements sur ce point. Des travaux récents réalisés au CHU de Nantes ont montré que le TAVI est une activité qui génère du bénéfice à l'Hôpital publique sur le plan financier. Mais à l'échelle d'une entreprise, il s'avère que c'est une activité moins rentable que la chirurgie en raison d'un coût qui avoisinait les 30 000 € (versus environ 20 000 € pour la chirurgie) (16,29). Bien que sa prise en compte dans la décision pour le patient soit peu défendable, la conscience de ce coût pour la société est nécessaire pour les procédures potentiellement futiles des patients les plus fragiles.

3. Facteurs de mauvais pronostic du TAVI

Plusieurs facteurs de mauvais résultat du TAVI ont été identifiés depuis l'avènement de la technique.

a. Dysfonction ventriculaire gauche :

L'altération de la FEVG, et particulièrement le profil bas débit – bas gradient est un facteur de mauvais pronostic indiscutable de la chirurgie (30). Concernant le TAVI la question est plus difficile avec peu de données dans la littérature et plus de controverses. Le fait que les patients présentent d'autres éléments (potentiellement confondant) de mauvais pronostic est une explication possible.

D'après l'état actuel des connaissances, les résultats semblent similaires à la chirurgie pour le profil bas débit - bas gradient (indépendamment de la réserve contractile) avec - cependant - une mortalité péri procédure plus faible que la chirurgie (31). L'amélioration de la FEVG post procédure paraît plus importante lorsque celle de départ est inférieure à 30 % d'après *Maes et al*, sans toutefois impacter la mortalité (32).

Les études qui se sont intéressées isolément à l'altération de la FEVG l'ont identifiée comme un facteur de mauvais pronostic mais cette tendance s'annule lorsqu'elle est ajustée au gradient trans valvulaire (33). Le dogme aujourd'hui consiste à dire que le gradient moyen trans valvulaire faible (à fortiori si bas débit associé) est plus performant que la FEVG altérée

dans la prédiction des mauvais résultats du TAVI. Le gradient est peut-être plus étroitement lié au débit cardiaque que la FEVG. Pourtant l'évaluation de la réserve contractile (basée sur la mesure du débit cardiaque au stress ou à l'effort) avant le TAVI n'a pas fait ses preuves dans la prédiction de mortalité post procédure (34,35).

b. Selon les analyses multivariées :

La littérature est pauvre dans l'identification d'éléments de mauvais résultats du TAVI. En effet les travaux manquent encore actuellement de puissance, la plupart analysent plusieurs variables et sont exposés à des biais majeurs. La définition du mauvais résultat du TAVI est également variable. Cependant le stade IV de la classification NYHA, la BPCO, l'insuffisance rénale sévère, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, la fibrillation atriale, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et l'insuffisance tricuspide sévère se démarquent comme des facteurs indépendants de mauvais résultat avec des études concordantes (36–39).

c. Sujets de controverse : exemple du statut coronaire

Si logiquement on peut penser que l'existence d'une coronaropathie associée à la sténose aortique est associée à un mauvais pronostic, les études sont controversées.

D'une part les travaux de *Paradis* et *Shamekhi* et leurs équipes n'ont pas permis d'objectiver une corrélation entre le statut coronaire et la mortalité post TAVI (40,41). De plus, lorsqu'il existe une coronaropathie sous-jacente, la revascularisation complète (versus incomplète) avant le TAVI n'impacte pas la mortalité (42). L'hypothèse des auteurs est que le statut coronaire est un reflet de la comorbidité globale du patient sans être un facteur indépendant de mortalité. Mais d'autres études dont une méta analyse ont montré des résultats différents en faveur d'une corrélation (43,44).

L'implication d'autres paramètres comme le sexe, l'âge supérieur à 90 ans, le degré d'insuffisance ou sténose mitrale est pareillement débattue.

d. Calcifications de l'aorte et score CAPRI :

Si la plupart des éléments ci-dessus sont des facteurs « classiques » de mauvais résultat, aucun des paramètres pris isolément n'est suffisamment robuste pour discriminer en pratique clinique le patient pour qui le TAVI serait futile. D'où l'utilité d'un score qui combine plusieurs facteurs pour augmenter la puissance prédictive. Des équipes françaises ont montré l'impact pronostique des calcifications de l'aorte jusqu'au développement d'un score nommé CAPRI.

La première étape était la mise en évidence d'une corrélation entre le degré de calcifications de l'aorte ascendante et les événements cardiaques post TAVI (mortalité, insuffisance cardiaque) par *Harbaoui* et al (45). Une deuxième étude a montré que le degré de calcifications de l'aorte totale est un facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire et toute cause (46). L'hypothèse avancée par cette équipe est que la rigidité artérielle induite par les calcifications expose le ventricule gauche à une post charge qui reste élevée malgré la levée de l'obstacle valvulaire. Enfin, le score CAPRI est issu de l'étude C4CAPRI et prend en compte les calcifications de l'aorte thoracique associées à 12 autres paramètres (comorbidités, éléments démographiques, maladies athérosclérotiques et fonction cardiaque). *Lantelme* et al a démontré que ce score est fiable dans la prédiction de la mortalité cardiovasculaire et toute cause (47) à 1 an post TAVI.

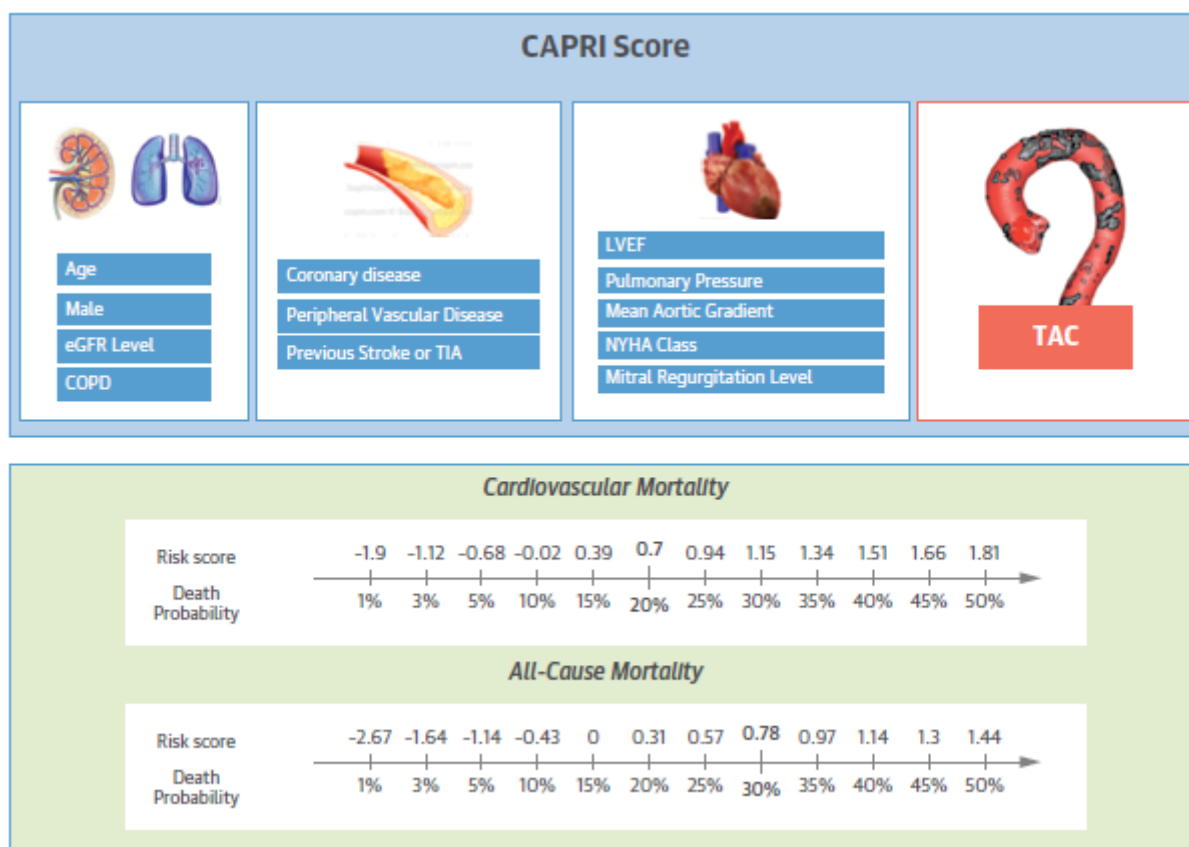


Figure 5. Composants du score de CAPRI et correspondance entre les valeurs du score et la mortalité prédite dans la population Test.

D. Objectif de l'étude

Il a donc été montré d'une part que les calcifications aortiques sont associées à une mortalité plus élevée après le TAVI et d'autre part que le score CAPRI est fiable dans la prédiction de la mortalité post TAVI. Il s'agit actuellement du seul score de risque dédié au TAVI disponible avec ce niveau de preuve. Il est basé sur des variables cliniques collectées avant le TAVI et sur le degré de calcification aortique mesuré sur le scanner pré TAVI. Son utilisation en routine pourrait aider à la décision et ainsi diminuer le risque de TAVI futiles.

Cependant, le score de risque CAPRI n'a pas été validé dans une cohorte de patients présentant un rétrécissement aortique calcifié serré traité médicalement. Il paraît important de valider ce score dans cette population similaire mais n'ayant pas eu de procédure TAVI ni chirurgicale. Cela permettrait de confirmer que le score de CAPRI est bien prédictif de mortalité en amont de la procédure, sinon qu'il est un marqueur de mortalité liée à la procédure. En effet, la surmortalité liée aux calcifications aortiques des patients traités par TAVI pourrait aussi être due à la procédure.

L'objectif de ce travail est dans un premier temps de rechercher si le degré de calcification de l'aorte thoracique est un facteur prédictif indépendant de mortalité toute cause et cardiovasculaire. A terme, nous espérons valider le score de CAPRI dans une population de rétrécissement aortique serré traité médicalement en sachant qu'il faudra prendre en compte les facteurs confondants liés à la particularité des patients traités médicalement.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Population étudiée

Parmi les patients atteints de rétrécissement aortique serré présentés en réunion pluridisciplinaire au CHU de Nantes entre janvier 2013 et mars 2018, nous avons sélectionné ceux qui ont été récusés du TAVI (quel que soit le motif). Ces patients ont été obligatoirement récusés d'une prise en charge chirurgicale conventionnelle au préalable et sont répertoriés dans un registre exhaustif depuis 2013.

Le rétrécissement aortique était jugé serré conformément aux recommandations européennes (gradient moyen trans valvulaire > 40 mmHg, surface aortique < 1 cm² ou 0.6 cm/m², vitesse maximale > 4 m/s) (6). Chaque échographie cardiaque a été pratiquée dans notre centre. Lorsque l'évaluation était difficile, l'évaluation était complétée par le score calcique valvulaire mesuré au scanner (48) voire une échographie cardiaque trans oesophagienne.

La réunion pluridisciplinaire éditait pour chaque patient un compte rendu détaillé. Il est composé de chirurgiens thoraciques, cardiologues interventionnels et non interventionnels, anesthésistes et internes de cardiologie.

Nous avons exclu les patients qui n'ont pas eu de scanner dans le bilan pré opératoire ou ceux qui ont eu un scanner dans un autre centre, les patients pour qui la décision n'était pas encore prise (attente d'un examen complémentaire ou réévaluation d'une comorbidité par exemple) et les patients qui ont finalement bénéficié d'une intervention après la réunion (valvuloplastie, TAVI ou chirurgie).

B. Recueil de données

A l'aide du dossier patient informatisé et du dossier médical imprimé, nous avons recueilli de façon rétrospective les données démographiques, biologiques, échographiques, radiologiques ainsi que les antécédents pertinents des patients.

Le risque opératoire selon Logistic Euroscore, Euroscore II et STS score (mortalité et morbidité) ont été recalculés pour chaque patient. Le degré d'urgence opératoire est répertorié selon la définition de l'Euroscore (49).

Chaque patient âgé de plus de 80 ans ou qui présentait une potentielle fragilité gériatrique bénéficiait d'une évaluation spécialisée par l'équipe de gériatrie composée d'une infirmière et d'un médecin. Les paramètres objectifs suivants ont été recueillis :

- Mode d'habitation (institutionnalisation, collocation, seul)

- Scores cognitifs MMS (atteinte cognitive si inférieur à 25), BREF (sur 18)
- Test d'aptitude physique Get up and Go test (normal si inférieur à 20 secondes)
- Echelles fonctionnelles IADL (sur 4) et ADL (sur 6)
- Score nutritionnel MNA (dénutrition si inférieur à 17)
- Scores de fragilité gériatrique CIRS et Charlson (index de comorbidité).

L'ensemble de ces différents éléments était répertorié dans un tableur Excel[®] avec un code d'anonymisation des données.

C. Réalisation et analyse scanographique

L'angioscanner thoraco abdomino pelvien (TAP) pré TAVI était pratiqué et interprété par des médecins radiologues expérimentés et spécialisés dans l'imagerie cardiovasculaire. L'appareil utilisé était le modèle OPTIMA CT 660 de General Electric[®]. Le protocole comprenait une acquisition centrée sur le cœur et synchronisé à l'ECG après injection de produit de contraste suivie d'une autre acquisition complémentaire de l'abdomen et du pelvis après nouvelle injection de contraste. L'examen devait définir en particulier le caractère bicuspide ou tricuspide de la valve, le score calcique valvulaire, la surface de l'anneau aortique, les diamètres ostia coronaire – anneau, des diamètres artériels des sinus de Valsava jusqu'aux artères fémorales.

Le score calcique de l'aorte thoracique (ascendante + descendante) et a été calculé à posteriori à l'aide d'un logiciel spécifique (Creatools, CREATIS, Lyon) comme décrit précédemment par *Harbaoui* et al (46). Les reproductibilités inter- et intra-observateurs ont été publiées et son excellentes. A cette fin, les images de scanner ont été transférées au CHU de Lyon.

D. Critères de jugement et suivi

Le critère de jugement principal de notre étude est la mortalité toute cause à un an, recueillie en consultant les registres nationaux de décès et en téléphonant aux différents médecins responsables des patients ou aux différents centres hospitaliers en cas de réhospitalisation.

Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité à 30 jours, la cause de décès, le motif de récusation. La cause du décès était classée en cardiovasculaire ou non selon les critères du VARC-2 (Valve Academic Research Consortium) (50).

Le suivi des patients était arrêté à 1 an, avec comme point de départ la date de la réunion pluridisciplinaire décisive.

Le taux de réhospitalisation des patients (toute cause et pour insuffisance cardiaque) dans notre centre a été recueilli en consultant le dossier patient informatisé.

Ces éléments ont été recueillis par un seul investigateur.

E. Aspect médico-légal

Notre étude a été approuvée par le GNEDS (Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé). Dans la mesure où il s’agit d’une étude observationnelle rétrospective, une lettre d’information a été envoyée à chaque patient mentionnant la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment.

Un contrat de collaboration de recherche non interventionnelle a été signée avec le CHU de Lyon afin de garantir l’exclusivité de l’utilisation des données pour l’étude présente, et permettre la communication de données. Cette communication s’est faite selon des données d’identification codées, respectant la méthodologie MR-004 qui s’applique aux travaux de recherche n’impliquant pas la personne humaine et présentant un intérêt public.

F. Statistiques

Le présent travail est une étude épidémiologique pronostique, monocentrique, rétrospective et observationnelle analysant l’impact des calcifications aortiques sur la mortalité. Le nombre de sujets nécessaires n’était pas calculable dans la mesure où le recrutement est rétrospectif sur un temps délimité. Afin d’avoir une valeur de référence, nous avons choisi l’étude d’*Harbaoui* et al qui a montré l’impact des calcifications aortiques sur la mortalité des patients traités par TAVI ; et ce sur un échantillon de 164 patients (46). Dans notre étude, nous nous attendons à un taux d’évènement (mortalité) supérieur et un nombre de patients plus important afin d’obtenir une puissance suffisante.

Pour l’objectif principal de l’étude, une analyse univariée suivie d’une analyse multivariée a été réalisée par la méthode de régression logistique. Les comparaisons de moyennes ont été réalisées à l’aide du test de Student, et la comparaison des pourcentages à l’aide du test de Chi².

Les analyses statistiques ont été faites avec les logiciels Microsoft Excel[®] 2019, Graphpad Prism[®] (version 5.0), et R[®]. Pour toutes les analyses, le risque α est fixé à 5 %.

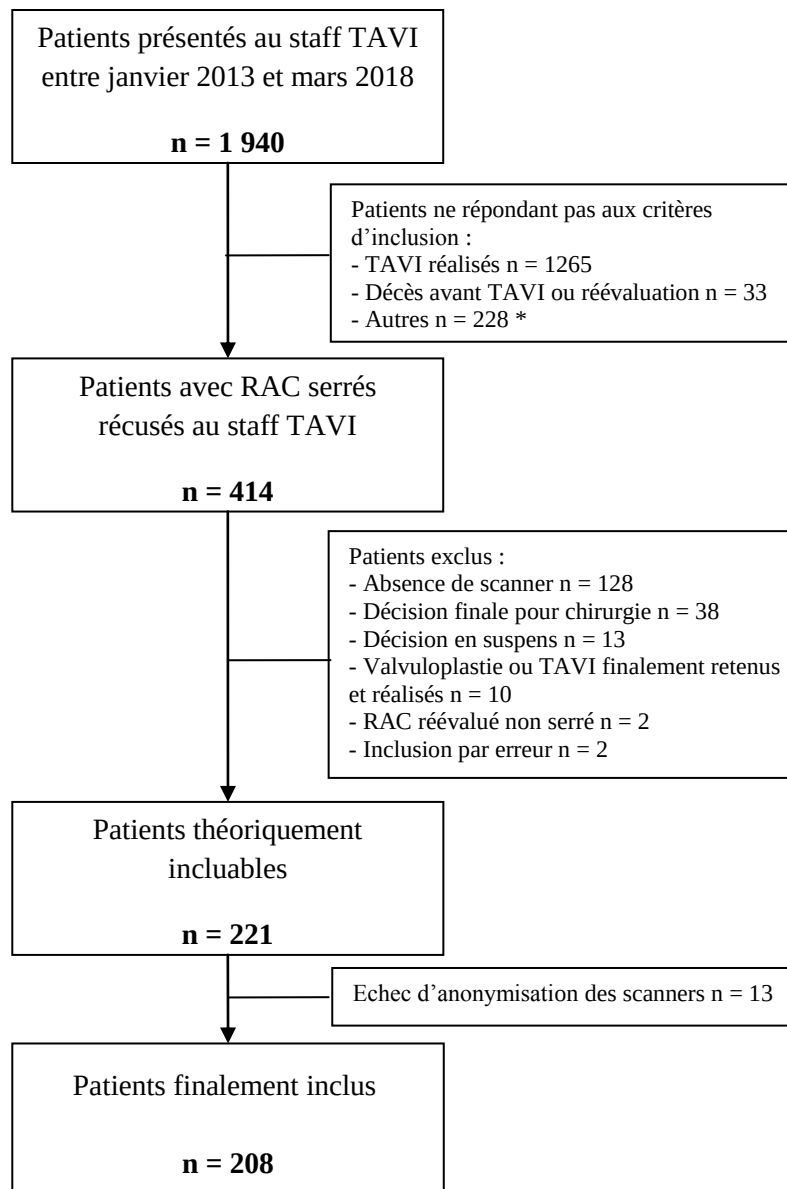
Les données manquantes n’ont pas été remplacées.

III. RESULTATS

A. Population

1. Démographie

Au total 208 patients issus du CHU de Nantes ont été inclus entre janvier 2013 et fin mars 2018 sur 1940 dossiers présentés en réunion pluridisciplinaire sur cette période. L'âge moyen était de 84.7 ± 6.0 ans (médiane à 85.7 ans) dont 16.3 % de nonagénaires et il y avait 57.4 % de femmes. 181 patients (87.0 %) ont bénéficié d'une évaluation gériatrique spécialisée. Le diagramme de flux est présenté en figure 6 et le tableau 1 présente les principales caractéristiques initiales des patients.



* Autres : perdus de vue, refus de poursuite du bilan, non clairement récusé mais en attente de réévaluation, dossier discuté pour indications « off label » (TAVI tricuspide, mitral, insuffisance aortique), dossier présenté plusieurs fois.

Figure 6. Diagramme de flux.

	Total	2018	2017	2016	2015	2014	2013
	n = 208	n = 20	n = 39	n = 51	n = 41	n = 36	n = 21
Données démographiques							
Âge en années (moyenne)	84,7 ± 6,0	87,0 ± 4,0	84,7 ± 6,9	84,5 ± 6,8	84,2 ± 5,1	84,3 ± 5,8	84,2 ± 5,5
Nonagénaire (%)	16,3	15	20,5	17,6	14,6	19,4	4,8
Sexe féminin (%)	57,4	45	61,5	64,7	46,3	55,6	71,4
IMC en Kg/m ² (moyenne)	26,3 ± 5,0	25,7 ± 6,8	27,1 ± 4,4	27,1 ± 5,3	25,6 ± 4,5	26,0 ± 4,9	24,9 ± 4,1
Données cliniques							
NYHA I/II/III/IV	19/97/63/29	4/6/4/6	1/19/14/5	3/22/19/7	6/27/7/1	4/15/11/6	1/8/8/4
Angor (%)	7,7	10	10,3	11,8	0	8,3	4,8
Antécédent d'OAP (%)	44,7	55,0	38,5	45,1	46,3	47,2	38,1
Données gériatriques							
MMS (moyenne)	22,8 ± 4,6	22,5 ± 4,2	21,6 ± 5,4	23,2 ± 3,7	22,6 ± 4,6	22,2 ± 5,1	25,3 ± 3,8
MNA (moyenne)	21,4 ± 3,7	22,5 ± 2,8	22,0 ± 3,5	22,3 ± 3,2	21,7 ± 3,0	18,7 ± 4,4	21,4 ± 4,1
Institutionnalisation (%)	11,5	15	2,6	11,8	4,9	27,8	9,5
Score de Charlson (moyenne)	4,0 ± 1,9	3,65 ± 1,6	4,25 ± 2,0	4,3 ± 2,0	3,75 ± 1,7	4,3 ± 2,2	3,4 ± 1,6
Comorbidités							
Diabète sous insulinothérapie (%)	8,2	10	15,4	3,9	7,3	11,1	0
BPCO (%)	13	15	17,9	13,7	12,2	13,9	0
IRC définie par clairance < 30 mL/min en Cockcroft (%)	17,8	15	17,9	15,7	24,4	22,2	66,7
Artériopathie périphérique (%)	14,9	10	17,9	15,7	7,3	25	9,5
Antécédents d'AVC ou AIT (%)	12	0	17,9	17,6	12,2	11,1	0
Néoplasie active (%)	18,8	15	15,4	25,5	9,8	22,2	23,8
Fibrillation atriale (%)	39,4	35	35,9	49	34,1	41,7	33,3
Bloc de branche gauche complet (%)	14	15	17,9	9,8	17,5	11,1	14,3
Coronaropathie associée (%)	48,6	35	48,7	52,9	51,2	52,8	38,1
Score SYNTAX (moyenne)	4,1 ± 1,4	4,4 ± 8,0	5,3 ± 7,1	3,3 ± 4,6	3,2 ± 5,1	4,5 ± 7,6	4,4 ± 5,5
Non revascularisée bi tronculaire (%)	13,2	6,3	2,9	26,2	13,9	12,1	9,5
Non revascularisée tri tronculaire (%)	11,5	25	26,5	4,8	8,3	6,1	4,8
Chirurgie cardiaque antérieure (%)	12	20	12,8	9,8	12,2	11,1	4,8
Valve in valve (%)	9,6	20	15,4	7,8	9,8	2,7	4,8

	Total	2018	2017	2016	2015	2014	2013
	n = 208	n = 20	n = 39	n = 51	n = 41	n = 36	n = 21
Scores de risque opératoire							
Euroscore II (moyenne)	8,4 ± 7,8	12,7 ± 11,7	8,6 ± 7,9	8,2 ± 7,1	6,7 ± 7,2	8,7 ± 6,6	7,4 ± 7,4
Logistic Euroscore I (moyenne)	20,3 ± 12,4	22,6 ± 11,6	20,8 ± 13,0	19,7 ± 11,3	17,3 ± 9,5	21,7 ± 14,0	21,8 ± 13,5
STS Score (moyenne)	6,7 ± 5,0	8 ± 6,4	7,1 ± 6,3	6,7 ± 4,1	6,1 ± 4,5	7,0 ± 5,5	5,3 ± 2,8
Données échographiques							
FEVG en % (moyenne)	54,4 ± 13,6	57,8 ± 13,5	56,7 ± 11,4	55,4 ± 14,1	54,0 ± 13,6	52,4 ± 12,8	48,5 ± 16,3
Gradient moyen aortique en mmHg (moyenne)	48,1 ± 18,1	47,1 ± 17,0	48,3 ± 16,5	50,9 ± 20,8	49,3 ± 18,3	43,1 ± 14,4	48,0 ± 20,6
Surface aortique en cm ² (moyenne)	0,7 ± 0,2	0,68 ± 0,3	0,72 ± 0,2	0,70 ± 0,2	0,68 ± 0,2	0,70 ± 0,17	0,68 ± 0,1
Insuffisance mitrale grade III ou IV (%)	11,1	20	15,4	7,8	17,1	0	9,5
Insuffisance tricuspide grade III ou IV (%)	3,8	20	12,8	13,7	2,4	0	9,5
HTAP sévère définie par PAPS ≥ 55 mmHg (%)	23,1	25	30,8	17,6	24,4	19,4	23,8
Données scanographiques							
Score calcique valvulaire aortique (moyenne)	3090 ± 1840,4	2843,6 ± 1558,3	2858,9 ± 1966,5	2927,8 ± 1608,9	3337,1 ± 1887,6	2995,5 ± 1574,2	3947,9 ± 2635,5
Surface de l'anneau aortique en mm ² (moyenne)	439 ± 113,8	424,7 ± 1558	430 ± 110,0	435,5 ± 125,0	463,1 ± 114,6	430,3 ± 115,4	447,2 ± 118,0
Données biologiques							
Clairance de créatinine selon Cockcroft en mL/min (moyenne)	49,3 ± 22,4	47,6 ± 21,9	50,7 ± 24,6	49,2 ± 26,1	47,9 ± 19,4	48,9 ± 21,5	53,1 ± 19,9
Hémoglobininémie en g/dL (moyenne)	12,3 ± 2,4	11,9 ± 1,4	13,3 ± 4,2	12,0 ± 1,6	12,3 ± 1,7	11,8 ± 2,1	12,5 ± 1,4
NT pro BNP en ng/L (moyenne)	4892 ± 8449,0	4594,9 ± 7940,5	3143,9 ± 3334,1	4636,7 ± 7371,5	7676,7 ± 13755,1	4388,2 ± 6634,9	4247,6 ± 5534,6
Albuminémie en g/L (moyenne)	35,7 ± 4,5	34,2 ± 5,2	37,1 ± 5,7	36,7 ± 3,5	36,8 ± 4,2	34,2 ± 3,6	33,4 ± 3,3

Tableau 1. Données cliniques et démographiques des patients lors du bilan pré opératoire

2. Niveau de sévérité des patients

Les scores de risque Euroscore II et STS moyens étaient de 8.4 % (± 7.8) et 6.7 % (± 5.0) respectivement. En moyenne le risque de complication péri opératoire (STS score dédiée à la morbidité) était calculé à 21.8 % (± 11.1).

Parmi les dossiers présentés en réunion pluridisciplinaire, un seul patient était dans un état pré opératoire critique, 15 indications étaient urgentes (à faire pendant l'hospitalisation), 13 étaient considérées comme « pressées » (à programmer dans les 15 jours à venir). 20 patients étaient porteurs d'une bioprothèse (19 prothèses chirurgicales, 1 bioprothèse percutanée Corevalve) et 26 patients avaient bénéficié d'une valvuloplastie au ballon avant la discussion du TAVI.

92 patients souffraient de dyspnée de stade supérieur à II selon la classification NYHA (44.2 %), 19 (7.7 %) souffraient d'angor d'effort.

Les paramètres du rétrécissement aortique étaient en moyenne une surface à 0.7 cm² (± 0.2), un gradient moyen à 48.1 mmHg (± 18.1) et une FEVG à 54.4 % (± 13.6).

La dose moyenne de furosémide par patient était de 76.2 mg (± 120.0).

3. Motifs de récusation

La distribution des motifs de non-validation du TAVI est répertoriée dans le tableau 2. En moyenne 2 motifs ont été inscrits dans le compte rendu de la réunion pluridisciplinaire : 47.6 % des motifs étaient en lien avec une fragilité d'origine extra cardiologique, 14.3 % étaient en lien avec une cardiopathie sévère associée ou secondaire au rétrécissement aortique et 10.7 % en lien avec une anatomie non favorable. Pour 3 patients, le terrain cardiologique associé (répertorié comme « autres » dans le tableau 2) correspondent à une suspicion d'amylose cardiaque, une amylose cardiaque confirmée, et une cardiopathie de stimulation.

Le pourcentage de patients retenus dans l'étude parmi les dossiers présentés est de 208 sur 1940 soit 10.7 %. Il n'y a pas de différence significative entre les années de recrutement ($p = 0.2918$). Ce pourcentage ne correspond pas strictement au taux de patients recusés de la réunion pluridisciplinaire car une partie de ces derniers ont été retirés de l'étude (cf. diagramme de flux).

	Nombre (total = 414)	(%)
Symptomatologie atypique	34	7,7
Faible motivation	44	10,0
Refus	7	1,6
Arguments anatomiques	47	10,7
Bicuspidie	1	0,2
Anneau de petite taille (et Valsalva)	5	1,1
Anneau large	4	0,9
Distance ostia coronaire - anneau valvulaire	5	1,1
Valve in Valve	13	2,9
Calcifications importantes	1	0,2
Fémorale inaccessible	17	3,9
Thrombus apical	1	0,2
Orientation vers valvuloplastie (finalement non réalisée)	2	0,5
Terrain cardiologique associé	63	14,3
Polyvalvulopathies	26	5,9
Insuffisance aortique sévère	1	0,2
Insuffisance tricuspide sévère	4	0,9
Rétrécissement mitral serré	9	2,0
Insuffisance mitrale sévère	11	2,5
Multiples	1	0,2
Endocardite	0	0,0
Insuffisance cardiaque avancée (ou FEVG altérée)	20	4,5
Coronaropathie	9	2,0
Dysfonction ventriculaire droite ou HTAP	5	1,1
Autres	3	0,7
Pas de bénéfice prévisible du TAVI en raison d'une limitation fonctionnelle d'origine extra cardiologique	18	4,1
Fragilité extra cardiaque	210	47,6
Etat général	12	2,7
Autonomie	18	4,1
Charge de comorbidités	28	6,3
Néoplasie active / suspectée	36	8,2
Troubles cognitifs	22	5,0
Nonagénéaire	24	5,4
Non précisé	70	15,9
Mauvais résultat de la valvuloplastie	12	2,7
Réorientation en chirurgie	4	0,9

Tableau 2. Distribution des motifs de récusation.

4. Scanners

Pour 194 patients (93.2 %), l'angioscanner TAP pré TAVI était de qualité de suffisante pour réaliser le calcul du score calcique artériel. Les valeurs extrêmes sont de 85.2 mm³ (minimale) et 16206 mm³ (maximale), avec un premier tercile entre 0 et 1917 mm³, second entre 1917 et 4262 mm³ et enfin le troisième tercile supérieur à 4262 mm³.

B. Mortalité

La durée médiane de suivi des patients était de 14.6 mois. A 12 mois, 85 sur 208 patients sont décédés soit 40.9 %, 63 décès étaient d'origine cardiovasculaire soit 30.3 %. A 30 jours, 20 sur 208 patients sont décédés soit 9.1 %, 19 décès étaient d'origine cardiovasculaire soit 9.1 %. Aucun patient n'a été perdu de vue pour le critère de jugement principal, la cause de décès était manquante pour 7 patients.

Parmi les 63 décès cardiovasculaires, on en comptait 41 par insuffisance cardiaque, 8 par mort subite, 3 par accident vasculaire cérébral ischémique. Pour les 7 patients décédés de cause inconnue, l'origine cardiovasculaire a été retenue conformément aux critères VARC 2 (50). Les 4 autres patients étaient décédés de choc cardiogénique, bloc atrio ventriculaire complet, arrêt cardiorespiratoire sur dissociation électro mécanique, et rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale.

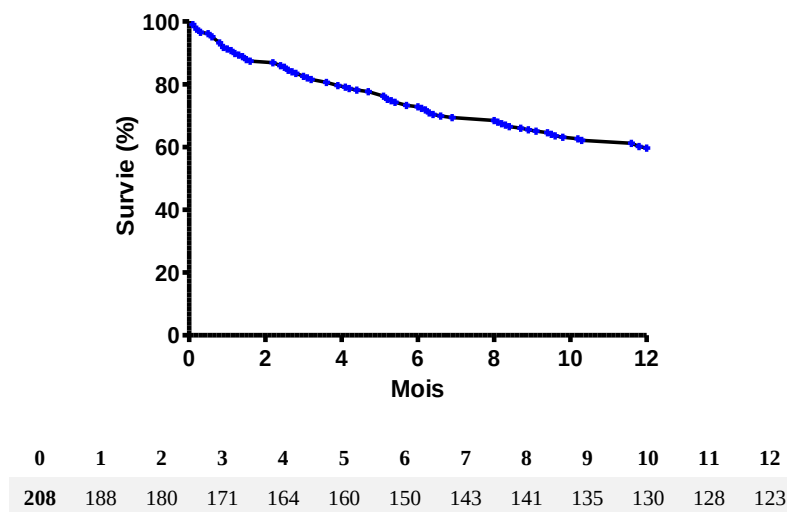


Figure 7. Courbe de survie de la population totale

1. Critère de jugement principal : mortalité toute cause

En analyse univariée, il n'y avait aucune différence entre le premier tercile de score calcique artériel aortique et les 2 terciles suivants sur la survenue de la mortalité toute cause (valeur de p à 0.586 et 0.835 respectivement pour second et troisième tercile). Ce résultat est illustré par la figure 8. Cette variable n'a pas été incluse dans l'analyse multivariée.

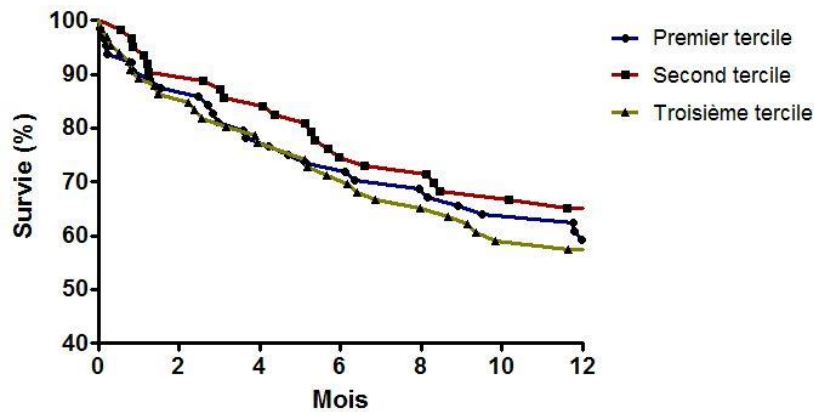


Figure 8. Courbe de survie selon le score calcique aortique

Le tableau 3 répertorie les données de l'analyse univariée. Les variables significativement associées à la mortalité toute cause à 1 an sont le score calcique valvulaire aortique, le score de Charlson, une dyspnée de stade NYHA > II, l'antécédent d'œdème aigu pulmonaire (OAP), l'altération de la FEVG, l'HTAP (définie par PAPS $\geq$ 55 mmHg), une insuffisance mitrale de grade > 2 sur 4, l'insuffisance rénale, et un STS Score > 10 %.

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p value
Variables continues			
Age	0,97	0,93 - 1,02	0,222
Score calcique artériel quantitatif	1	0,9999 - 1,0001	0,851
Score calcique valvulaire	1,0002	1 - 1,0003	0,025
ADL			0,216
BREF test	0,97	0,89 - 1,05	0,468
Score de Charlson	1,26	1,08 - 1,47	0,002
Variables qualitatives			
Sexe masculin	1,67	0,95 - 2,93	0,118
NYHA > II	1,82	1,04 - 3,18	0,035
Antécédent d'OAP	2,66	1,5 - 4,7	< 0,001
Score calcique artériel qualitatif			
Second tercile	0,82	0,4 - 1,67	0,586
Troisième tercile	1,08	0,54 - 2,16	0,835
FEVG (%)			0,001
40 - 50 %	2,76	1,34 - 5,72	0,006
< 40 %	3,38	1,51 - 7,58	0,003
Gradient moyen (mmHg)			0,889
20 – 40 mmHg	1,32	0,23 - 7,67	0,758
> 40 mmHg	1,44	0,25 - 8,15	0,68
HTAP (PAPS ≥ 55 mmHg)	3,58	1,82 - 7,04	< 0,001
Insuffisance mitrale > 2/4	4,87	1,83 - 12,96	< 0,001
Antécédent de FA ou flutter atrial	1,34	0,76 - 2,35	0,314
Cardiopathie ischémique	0,9	0,52 - 1,57	0,719
AOMI	1,67	0,78 - 3,59	0,19
AVC ou AIT	0,52	0,21 - 1,31	0,155
BPCO	1,41	0,62 - 3,16	0,412
Diabète	0,58	0,3 - 1,12	0,099
Clairance selon Cockcroft (mL/min)			0,012
< 60 mL/min	1,75	0,87 - 3,52	0,118
< 30 mL/min	3,8	1,54 - 9,37	0,004
MMS < 25	0,89	0,49 - 1,62	0,713
MNA < 17	1,36	0,55 - 3,41	0,508
Euroscore			0,091
> 4 %	1,9	0,97 - 3,69	0,059
> 10 %	2,04	0,97 - 4,3	0,06
STS Score			0,005
> 4 %	0,96	0,51 - 1,81	0,904
> 10 %	3,17	1,42 - 7,11	0,005

Tableau 3. Analyse univariée concernant la mortalité toute cause.

En analyse multivariée, le score calcique valvulaire aortique, l'HTAP et une clairance de créatinine < 30 mL/min sont significativement associés à la mortalité toute cause à 1 an. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p value
Score calcique valvulaire	1,0002	1 - 1,0004	0,025
Score de Charlson	1,16	0,97 - 1,39	0,109
NYHA > II	1,03	0,5 - 2,14	0,938
Antécédent d'OAP	1,58	0,75 - 3,32	0,226
FEVG			
40 - 50 %	1,73	0,71 - 4,2	0,229
< 40 %	2,36	0,9 - 6,13	0,079
HTAP (PAPS > 55 mmHg)	2,82	1,17 - 6,76	0,019
Insuffisance mitrale > 2/4	1,94	0,62 - 6,09	0,251
Clairance selon Cockcroft (mL/min)			0,098
< 60 mL/min	1,4	0,56 - 3,49	0,467
< 30 mL/min	3,74	1,03 - 13,51	0,044
STS Score			0,09
> 4 %	0,53	0,22 - 1,26	0,152
> 10 %	1,31	0,4 - 4,33	0,654

Tableau 4. Analyse multivariée concernant la mortalité toute cause

2. Critère de jugement secondaire : mortalité cardiovasculaire

L'analyse univariée a montré que la dyspnée à un stade NYHA > II (p = 0.03), l'antécédent d'OAP (p = 0.003), l'altération de la FEVG (p = 0.003), l'HTAP (p < 0.001), l'insuffisance mitrale à un grade > 2 sur 4 (p < 0.001), la clairance de créatinine inférieure à 30 mL/min (p = 0.002), l'Euroscore II > 4 % (p = 0.003) et un STS score > 10 % (p = 0.003) ; sont significativement associés à la mortalité cardiovasculaire à 1 an. Les résultats sont disponibles dans l'annexe 2.

En analyse multivariée (tableau 5), seuls l'altération de la FEVG, l'HTAP, l'insuffisance mitrale de grade > 2 sur 4 et un Euroscore II > 10 % sont associés à la mortalité cardiovasculaire.

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p value
NYHA > II	1,31	0,64 - 2,68	0,464
Antécédent d'OAP	1,67	0,84 - 3,31	0,145
FEVG			
40 - 50 %	2,7	1,13 - 6,45	0,025
< 40 %	3,16	1,25 - 7,99	0,015
HTAP (PAPS > 55 mmHg)	2,47	1,08 - 5,64	0,032
Insuffisance mitrale > 2/4	3,22	1,03 - 10,04	0,044
Créatinine (μmol/L)	0,98	0,96 - 1	0,063
Euroscore			
> 4 %	0,67	0,26 - 1,7	0,401
> 10 %	0,29	0,08 - 1,03	0,056
STS Score			
> 4 %	0,59	0,26 - 1,35	0,213
> 10 %	1,97	0,65 - 5,96	0,23

Tableau 5. Analyse multivariée concernant la mortalité cardiovasculaire

3. Selon l'année

L'évolution de la mortalité n'est pas homogène entre 2013 et 2014 comme l'illustre la figure 8. La mortalité la plus élevée est atteinte en 2015 avec 53.7 % à 1 an tandis que le taux le plus faible correspond à 2014 (22.2 %). Il n'y a pas de tendance statistique significative ($p = 0.4062$).

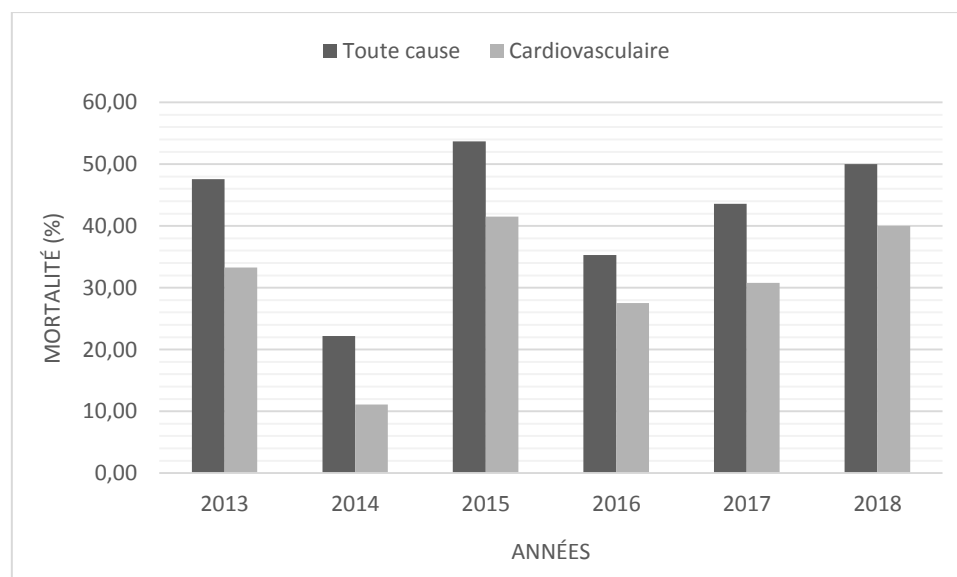


Figure 8. Distribution de la mortalité selon l'année

C. Réhospitalisation

Sur la durée totale du suivi, 44 sur 208 patients ont été ré hospitalisés au CHU de Nantes soit 21.2 %. 28 patients l'étaient (13.5 %) pour insuffisance cardiaque. A 30 jours, 11 patients (5.3 %) étaient ré hospitalisés dont 7 (3.4 %) pour insuffisance cardiaque. Devant le biais en lien avec la non-exhaustivité (hospitalisations dans d'autres centres non recueillies), aucune analyse statistique n'a été réalisée.

IV. DISCUSSION

A. Résultat principal

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui s'intéresse à la relation entre le degré de calcifications de l'aorte thoracique et la mortalité dans le rétrécissement aortique non éligible pour un traitement invasif.

Nous n'avons pas pu confirmer la relation entre les calcifications de l'aorte thoracique et la mortalité à 1 an dans le rétrécissement aortique serré traité médicalement. Ce résultat remet en question l'utilisation du score calcique aortique pour prédire la mortalité au même titre que chez les patients qui ont bénéficié d'un TAVI (46). En effet, les mauvais résultats et la surmortalité du TAVI chez les patients à score calcique élevé pourraient être liés directement à la procédure. Il s'agirait alors uniquement d'un facteur significatif de mauvais pronostic de la technique et non d'un facteur décisionnel quant à l'indication. Notre travail a pu manquer de puissance par un taux d'évènements élevé (40.9 %) rendant difficile la mise en évidence d'une association statistique. Néanmoins nous avons pu recruter 194 patients et le test de corrélation statistique est largement négatif (valeur de p à 0.586 et 0.835 pour le second et troisième tercile).

En revanche, le score calcique valvulaire était un facteur indépendant de mortalité. De précédentes études avaient déjà montré cette relation mais pas dans une population exclusivement de rétrécissement aortique serré. *Clavel* et al avaient travaillé sur une population de 794 patients dont 384 sténoses non serrées. *Pawade* et al ont montré que l'impact pronostique du score calcique est valide internationalement (étude multicentrique) et ne dépend pas du logiciel ou du scanner utilisé. Plus de 50 % de la population d'étude avaient une sténose non sévère (48,51). En somme, ces 2 études confirment qu'un score calcique valvulaire aortique en faveur d'une sténose aortique serrée (> 1274 AU chez la femme, > 2065 AU chez l'homme) (48) est prédicteur de mortalité. Notre étude suggère qu'au sein des sténoses serrées, il reste un facteur indépendant de mauvais pronostic.

B. Commentaires sur les autres résultats et littérature

1. Population

Grâce à un registre exhaustif, nous avons pu inclure 208 patients pour ce travail, ce qui représente une des plus grandes cohortes rétrospectives qui s'intéressent aux facteurs pronostiques de cette catégorie de patients. L'étude de cette population nous permet pour la première fois de dresser un profil global du patient récusé du TAVI au CHU de Nantes.

Le tableau 1 nous montre que c'est une population qui se trouve à la limite entre le risque opératoire élevé et intermédiaire, qui présente une fragilité gériatrique modérée ainsi que 2 à 3 comorbidités significatives, et qui a déjà été hospitalisé pour insuffisance cardiaque dans près d'un cas sur deux. Le rétrécissement aortique est en général serré mais non critique avec un gradient moyen à 48.1 mmHg et une FEVG à 54.4 %. Evidemment, ces éléments sont à interpréter avec la plus grande prudence puisqu'il s'agit d'un seul centre alors que le recrutement des patients varie selon l'offre et la demande locale, la qualité de la relation entre médecine de ville et hospitalière, la politique de santé en vigueur, et les habitudes de chaque équipe.

Le pronostic catastrophique de ces patients sans intervention sur le RAC ne fait pas de doute (1,3). Parallèlement, la lecture de l'ensemble des données ne permet pas de prédire objectivement qu'ils ne bénéficieraient pas du TAVI (mortalité ou qualité de vie), or ils ont été récusés. Lorsqu'on compare notre population avec celle qui a été étudiée pour développer le score CAPRI (cf. annexe 3) (47), on ne trouve pas de différences majeures (en dehors des éléments gériatriques qui n'avaient pas été recueillies dans leur cas). Ce dernier point souligne comment il est difficile d'identifier le patient qui ne bénéficiera pas du TAVI au sein d'une population de patients fragiles.

Ces patients ont été récusés du TAVI avec leur fragilité comme motif le plus récurrent mais le terme de fragilité utilisé en pratique courante comprend à la fois les comorbidités, les performances physiques, le statut cognitif, l'autonomie, l'état général, etc. A notre connaissance, aucun outil combinant l'ensemble de ces éléments n'a été validé. Le score de Charlson est celui qui est le plus utilisé dans la recherche clinique mais il est axé sur la charge de comorbidités (52). En 2015, *Boureau et al* n'ont pas pu identifier les paramètres gériatriques (parmi ceux qu'on utilise en pratique courante) significativement décisifs dans la discussion TAVI versus traitement médical (53).

Si le score de CAPRI n'intègre pas les paramètres gériatriques, l'associer à l'évaluation gériatrique permettrait peut-être de mieux cerner la fragilité, limiter la subjectivité et prendre une décision avec la plus faible marge d'erreur possible.

2. Mortalité

Le taux de mortalité des patients récusés est un reflet de la qualité de la sélection des patients traités par TAVI. En effet, s'il est élevé, cela incite à penser qu'effectivement ces patients n'auraient pas bénéficié du TAVI, surtout si la mortalité est majoritairement non cardiovasculaire.

Nos résultats ne s'alignent pourtant pas sur ce postulat. En effet, dans notre population la mortalité à 1 an (40.9 %) est inférieure à ce qui est habituellement décrit dans la littérature (> 50 %) pour les patients traités médicalement (4,5). Nous n'avons pas de données manquantes sur ce critère de jugement. Parmi les 85 décès, 74.1 % étaient d'origine cardiovasculaire dont 65.1 % par insuffisance cardiaque. Dans la cohorte PARTNER I, la mortalité cardiovasculaire était de 47.5 % à 1 an dans le groupe traité médicalement après randomisation (5) (cf. annexe 4).

Cette différence peut être expliquée par la sélection uniquement des patients qui ont bénéficié d'un scanner et donc l'exclusion des patients les plus graves pour lesquels la décision n'était pas modifiée par le résultat du scanner. Le niveau moyen de risque opératoire intermédiaire et non strictement élevé ($8.4 \% \pm 7.8$ pour Euroscore II, $6.7 \% \pm 5.0$ pour le STS score) dans notre cohorte en témoigne. Ces scores de risque opératoire doivent néanmoins être interprétés avec précaution puisqu'ils ont été validés pour prédire la mortalité post chirurgie cardiaque et non post TAVI ni sous traitement médical. Enfin, si les patients sont récusés pour un autre motif que leurs comorbidités (démence avancée ou patient grabataire par exemple), la mortalité attendue sera plus faible.

3. Autres facteurs pronostiques

Seule la présence d'une HTAP ou d'une clairance de créatinine inférieure à 30 mL/min étaient des facteurs indépendants de mortalité toute cause.

Notre analyse univariée montre qu'aucun élément objectif de notre évaluation gériatrique n'est prédicteur d'une surmortalité, à l'exception de l'index de comorbidités de Charlson. Peu voire aucune donnée n'est publiée sur la population traitée médicalement. Plusieurs équipes ont montré un lien entre la fragilité gériatrique et la mortalité après TAVI mais chaque étude

évalue un score différent, avec des effectifs faibles, et les résultats statistiques ne sont pas robustes (54,55).

Les scores de risque chirurgicaux (Euroscore II, STS Score) ne sont pas significativement corrélés à la mortalité toute cause ou cardiovasculaire d'après notre analyse multivariée. Ce résultat est critiquable méthodologiquement car la majorité des éléments composant ces scores a été intégrée dans l'analyse multivariée. Cela a pu annuler l'effet. En analyse univariée, un STS score > 10 % est corrélé à la mortalité toute cause et cardiovasculaire. L'Euroscore II n'est corrélé qu'à la mortalité cardiovasculaire, et ce dès qu'il est supérieur à 4 %. La littérature est controversée sur l'utilisation de ces scores chez les patients non chirurgicaux. Les études montrent une bonne corrélation avec la mortalité à 30 jours mais la valeur prédictive reste faible (56,57). D'autres scores dédiés au TAVI comme le FRANCE 2, le GERMAN AV ou l'OBSERVANT avaient été créés mais n'ont pas fait leur preuve (58).

Enfin, le score de CAPRI est composé de 13 variables. Seulement 5 de ces variables (stade NYHA, FEVG, HTAP, insuffisance mitrale, insuffisance rénale) sont positifs dans l'analyse univariée et 2 (HTAP, insuffisance rénale) dans l'analyse multivariée. Il est peu probable que le score CAPRI soit significativement lié à la mortalité dans notre population mais notre étude n'a pas été prévue pour cette analyse. A noter que dans l'étude de *Lantelme* et al, le résultat sur le score de CAPRI est positif malgré le fait qu'également 5 éléments sur 13 étaient significatifs séparément (47).

C. Limites

La première limite de notre étude est qu'elle est rétrospective et monocentrique, ce qui expose à des biais de confusion et dans la sélection des patients. Cependant, d'une part c'était la seule façon à l'heure actuelle d'avoir une base de données exhaustive rapidement mobilisable sur une échelle de temps conséquente. D'autre part il s'agit d'une étude pilote dans le cadre d'un projet multicentrique en collaboration avec les CHU de Lyon et Clermont Ferrand ; et à terme d'une étude prospective.

L'inclusion exclusivement des patients qui ont bénéficié d'un scanner dans le cadre du bilan pré opératoire nous expose à un autre biais de sélection. En effet les patients qui n'ont pas eu de scanner sont certainement les patients les plus fragiles et à risque chirurgical plus élevé. Néanmoins cela nous a permis de nous focaliser sur une population pour laquelle la décision thérapeutique (TAVI ou traitement médical) a été difficile au risque d'être subjective ; ce qui correspond à notre population d'intérêt.

Le motif de non-validation du TAVI n'a pas été pris en compte dans notre recrutement. En conséquence, 34 patients (16.3 %) avaient une symptomatologie atypique ou mal définie. Cet élément peut sous-estimer la mortalité globale de notre étude car certains patients étaient peut-être asymptomatiques.

La réhospitalisation n'a été recueillie que dans notre centre et cela expose à un risque de biais de classement puisque généralement lorsqu'il n'y a pas de projet thérapeutique invasif possible pour un malade, il sera préférentiellement hospitalisé dans les centres hospitaliers locaux. Malheureusement l'exhaustivité est difficile dans ce contexte. Pour cette raison, aucune analyse statistique n'a été réalisée.

Enfin notre objectif à terme est de valider le score CAPRI dans une population traitée médicalement. Or ce score a été conçu et validé dans une population de patients traités par TAVI. Notre population d'étude est à la fois similaire et différente, le choix de ne pas réaliser le TAVI restant encore aujourd'hui subjectif bien que collégial. Nous nous exposons à plusieurs biais de confusion. Cette différence devra être intégrée statistiquement pour valider un score commun pour les 2 populations.

V. CONCLUSION

Nous n'avons pas pu démontrer de corrélation entre le score calcique artériel de l'aorte thoracique et la mortalité (toute cause ou cardiovasculaire) dans le rétrécissement aortique serré traité médicalement. Notre étude remet en question la raison (supposée) pour laquelle les calcifications de l'aorte favorisent la mortalité. En effet, il est possible que la surmortalité post TAVI favorisée par une aorte calcifiée soit liée directement à la procédure. Néanmoins, notre étude a pu manquer de puissance par un nombre d'évènements élevé.

Comme les études le montrent, aucun paramètre isolé n'est suffisamment robuste pour être décisif dans le choix de proposer ou non le TAVI au patient. La seule façon de rendre ce choix objectif est d'établir un score qui prédise de façon fiable la mortalité indépendamment du traitement. En ce sens, notre étude va être poursuivie en incluant les données d'autres centres afin d'augmenter la puissance statistique, et l'objectif principal sera d'évaluer le score de CAPRI.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):488- 508.
2. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *J Am Coll Cardiol.* 10 sept 2013;62(11):1002- 12.
3. Bonow Robert O., Greenland Philip. Population-Wide Trends in Aortic Stenosis Incidence and Outcomes. *Circulation.* 17 mars 2015;131(11):969- 71.
4. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from a cohort of 277 patients aged ≥ 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 nov 2006;30(5):722- 7.
5. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 20 juin 2015;385(9986):2485- 91.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 21 sept 2017;38(36):2739- 91.
7. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 28 avr 2016;374(17):1609- 20.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 9 juin 2011;364(23):2187- 98.
9. Nishimura Rick A., Otto Catherine M., Bonow Robert O., Carabello Blase A., Erwin John P., Fleisher Lee A., et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 20 juin 2017;135(25):e1159- 95.
10. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2 mai 2019;380(18):1695- 705.
11. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2 mai 2019;380(18):1706- 15.
12. Nalluri N, Atti V, Munir AB, Karam B, Patel NJ, Kumar V, et al. Valve in valve transcatheter aortic valve implantation (ViV-TAVI) versus redo-Surgical aortic valve replacement (redo-SAVR): A systematic review and meta-analysis. *J Intervent Cardiol.* oct 2018;31(5):661- 71.
13. Cribier Alain, Eltchaninoff Helene, Bash Assaf, Borenstein Nicolas, Tron Christophe, Bauer Fabrice, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation.* 10 déc 2002;106(24):3006- 8.
14. Webb John G., Chandavimol Mann, Thompson Christopher R., Ricci Donald R., Carere Ronald G., Munt Brad I., et al. Percutaneous Aortic Valve Implantation Retrograde From the Femoral Artery. *Circulation.* 14 févr 2006;113(6):842- 50.
15. Eltchaninoff H, Zajarias A, Tron C, Litzler PY, Baala B, Godin M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: technical aspects, results and indications. *Arch Cardiovasc Dis.* févr 2008;101(2):126- 32.
16. Huchet F, d'Acremont F, Letocart V, Guerin P, Grimandi G, Manigold T. Is transcatheter aortic valve replacement a profitable procedure in a high-volume French hospital? *Arch Cardiovasc Dis.* sept 2018;111(8- 9):534- 40.
17. Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Comprehensive Review and Present Status. *Tex Heart Inst J.* févr 2017;44(1):29- 38.

18. Mahtta D, Elgendy IY, Bavry AA. From CoreValve to Evolut PRO: Reviewing the Journey of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Cardiol Ther.* déc 2017;6(2):183- 92.
19. Young Lee M, Chilakamarri Yeshwant S, Chava S, Lawrence Lustgarten D. Mechanisms of Heart Block after Transcatheter Aortic Valve Replacement – Cardiac Anatomy, Clinical Predictors and Mechanical Factors that Contribute to Permanent Pacemaker Implantation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* août 2015;4(2):81- 5.
20. Huded CP, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, Mick SL, Kleiman NS, Svensson LG, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Early Postprocedural Stroke. *JAMA.* 18 2019;321(23):2306- 15.
21. Ong G, Annabi M-S, Clavel M-A, Guzzetti E, Salaun E, Toubal O, et al. Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Is the Problem Solved? *Interv Cardiol Clin.* 2018;7(4):445- 58.
22. Blanke P, Pibarot P, Hahn R, Weissman N, Kodali S, Thourani V, et al. Computed Tomography-Based Oversizing Degrees and Incidence of Paravalvular Regurgitation of a New Generation Transcatheter Heart Valve. *JACC Cardiovasc Interv.* 24 2017;10(8):810- 20.
23. Pilgrim T, Lee JKT, O’Sullivan CJ, Stortecky S, Ariotti S, Franzone A, et al. Early versus newer generation devices for transcatheter aortic valve implantation in routine clinical practice: a propensity score matched analysis. *Open Heart.* 1 janv 2018;5(1):e000695.
24. Ben-Shoshan J, Konigstein M, Zahler D, Margolis G, Chorin E, Steinvil A, et al. Comparison of the Edwards SAPIEN S3 Versus Medtronic Evolut-R Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 15 janv 2017;119(2):302- 7.
25. Gaede L, Blumenstein J, Kim W-K, Liebetrau C, Dörr O, Nef H, et al. Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* juin 2017;106(6):411- 9.
26. Nguyen V, Michel M, Eltchaninoff H, Gilard M, Dindorf C, Iung B, et al. Implementation of Transcatheter Aortic Valve Replacement in France. *J Am Coll Cardiol.* 17 avr 2018;71(15):1614- 27.
27. van Kesteren F, Wiegerinck EMA, van Mourik MS, Vis MM, Koch KT, Piek JJ, et al. Impact of Potentially Malignant Incidental Findings by Computed Tomographic Angiography on Long-Term Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 15 sept 2017;120(6):994- 1001.
28. Didier Romain, Eltchaninoff Hélène, Donzeau-Gouge Patrick, Chevreul Karine, Fajadet Jean, Leprince Pascal, et al. Five-Year Clinical Outcome and Valve Durability After Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *Circulation.* 4 déc 2018;138(23):2597- 607.
29. Huchet F, Chan-Peng J, d’Acremont F, Guerin P, Grimandi G, Roussel J-C, et al. A comparative profitability analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in a high-volume French hospital. *Health Econ Rev.* 14 févr 2019;9(1):6.
30. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 15 avr 2008;51(15):1466- 72.
31. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol.* 27 mars 2018;71(12):1297- 308.
32. Maes F, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, et al. Outcomes From Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Left Ventricular Ejection Fraction Less Than 30%: A Substudy From the TOPAS-TAVI Registry. *JAMA Cardiol.* 1 janv 2019;4(1):64- 70.
33. Baron SJ, Arnold SV, Herrmann HC, Holmes D, Szeto WY, Allen KB, et al. Impact of Ejection Fraction and Aortic Valve Gradient on Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 24 mai 2016;67(20):2349- 58.
34. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, Dvir D, Magalhaes MA, Torguson R, et al. Relation of preprocedural assessment of myocardial contractility reserve on outcomes of aortic stenosis patients with impaired left ventricular function undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 1 mai 2014;113(9):1536- 42.

35. Buchanan KD, Rogers T, Steinvil A, Koifman E, Xu L, Torguson R, et al. Role of contractile reserve as a predictor of mortality in low-flow, low-gradient severe aortic stenosis following transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1 mars 2019;93(4):707- 12.
36. Greason KL, Eleid MF, Nkomo VT, King KS, Williamson EE, Sandhu GS, et al. Predictors of 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement. *J Card Surg.* mai 2018;33(5):243- 9.
37. Puri R, Iung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 21 juill 2016;37(28):2217- 25.
38. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol.* 26 mai 2015;65(20):2173- 80.
39. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Bouleti C, Tamburino C, 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.* 10 févr 2015;65(5):437- 48.
40. Shamekhi J, Stundl A, Weber M, Mellert F, Welz A, Grube E, et al. Impact of coronary artery disease in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 15 oct 2017;245:215- 21.
41. Paradis J, White JM, Gagnéux P, Urena M, Doshi D, Nazif T, et al. Impact of Coronary Artery Disease Severity Assessed With the SYNTAX Score on Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet].* 20 févr 2017 [cité 29 juin 2019];6(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5523783/>
42. Li J, Patel SM, Nadeem F, Thakker P, Al-Kindi S, Thomas R, et al. Impact of residual coronary atherosclerosis on transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 15 févr 2019;93(3):545- 52.
43. Sankaramangalam K, Banerjee K, Kandregula K, Mohananey D, Parashar A, Jones BM, et al. Impact of Coronary Artery Disease on 30-Day and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 11 oct 2017;6(10).
44. Witberg G, Regev E, Chen S, Assali A, Barbash IM, Planer D, et al. The Prognostic Effects of Coronary Disease Severity and Completeness of Revascularization on Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 24 2017;10(14):1428- 35.
45. Harbaoui B, Courand P-Y, Charles P, Dauphin R, Boussel L, Jegaden O, et al. Aortic calcifications present the next challenge after TAVR. *J Am Coll Cardiol.* 17 mars 2015;65(10):1058- 60.
46. Harbaoui B, Montoy M, Charles P, Boussel L, Liebgott H, Girerd N, et al. Aorta calcification burden: Towards an integrative predictor of cardiac outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Atherosclerosis.* mars 2016;246:161- 8.
47. Lantelme P, Eltchaninoff H, Rabilloud M, Souteyrand G, Dupré M, Spaziano M, et al. Development of a Risk Score Based on Aortic Calcification to Predict 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* janv 2019;12(1):123- 32.
48. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol.* 23 sept 2014;64(12):1202- 13.
49. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* juin 1999;15(6):816- 22; discussion 822-823.
50. Kappetein AP, Head SJ, Gagnéux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 nov 2012;42(5):S45- 60.

51. Pawade T, Clavel M-A, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3):e007146.
52. Berrut G, de Decker L. [Comprehensive assessment of comorbidity in the elderly]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. mars 2015;13 Suppl 1:7- 12.
53. Boureau AS, Trochu JN, Colliard C, Volteau C, Jaafar P, Manigold T, et al. Determinants in treatment decision-making in older patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Maturitas*. sept 2015;82(1):128- 33.
54. Goudzwaard JA, de Ronde-Tillmans MJAG, El Faquir N, Acar F, Van Mieghem NM, Lenzen MJ, et al. The Erasmus Frailty Score is associated with delirium and 1-year mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in older patients. The TAVI Care & Cure program. *Int J Cardiol*. 1 févr 2019;276:48- 52.
55. Skaar E, Eide LSP, Norekvål TM, Ranhoff AH, Nordrehaug JE, Forman DE, et al. A novel geriatric assessment frailty score predicts 2-year mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 01 2019;5(2):153- 60.
56. Kofler M, Reinstadler SJ, Stastny L, Dumfarth J, Reindl M, Wachter K, et al. EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 01 2018;26(3):413- 9.
57. Balan P, Zhao Y, Johnson S, Arain S, Dhoble A, Estrera A, et al. The Society of Thoracic Surgery Risk Score as a Predictor of 30-Day Mortality in Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement: A Single-Center Experience and its Implications for the Development of a TAVR Risk-Prediction Model. *J Invasive Cardiol*. mars 2017;29(3):109- 14.
58. Halkin A, Steinvil A, Witberg G, Barsheshet A, Barkagan M, Assali A, et al. Mortality prediction following transcatheter aortic valve replacement: A quantitative comparison of risk scores derived from populations treated with either surgical or percutaneous aortic valve replacement. The Israeli TAVR Registry Risk Model Accuracy Assessment (IRRMA) study. *Int J Cardiol*. 15 juill 2016;215:227- 31.

ANNEXE 1 : Extrait des recommandations de l'ESC (6)

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

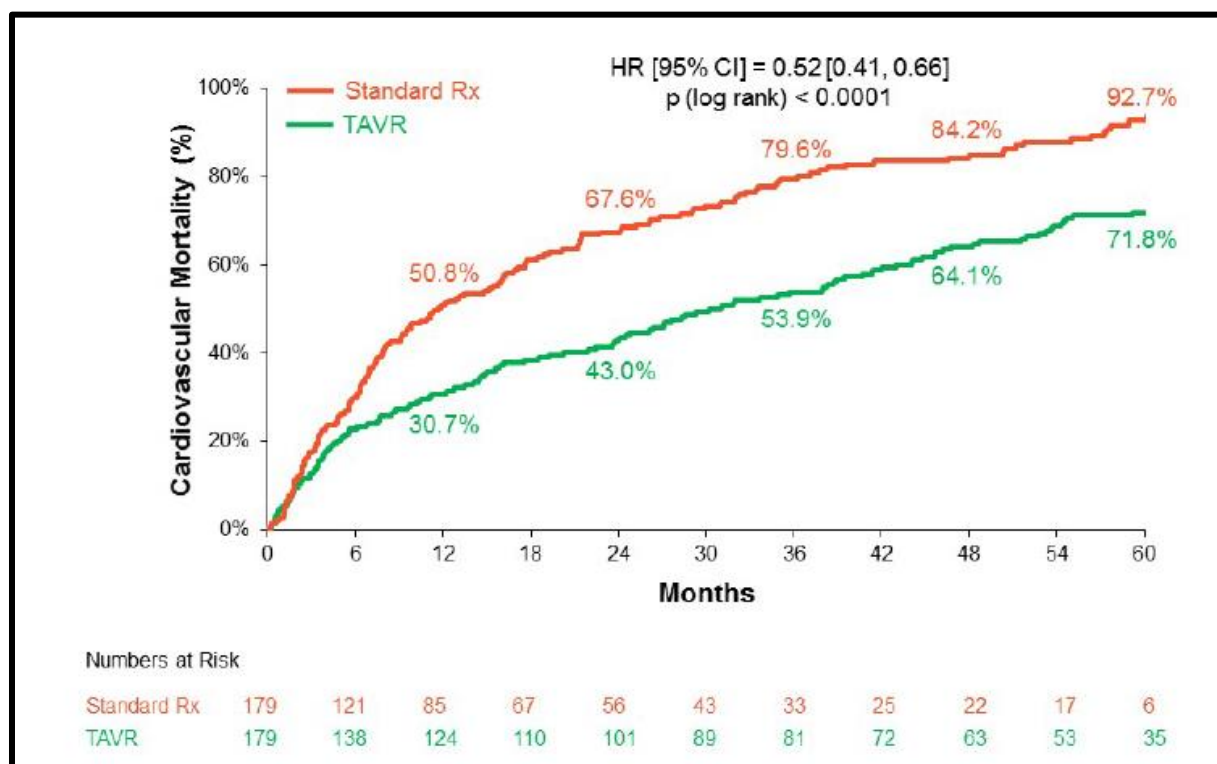
ANNEXE 2 : analyse univariée concernant la mortalité cardiovasculaire

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p value
Variables continues			
Age	1,002	0,9534 - 1,0531	0,937
Score calcique artériel quantitatif	1	0,9999 - 1,0001	0,413
Score calcique valvulaire	1	0,9998 - 1,0001	0,669
ADL			0,129
BREF test	0,97	0,89 - 1,06	0,485
Score de Charlson	1,15	0,99 - 1,34	0,067
Variables qualitatives			
Sexe masculin	1,15	0,63 - 2,1	0,625
NYHA > 2	1,93	1,06 - 3,51	0,03
Antécédent d'OAP	2,49	1,36 - 4,56	0,003
Score calcique artériel qualitatif			
Second tercile	1,08	0,5 - 2,35	0,843
Troisième tercile	1,48	0,7 - 3,13	0,307
FEVG (%)			0,003
40 - 50 %	2,67	1,26 - 5,64	0,01
< 40 %	3,24	1,44 - 7,27	0,004
Gradient moyen (mmHg)			0,813
20 – 40 mmHg	0,98	0,17 - 5,73	0,982
> 40 mmHg	0,8	0,14 - 4,58	0,806
HTAP (PAPS ≥ 55 mmHg)	3,1	1,59 - 6,07	< 0,001
Insuffisance mitrale > 2/4	6,71	2,6 - 17,32	< 0,001
Antécédent de FA ou flutter atrial	1,35	0,74 - 2,46	0,33
Cardiopathie ischémique	1,14	0,63 - 2,05	0,671
AOMI	1,32	0,59 - 2,95	0,5
AVC ou AIT	0,7	0,26 - 1,84	0,457
BPCO	0,48	0,17 - 1,34	0,137
Diabète	0,5	0,24 - 1,05	0,059
Clairance selon Cockcroft (mL/min)			0,006
< 60 mL/min	2,18	0,96 - 4,92	0,061
< 30 mL/min	4,62	1,74 - 12,26	0,002
MMS < 25	0,9915	0,5278 - 1,8629	0,979
MNA < 17	0,9	0,33 - 2,48	0,844
Euroscore			0,003
> 4 %	2,82	1,29 - 6,18	0,009
> 10 %	3,74	1,61 - 8,71	0,002
STS Score			0,012
> 4 %	1,56	0,77 - 3,17	0,215
> 10 %	3,5	1,52 - 8,08	0,003

ANNEXE 3 : Caractéristiques générales des patients de l'étude C₄CAPRI (47)

TABLE 1 Description of Demographic Characteristics, Comorbidities, and Disease Characteristics of the Patients Included in the C₄CAPRI Training and Test Cohorts				
	N	Training Cohort	N	Test Cohort
Age, yrs	1,425	83.4 ± 7.1	311	83.3 ± 7.4
Male	1,425	730 (51.2)	311	152 (48.9)
BMI, kg/m ²	1,402	31.5 ± 7.8	304	32.0 ± 9.0
Logistic Euroscore, %	1,407	17.5 ± 10.4	297	17.0 ± 11.6
NYHA functional class III/IV	1,387	868 (62.6)	294	174 (59.2)
GFR, mL/min/1.73 m ²	1,415	50.5 ± 22.9	306	52.1 ± 23.8
Clinical History				
Previous CABG	1,193	144 (12.1)	298	24 (8.1)
Previous PTCA	1,406	379 (27)	398	74 (23.8)
Peripheral vascular disease	1,421	316 (22.2)	305	63 (20.7)
Stroke or TIA	1,421	129 (9.1)	305	27 (8.9)
COPD	1,420	267 (18.8)	305	50 (16.4)
Diabetes	1,425	366 (25.7)	306	86 (28.1)
Atrial fibrillation	1,407	454 (32.3)	297	76 (25.6)
Permanent pacemaker	1,198	155 (12.9)	305	46 (15.1)
Echocardiographic Findings				
Mean gradient, mm Hg	1,396	47.1 ± 16.3	287	48.3 ± 16.5
LVEF, %	1,412	56 ± 14	286	54.9 ± 14.9
Moderate/severe MR	1,371	17 (1.2)	278	7 (2.5)
Pulmonary pressure, mm Hg	1,286	44 ± 14	280	43 ± 13
Coronary Status				
Number of diseased vessels	1,423		310	
None		781 (54.9)		196 (63)
1		330 (23.2)		70 (23)
2		180 (12.6)		25 (8)
3		132 (9.3)		19 (6)
TAC, cm ³	1,420	3.3 ± 3.2	311	3.1 ± 3.2
Values are mean ± SD or n (%).				
BMI = body mass index; CABG = coronary artery bypass graft; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; GFR = glomerular filtration rate; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mitral regurgitation; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; TAC = thoracic aortic calcification.				

ANNEXE 4 : Courbe de survie supplémentaire (annexe) de l'étude PARTNER I (5).

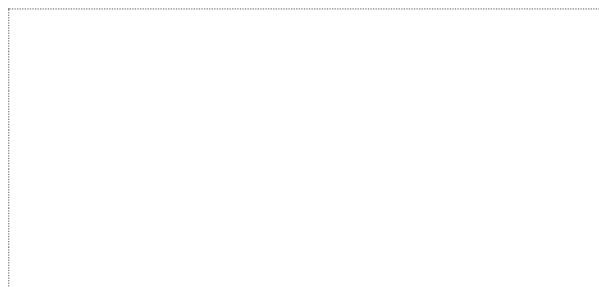


Vu, le Président du Jury,



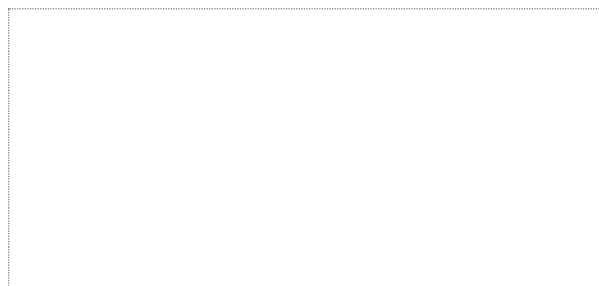
Professeur Jean - Noël TROCHU

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Thibaut MANIGOLD

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : CHAN PENG

PRENOM : Jacques

Titre de Thèse : Impact des calcifications de l'aorte (score calcique) sur le pronostic du rétrécissement aortique serré traité médicalement.

RESUME

Les calcifications de l'aorte thoracique et le score CAPRI sont associés à la mortalité toute cause chez les patients traités par TAVI. Notre étude évaluait l'impact des calcifications aortiques thoraciques sur la mortalité du RAC serré traité médicalement, afin d'identifier les patients à risque de TAVI futile.

194 patients récusés du TAVI à Nantes entre 2013 et 2018 avec angioscanner TAVI préalable exploitable étaient inclus rétrospectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 terciles de score calcique artériel aortique sur la mortalité toute cause et cardiovasculaire. Seuls l'HTAP (OR = 2.82 ; p = 0.019) et l'insuffisance rénale < 30 mL/min (OR = 3.74 ; p = 0.044) étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité toute cause en analyse multivariée.

Il n'y avait pas d'association significative entre le score calcique artériel aortique et la mortalité toute cause chez les patients traités médicalement, suggérant que la surmortalité de la population TAVI soit directement liée à la procédure en cas score calcique aortique élevé ; sous réserve d'un potentiel manque de puissance.

MOTS-CLES

TAVI, PRONOSTIC, CALCIFICATIONS AORTIQUES, SCORE CAPRI.