

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-199

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES Chirurgie générale

DESC Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

par

Guillaume GUIMBRETIERE

Né le 9 février 1987 à Nantes

---

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2019

---

**SCORE CALCIQUE DE BIOPROTHESE AORTIQUE CHIRURGICALE :  
DETERMINANTS ET IMPACT SUR LA SURVIE.**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christian ROUSSEL

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU

Membres du jury :

- Monsieur le Professeur Jean-Michel SERFATY
- Monsieur le Professeur Erwan FLECHER
- Madame le Docteur Caroline CUEFF
- Monsieur le Docteur Thierry BOURGUIGNON

## **REMERCIEMENTS :**

Je tiens à remercier le Pr Thierry Le Tourneau, tout d'abord pour m'avoir ouvert les portes de la recherche au sein de l'institut du thorax durant mon année de Master 2, puis pour m'avoir encadré dans ce travail de thèse de médecine, suite logique de notre collaboration. Je vous remercie de votre encadrement rigoureux et du temps consacré à la relecture de mon travail. J'espère avoir été à la hauteur de votre exigence.

Je remercie le Pr Jean-Christian Roussel, pour m'avoir ouvert les portes de cette spécialité hors du commun. Chef de service d'une bienveillance rare, trouvez ici la marque de ma gratitude, mon respect, pour votre exemplarité humaine, votre dévouement incessant et votre passion pour cette discipline que vous nous transmettez chaque jour. Merci pour vos encouragements, et pour l'intérêt que vous portez à chacun des membres de votre équipe. Enfin, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je remercie l'ensemble des membres du jury de me faire l'honneur d'évaluer ce travail.

Au Pr Jean-Michel Serfaty, pour m'avoir initié au score calcique.

Au Dr Caroline Cueff pour avoir largement concouru aux données échocardiographiques de ce travail et pour son investissement dans la recherche clinique au quotidien.

Au Dr Thierry Bourguignon, qui a réussi à associer activité chirurgicale et existence scientifique.

Au Pr Erwan Flecher, tu es et resteras un modèle, ta vision simplifiée d'une chirurgie complexe me guidera toute ma vie. Et de conclure « c'est pas facile la chirurgie »...

Je remercie l'ensemble des chirurgiens du service : le Dr Christian Perigaud et le Dr Antoine Mugniot, binôme incontournable pour leur exemplarité chirurgicale, le Dr Philippe Lacoste et le Dr Charles-Henri David, forces montantes de la chirurgie nantaise. Merci pour votre soutien, vos conseils et votre humilité.

Au Dr Al Habash, vous avez accompagné mes premiers pas dans cette chirurgie et continuez à me porter avec bienveillance.

Au Pr Olivier Baron, pour m'avoir transmis sa passion pour la chirurgie cardiaque pédiatrique, votre exigence pousse à donner le meilleur de nous-même.

Mes pensées vont également au Dr Thomas Sénage, grand absent parmi les membres du jury, qui s'imprègne de l'expérience Anglo-saxonne à Papworth, ou est-ce l'inverse. Merci pour ton encadrement scientifique et ton enseignement chirurgical fait de nombreux « tips and tricks ».

Enfin à mon ami, le Dr Basile Marie, co-équipier incontournable. Ces années de formation difficiles n'auraient probablement pas été les mêmes en ton absence, même passion insatiable sans jamais se sentir en concurrence. Hâte de te rejoindre parmi les pros... et comme tu l'avais si bien dit « j'espère avoir la chance de travailler à tes côtés le plus longtemps possible ».

Je remercie l'ensemble des cardiologues du service, le Dr Magali Michel, le Dr Julie Roy et le Dr Sabine Pattier ainsi que tous les assistants et internes de cardiologie qui sont passés dans le service. C'est un luxe inestimable de vous avoir à nos côtés au quotidien dans les étages et au bloc opératoire pour faire de notre service, un grand service.

A l'équipe d'anesthésie-réanimation de CTCV, votre cohésion et votre dynamisme d'équipe sont enviés par les tous les centres aux alentours. Nous devons nous inspirer de votre attractivité.

J'aimerais aussi remercier les infirmières de bloc opératoire ainsi que les perfusionnistes, vous m'avez vu apprendre et avez été mes premiers compagnons dans mes doutes et mes progrès au bloc opératoire. Merci de votre gentillesse et votre professionnalisme.

Enfin mes remerciements les plus sincères vont aux infirmières, aides-soignants et kinésithérapeutes du service pour votre dévouement à la permanence des soins.

Je remercie l'équipe de chirurgie vasculaire du CHU de Nantes, plus particulièrement le Dr Philippe Chaillou, chirurgien et pédagogue hors pair, vous êtes un modèle de l'école nantaise pour de nombreuses générations de chirurgiens. Ainsi que le Dr Blandine Maurel, qui m'a transmis sa passion de la chirurgie vasculaire aortique. J'admire ta détermination et ton parcours.

Je remercie l'équipe du Pr Jean-Philippe Verhoye et du Pr Alain Leguerrier du CHU de Rennes, ainsi que tous les chirurgiens rennais, pour leur accueil et la qualité de la formation.

Je remercie l'équipe du Pr Elie Fadel de l'Hôpital Marie Lannelongue, centre d'excellence chirurgicale au dynamisme d'équipe exemplaire. Merci pour cette immersion intensive dans un centre de chirurgie thoracique pas comme les autres.

A mes co-internes, Alex et Boris évidemment, Marie, Louis-Marie et Rémi, mes co-internes Rennais puis Parisiens et enfin mes co-internes de ce dixième semestre qui m'ont permis d'écrire cette thèse.

Enfin j'adresse des remerciements particuliers à mes proches :

A mes beaux-parents qui m'ont toujours soutenu et ce depuis le PCEM2.

A mes chers grands-parents, Colette, Hélène, Jean et François. Vous nous avez tous les 4 enseigné, avec quelques nuances dans la forme, la valeur du travail et le dépassement de soi, tout ça avec la bienveillance des grands-parents.

A mes parents, pour la passion de la médecine que vous m'avez transmis tout en étant un modèle de travail et de persévérance. Votre soutien inébranlable et vos précieux conseils m'ont permis d'arriver jusqu'ici...de choisir le calot et non le chapiteau.

A ma sœur Bérénice, partenaire de bureau inégalable, je suis très fier de toi. Ton humanité fera de toi une très bonne interne puis un très bon médecin.

A mon frère Thibaut, à qui j'ai déjà tout dit il y a peu ...

A ma belle-sœur Jessica, avec qui je partage la même profession.

A tous mes chers amis, sur lesquels je pourrais toujours compter.

A mon ami, Clément parti trop tôt...

Enfin toutes mes pensées vont vers toi, Clémence, pour ta présence à mes côtés pendant toutes ces années studieuses, pour ton soutien sans faille et pour la maman extraordinaire que tu es.

A nos deux filles, Théodora et Octavie.

## **TABLE DES MATIERES**

<b>A -</b>	<b>ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>6</b>
<b>B -</b>	<b>INTRODUCTION : .....</b>	<b>8</b>
1)	GENERALITES.....	8
2)	ANATOMIE DE LA VALVE AORTIQUE.....	9
3)	RETRECISSEMENT AORTIQUE CALCIFIE.....	10
4)	TRAITEMENT.....	11
5)	HISTOIRE DES PROTHESES CARDIAQUES.....	14
6)	DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SVD.....	17
7)	DURABILITE DES BIOPROTHESES.....	19
<b>C -</b>	<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>21</b>
1)	DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES.....	21
2)	ECHOGRAPHIE CARDIAQUE.....	22
3)	SCANNER.....	22
4)	SUIVI DES PATIENTS.....	23
5)	ANALYSE STATISTIQUE.....	23
<b>D -</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>24</b>
1)	DESCRIPTION DE LA POPULATION ET COMPARAISON ENTRE SCORE CALCIQUE > 100 ET SCORE CALCIQUE < 100.....	24
2)	DONNEES BIOLOGIQUES.....	26
3)	DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES.....	26
4)	DONNEES SCANOGRAPHIQUES.....	29
5)	TYPE DE BIOPROTHESES ET MODE DE DEGENERESCENCE.....	30
6)	PRISE EN CHARGE.....	31
7)	SUIVI.....	31
8)	FACTEURS PREDICTIFS DE MORBI-MORTALITE.....	35
<b>E -</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>37</b>
<b>F -</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>G -</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE :.....</b>	<b>43</b>
<b>H -</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>48</b>

---

## A - ABRÉVIATIONS

---

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire  
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
ASE : American Society of Echocardiography  
BP : Bioprothèse  
CCVG : Chambre de chasse ventriculaire gauche  
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire  
CRP: C Reactive Protein  
CT-scan : Computerized Tomography Scanner  
DTDVG: Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche  
EACTS : European Association for Cardio-Thoracic Surgery  
ECG : Electrocardiogramme  
ESC : European Society of Cardiology  
ETT : Echographie Trans Thoracique  
FA : Fibrillation auriculaire  
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche  
HB : Hémoglobine  
HTA : Hypertension artérielle  
HVD: Hemodynamic Valve Deterioration  
ITV : Integrale Temps Vitesse  
IAO : Insuffisance Aortique  
LN : logarithme neperien  
NYHA : New York Heart Association  
NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide  
PAPS : pressions artérielles pulmonaires systoliques  
RAC : Rétrécissement Aortique Calcifié  
SAVR : Surgical Aortic Valve Remplacement  
SC : score calcique  
SCA : Syndrome Coronaire Aigu  
SVD: Structural Valve Deterioration  
STS: Society of Thoracic Surgeons

TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

UA : unité d'agaston

VES : Volume d'éjection systolique

---

## B - INTRODUCTION :

---

### 1) Généralités

Les valvulopathies cardiaques affectent plus de 100 millions de personnes à travers le monde. La prévalence de ces pathologies valvulaires est difficile à évaluer au sein de la population générale. L'auscultation seule ne suffit pas à poser le diagnostic, il convient donc de réaliser des examens écho-cardiographiques sur un échantillon représentatif de la population générale. Une étude réalisée en ce sens aux Etats-Unis sur 11,911 individus a permis d'identifier que 1,7% de la population générale étaient porteurs d'une insuffisance mitrale, 0,1% d'un rétrécissement mitral, 0,5% d'un insuffisance aortique et 0,4% d'un rétrécissement aortique calcifié (RAC) (1). Des observations similaires ont été faites dans de plus petites cohortes en Europe (2,3). Les auteurs décrivent une augmentation de la prévalence des affections valvulaires avec l'âge (jusqu'à 13,3 % au-delà de 75 ans). Les étiologies dégénératives apparaissent comme largement majoritaires du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration des conditions sanitaires dans les pays occidentaux.

En cas d'atteintes sévères le seul traitement curatif de ces valvulopathies repose sur une prise en charge invasive de type remplacement valvulaire, chirurgicaux ou percutanés, qui ont considérablement amélioré le pronostic. On estime que chaque année plus de 280 000 prothèses en position aortique sont implantées dans le monde (4). Après chirurgie de remplacement valvulaire aortique la survie à long terme est proche de celle de la population générale en particulier chez les patients âgés (5).

La population vieillissante et l'amélioration des performances hémodynamiques des bioprothèses (BPs) aortiques ont abouti à une considérable augmentation de leur implantation pour atteindre 78% en 2009(5,6). Cette tendance se confirme largement avec l'essor fulgurant des BPs implantées par voie percutanée, Transcatheter aortic valve implantation (TAVI), estimées à 150 000 implantations annuelles mondiales (7). Pour un RAC serré symptomatique la valve idéale associerait 1) confort et risque minimal à l'implantation, 2) hémodynamique similaire à une valve native, 3) ne nécessitant pas d'anticoagulation au long cours, et 4) durable le plus longtemps possible (8). Les BPs actuelles s'approchent de ce but ultime, ne nécessitant notamment pas de traitement anti thrombotique au long cours, par rapport à la valve mécanique. Néanmoins le talon d'Achille d'une BP est la survenue de dégénérescence structurelle, ou « structural valve deterioration » (SVD) rendant leur durabilité limitée (9).

Du fait de la durée de vie limitée des BPs et de l'expansion rapide du nombre de patients nécessitant une surveillance régulière, la SVD deviendra une importante cause de morbidité cardiovasculaire et un potentiel fléau du soin de santé dans les années à venir.

## 2) Anatomie de la valve aortique

La valve aortique est située entre la chambre de chasse du ventricule gauche et l'aorte ascendante. Elle a été décrite pour la première fois par Leonardo da Vinci en 1508 (figure 1).

Elle est constituée de trois cuspidés (ou valvules ou feuillets) semi-lunaires (que nous nommerons « cusps ») qui assurent le rôle anti reflux de la valve. Chaque cusp a un bord pariétal inséré sur un anneau fibreux aortique et un bord libre.

Les cusps soutiennent les trois sinus de Valsalva qui sont des renflements de la partie initiale de l'aorte ayant un rôle crucial pour la fermeture des cuspidés assurant ainsi l'étanchéité de la valve aortique en diastole.

Il y a une cusp postérieure et deux cusps antérieures : une droite et une gauche. La cusp antéro-gauche a une insertion commune avec le grand feuillet de la valve mitrale (ou valve mitrale antérieure) ; on parle de « continuité mitro-aortique ».

Au-dessus des cusps antérieures gauche et droite s'insèrent les orifices coronaires gauche et droit respectivement. Un nodule fibreux (nodule d'Arantius) renfle la partie moyenne de chaque bord libre des cuspidés.

La valve aortique est en rapport avec le faisceau de His, situé au sommet de la chambre de chasse ventriculaire gauche entre l'anneau atrio-ventriculaire gauche et la commissure séparant la cusp postérieure de la cusp antérieure droite.

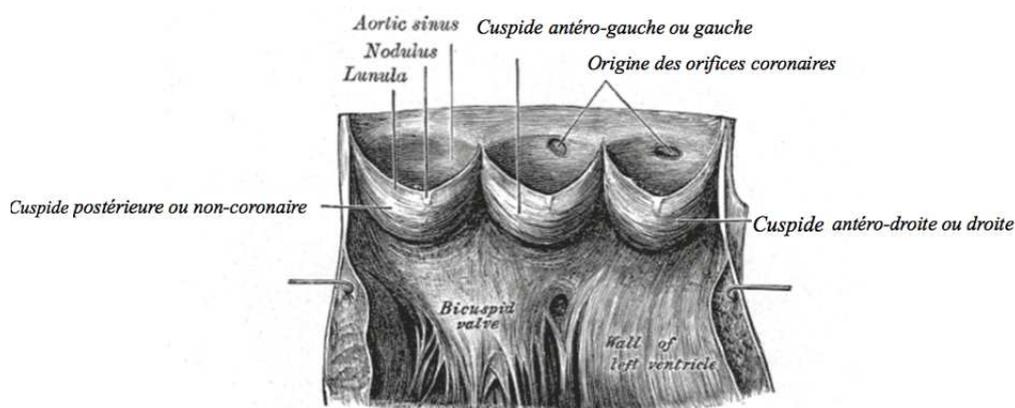
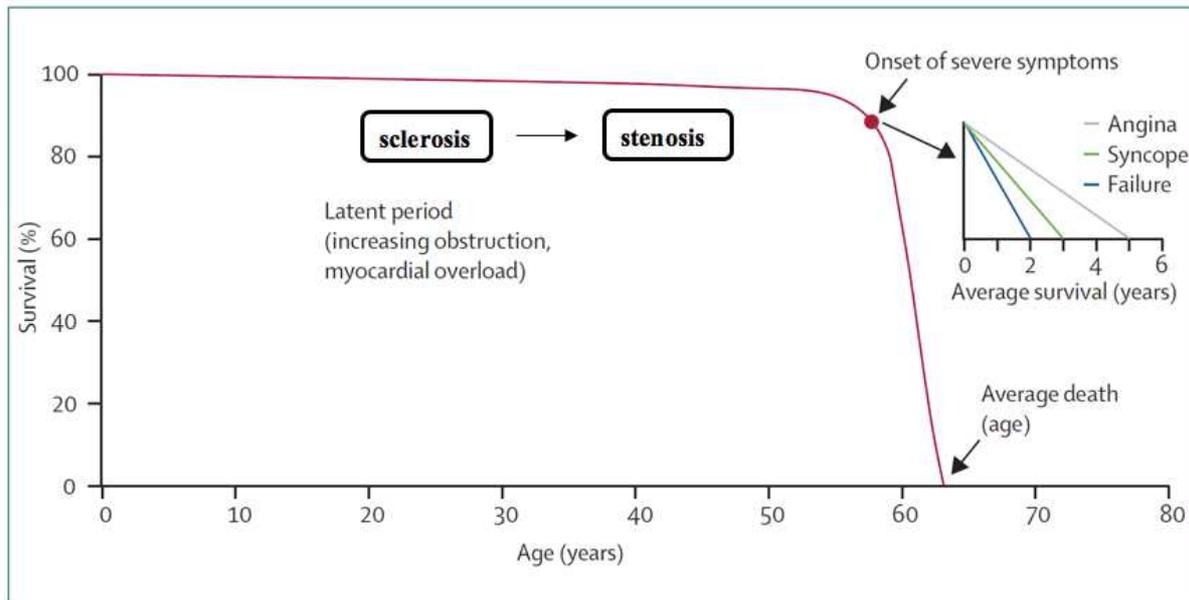


Figure 1 : Coupe anatomique d'une valve aortique normale adaptée des premiers croquis de Leonardo Da Vinci

### 3) Rétrécissement aortique calcifié

La maladie calcifiante valvulaire aortique ou rétrécissement aortique calcifié (RAC) est basée sur un processus de remodelage et de calcification pathologique conduisant à une modification morphologique des cusps aortiques (10).



*Figure 2 : Histoire naturelle du rétrécissement valvulaire aortique calcifié d'après Ross et Braunwald (Circulation 1968)*

De nombreux facteurs ont été proposés pour expliquer la maladie calcifiante valvulaire aortique. La bicuspidie valvulaire aortique (deux cuspidés au lieu de trois normalement), malformation congénitale présente chez 1 à 2 % de la population, est un facteur majeur contribuant à la maladie calcifiante. Au cours de leur vie, la majorité des individus atteints d'un bicuspidie valvulaire aortique développe une pathologie de la valve aortique le plus souvent à type de RAC (seulement 1% conserve une fonction valvulaire normale) (11) . Inéluctablement le patient porteur d'une valve bicuspidie développe son RAC plus précocement, à raison de une à deux décennies, vis à vis du patient du même âge avec les mêmes facteurs de risques et une valve tricuspide. On soupçonne que les modifications hémodynamiques induites par cette conformation bicuspidie accélèrent le processus de calcification valvulaire. Cependant des anomalies biologiques intrinsèques doivent coexister et contribuer à un remodelage précoce chez ces individus. Au-delà des facteurs de risques irréfutables que sont les malformations congénitales de la valve aortique et l'âge, d'autres facteurs de risques ont été identifiés tels que le tabagisme, le diabète, le sexe masculin, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le syndrome métabolique (12,13).

La figure 2 illustre le spectre de la maladie du patient « à risque » au patient présentant une sténose aortique grave en phase terminale. En effet une fois la sténose aortique établie, il existe un risque accru d'évènements cardiovasculaires. Dès le début des symptômes la survie chute et ce de façon spectaculaire lorsque la sténose aortique est sévère et très symptomatique (14). Le remplacement valvulaire aortique au début des symptômes prend ainsi tout son sens.

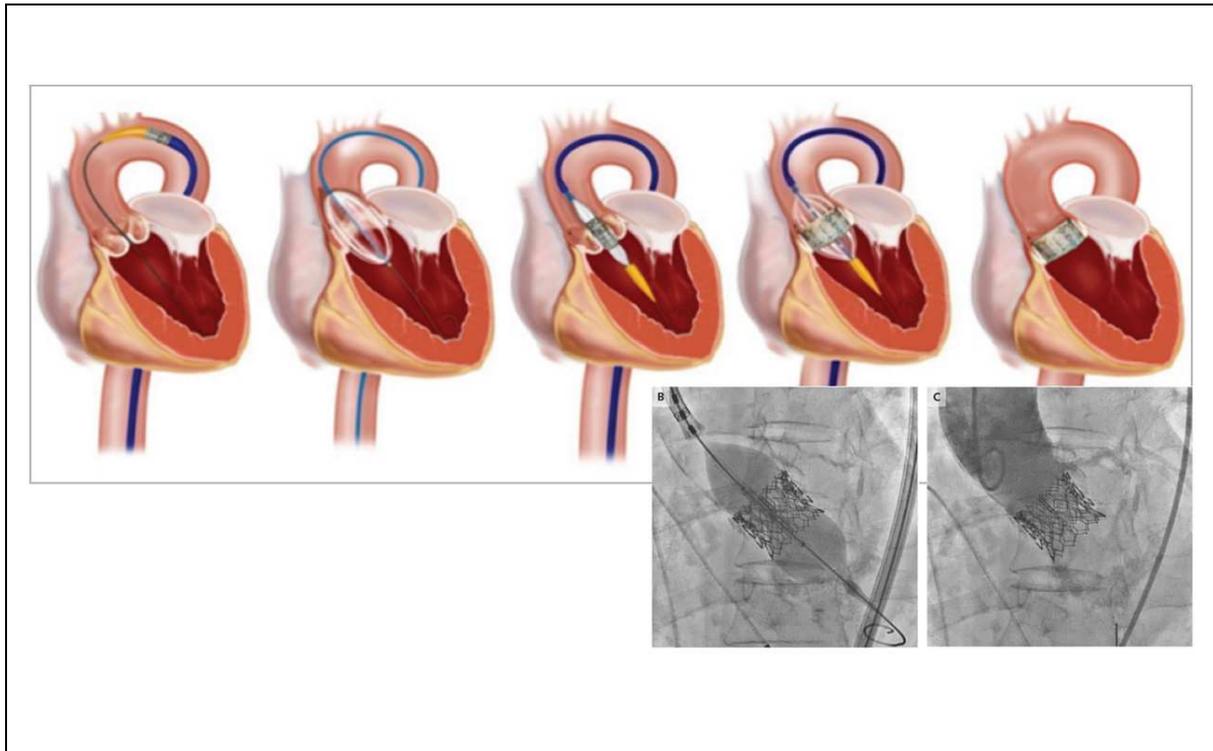
#### 4) Traitement

Il n'y a pas de traitement préventif du rétrécissement valvulaire aortique. Le seul traitement curatif est représenté par le remplacement valvulaire aortique. L'échocardiographie doppler est l'examen clé pour poser l'indication de l'intervention en dehors du caractère symptomatique ou non de cette sténose valvulaire aortique. Les deux principales techniques de prise en charge curatives actuelles de cette pathologie sont conditionnées par un score de risque type STS/Euroscore II : le remplacement valvulaire aortique chirurgical classique avec clampage aortique puis ouverture de l'aorte que nous nommerons SAVR (Surgical Aortic Valve Replacement) (figure 3) et la voie mini-invasive par les vaisseaux périphériques sans clampage aortique ni ouverture de l'aorte que nous nommerons TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) (figure 4). Les éléments à prendre en compte par la Heart Team , équipe multidisciplinaire comprenant toutes les spécialités intervenants dans le domaine cardiovasculaire, pour choisir l'une ou l'autre des prises en charge sont citées dans le tableau 1 sachant qu'à ce jour et selon les recommandations de l'ESC/EACTS, le TAVI est seulement réservé aux patients à haut risque chirurgical (15) .

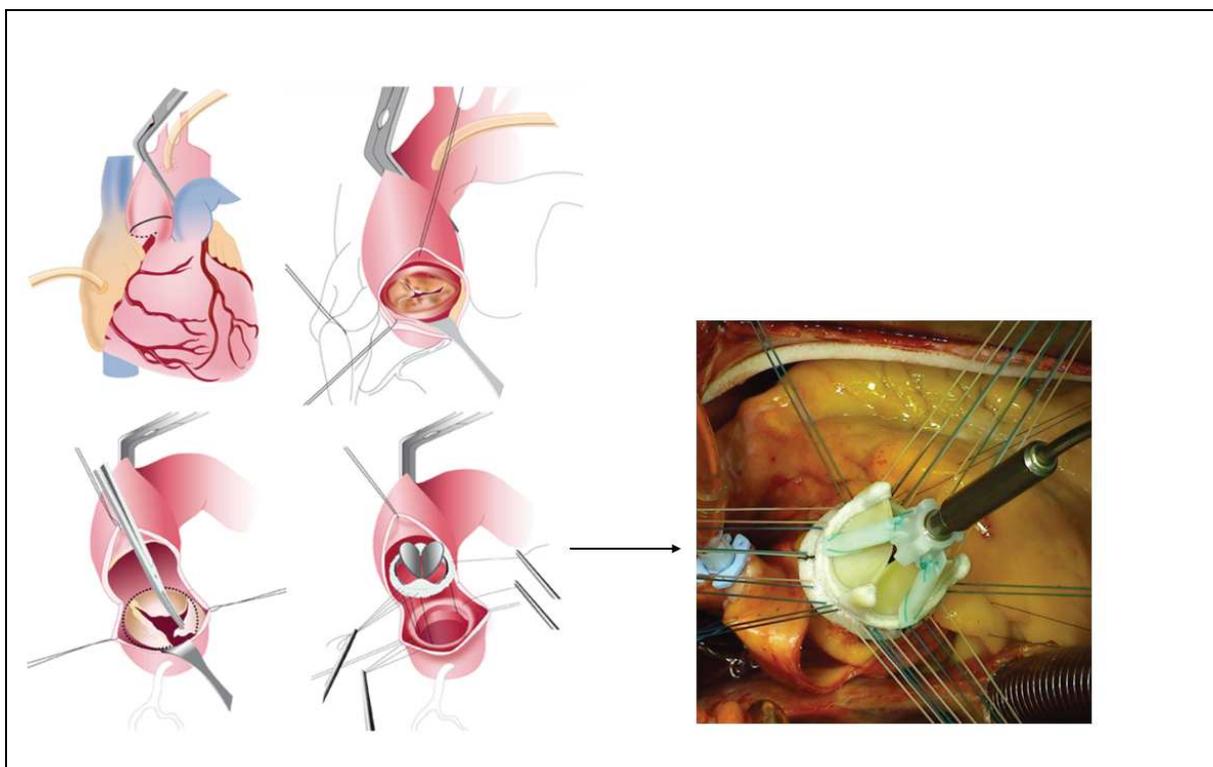
*Tableau 1 : Guidelines ESC/EACTS*

	<b>TAVI</b>	<b>SAVR</b>
<b><u>Caractéristiques cliniques</u></b>		
STS/Euroscore II < 4% (logistic euroscore I < 10%)		+
STS/Euroscore II ≥ 4% (logistic euroscore I ≥ 10%)	+	
Sévères comorbidités	+	
Age < 75 ans		+
Age ≥ 75 ans	+	
Antécédent chirurgie cardiaque (reux)	+	
Fragilité	+	
Mobilité réduite	+	
Suspicion endocardite		+
<b><u>Anatomie et aspects techniques</u></b>		
Accès favorable par les vaisseaux fémoraux	+	
Pas d'accès (favorables) pour TAVI		+
Antécédent d'irradiation	+	
Aorte porcelaine	+	
Pontages perméables	+	
Risque de mismatch (prothèse/patient)	+	
Déformation thoracique ou scoliose sévère	+	
Distance courte entre ostia coronaire et anneau valvulaire aortique		+
Taille anneau valvulaire aortique en dehors taille disponible pour TAVI		+
Anatomie valve aortique non favorable TAVI		+
Morphologie valvulaire non favorable TAVI		+
Thrombus aortique et / ou ventriculaire		+

*STS : Society of Thoracic Surgeons, TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation*



*Figure 3 : Schématisation procédure TAVI (haut) et scopie au moment du largage de la valve stentée (bas et droite).*



*Figure 4 : Schématisation procédure chirurgicale (gauche) et vision chirurgicale du chirurgien juste avant implantation (droit)*

## 5) Histoire des prothèses cardiaques

**1954** : Charles Hufnagel et son équipe rapportent une expérience de 23 malades présentant une insuffisance aortique sévère qui ont été traités par la mise en place d'une valve à balle acrylique dans l'aorte descendante (16). Cette valve permettait de prévenir la régurgitation de la moitié inférieure du corps, mais le travail cardiaque n'était pas suffisamment diminué et le flux coronaire non amélioré, s'y ajoutant les complications thromboemboliques. Néanmoins Albert Starr et Dwight Harken ont reconnu l'importance de cette approche, en utilisant un composant durable et rigide et la nécessité de continuer dans cette voie.

**21 septembre 1960** : premier succès de remplacement valvulaire orthoptique en position mitrale par le Dr Starr (17) (figure 5).

**7 Mars 1961** : premier succès de remplacement valvulaire orthoptique en position aortique par le Dr Harken (18). Les grands principes de « design » d'une valve cardiaque prothétique étaient formulés. Le matériel devait être cliniquement inerte, compatible avec les tissus humains, non traumatique pour le sang, non thrombogène et surtout durable dans le temps. L'enthousiasme pour la valve mécanique était devenu général, surtout pour sa durabilité. Néanmoins, sa principale limite était la survenue de complications thromboemboliques. Les valves mécaniques à cage, par le flux obstructif central lié à la balle, provoquant de larges zones de recirculation, étaient à haut risque thrombogène. Tout l'enjeu d'ingénierie des concepteurs de valve se portait donc sur la réduction au maximum de ce potentiel thrombogène.

**1962** : les avantages hémodynamiques et biologiques des valves cardiaques de cadavres devinrent évidents après la première implantation par le Docteur Donald Ross (19) d'une allogreffe valvulaire aortique en position sus-coronaire. Cependant devant la disponibilité limitée de ces valves, la recherche devait se pencher sur d'autres substituts tissulaires.

**1965** : Dr Binet et ses collaborateurs présentent leur expérience initiale de 5 malades implantés d'hétérogreffes préservées au mercurochrome-formaline : survie précoce à 100% sans nécessité de traitement anticoagulant mais durabilité à moyen terme décevante. Une nouvelle piste de travail était ouverte.

**Fin des années 1960** : Pr Carpentier reconnaît à travers le travail de Binet la nécessité de stabiliser le tissu-valve en prévenant les réactions immunologiques et la dénaturation du

collagène pour gagner en durabilité. Il partit du postulat qu'une valve aortique de porc reconditionnée dans une solution oxydante permettrait de contourner toute réaction immunologique ou au moins éliminer/camoufler les antigènes de la valve native. Le traitement par glutaraldéhyde permettra la stabilisation du collagène et ainsi éviter sa dénaturation. Il a ensuite monté cette valve traitée sur une armature métallique permettant de conserver l'architecture tridimensionnelle nécessaire au bon fonctionnement de la valve ainsi qu'un anneau de couture pour faciliter l'implantation chirurgicale. Le Pr Carpentier a nommé cette structure hybride : Bioprothèse (20). C'est devenu une référence.

**1975** : début implantation à grande échelle de la BP porcine Carpentier Edwards (figure 6).

**1977** : première implantation de la valve mécanique single-tilting disk Medtronic-Hall (figure 5) par le Dr Nitter-Hauge décrite comme à moyen risque thrombogène par la diminution de la résistance au flux d'éjection du ventricule, diminution des turbulences et des régions de stagnation.

**1977** : première implantation de la valve mécanique bileaflet-Tilting-Disk Saint-jude Medical (figure 6) par le Dr Nicoloff décrite comme à bas risque thrombogène avec une résistance au flux central proche de zéro et un design presque idéal en faisant la valve mécanique de référence à ce jour.

On a ensuite séparé dans la dénomination les prothèses mécaniques des valves biologiques ou BP. Les valves biologiques ont été ensuite séparées en deux groupes : les xéno greffes (dérivées de tissus animaux) des allogreffes (valves cardiaques Cryo préservées issues de donneurs humains). En raison de leurs disponibilités limitées, les allogreffes sont beaucoup moins utilisées dans le traitement standard des lésions valvulaires cardiaques. En revanche l'utilisation de BP a littéralement explosé, avec un grand choix de valves en fonction des laboratoires. Les xéno greffes utilisées sont préparées à partir de valve cardiaque de porcs ou de péricarde de veau.

**2009** : la population vieillissante et l'amélioration des performances hémodynamiques des BPs aortiques ont abouti à une considérable augmentation de leur implantation pour atteindre 78%.

**Juin 2017** : première implantation d'une valve cardiaque Inspiris Resilia® de chez Edwards LifeSciences (figure 7), nouvelle valve fabriquée avec des tissus bovins et dotée d'une nouvelle

technologie de conservation ralentissant la calcification en remplaçant notamment le glutaraldéhyde (clairement identifié comme pro-calcifiant) par du glycérol (21).

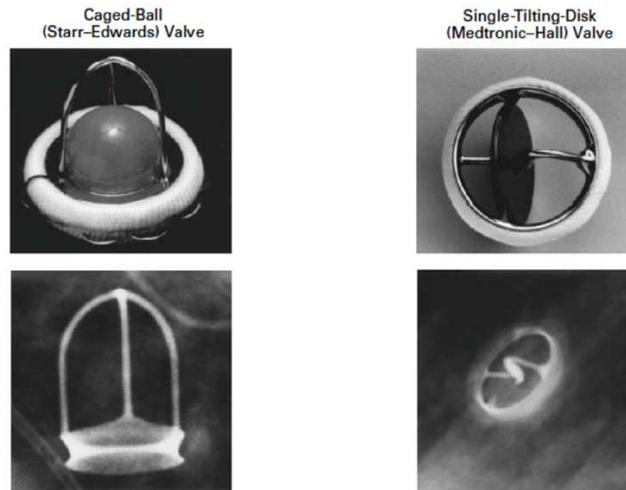


Figure 5: photographies (haut) et radiographies (bas) de la valve à balle de Starr (gauche) et de la valve mécanique mono disque de Medtronic (droit) (22)

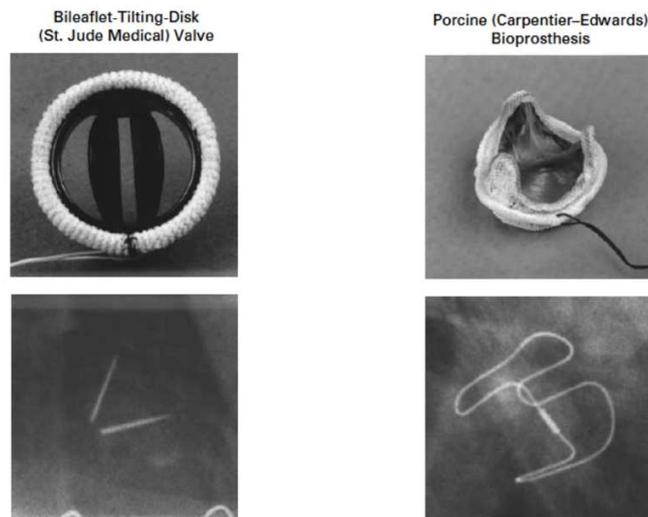


Figure 6: photographies (haut) et radiographies (bas) de la valve mécanique de référence à double disque Saint Jude (gauche) et de la Bioprothèse Carpentier Edwards (droit) (22)

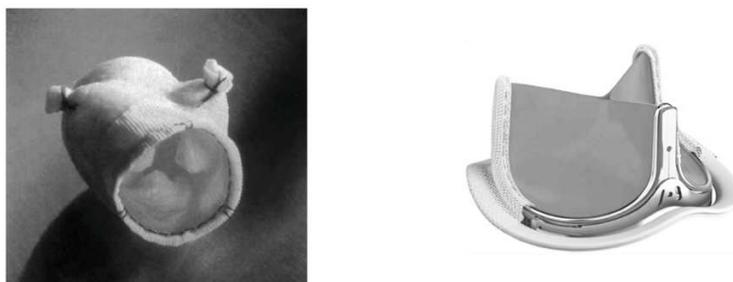


Figure 7: Bioprothèse porcine stentless (Medtronic Freestyle) (gauche) (23) et Bioprothèse Inspiris Resilia sans glutaraldéhyde (droit)

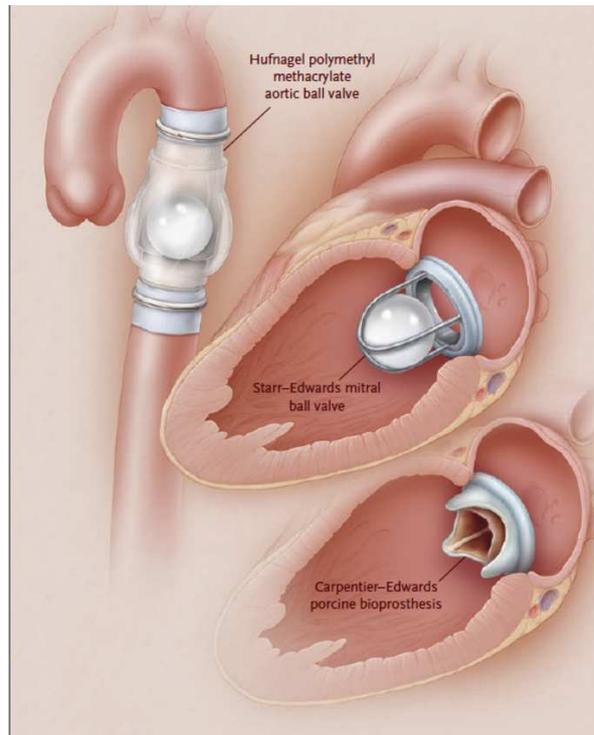


Figure 8: Trois étapes cruciales dans le développement des prothèses cardiaques (24)

La valve à bille aortique de Hufnagel a été conçue pour une implantation chirurgicale rapide dans l'aorte thoracique descendante avec l'utilisation d'anneaux de fixation multipoints proximaux et distaux. Une percée dans la conception a ensuite été réalisée par Starr et Edwards, qui ont mis au point une structure intégrée consistant en une cage en acier inoxydable, un anneau de fixation en téflon tricoté et une balle en Silastic thermodurcissable. Starr a réussi le premier remplacement de valve orthotopique en implantant cette prothèse en position mitrale. Carpentier a inventé le concept de « bioprothèse », combinant biologie et structure mécanique pour créer une valve tissulaire à faible thrombogénicité. La durabilité à long terme a été atteinte par le traitement chimique du tissu grâce à l'ingénierie moléculaire.

## 6) Définition et physiopathologie de la SVD

La dégénérescence structurelle de bioprothèse ou « structural valve deterioration » ou « hemodynamic valve deterioration » est définie par une modification intrinsèque de la valve par fibrose, infiltration, calcification des feuillets, jusqu'à leur déchirure, entraînant un dysfonctionnement hémodynamique.

Il y a deux types de SVD : sténosante et/ou fuyante (annexes 3 et 4). Historiquement, la SVD reposait sur des données chirurgicales ou anatomopathologiques (25), en excluant les

phénomènes aigus ou indépendants de la valve (thrombose, endocardite, pannus, mismatch...), sous estimant ainsi sa prévalence et son impact sur la morbi-mortalité, puisqu'excluant les patients non réopérés en raison de leur âge, de leurs comorbidités, ou décédés.

La physiopathologie des SVD est un processus complexe encore imparfaitement compris. Tout d'abord, il existe un phénomène passif de calcification lié au processus de fixation des BPs par le gluataraldéhyde. En effet, cette technique de fixation permet de limiter les phénomènes de rejet par destruction des cellules valvulaires mais les débris cellulaires restant agissent comme noyau de calcification. A cela s'associe plusieurs mécanismes immunologiques, inflammatoires, proche de l'athérosclérose, aboutissant à la calcification des feuillets valvulaires (26,27). Environ une prothèse sur deux est dégénérée à 15 ans (28).

Certaines études suggèrent une forte corrélation entre la SVD et la mortalité, chez une population opérée d'un remplacement valvulaire aortique bio prothétique chirurgical, mais l'impact d'une SVD symptomatique sur les résultats à long terme reste sujet à débat (29,30).

La SVD précoce est associée à plusieurs facteurs de risques démontrés que sont l'âge jeune, l'insuffisance rénale, le métabolisme anormal du calcium et le mismatch patient/prothèse (31). Le taux de réopération pour SVD de bioprothèse peut monter jusqu'à 30% à 10 ans (5,28). Bien que la chirurgie redux reste le gold standard pour le traitement des BP dégénérées, la morbi-mortalité reste importante chez les patients à haut risque. Le TAVI dit « Valve-in-Valve » est devenue une alternative fiable à la chirurgie redux dans cette population à haut risque opératoire ou chez les patients ne pouvant bénéficier que d'une prise en charge médicale (32,33). En revanche, le nombre d'études évaluant les résultats dans cette population reste limitées et n'incluent souvent pas pour la plupart les patients traités médicalement.

L'approche récente d'imagerie combinée couplant l'évaluation échocardiographique à l'évaluation du score calcique valvulaire scanographique pourrait affiner le diagnostic de SVD et ainsi augmenter le nombre de patients répertoriés SVD. Cette meilleure estimation de la prévalence, du mode de réévaluation, des déterminants et des aspects structurels d'une défaillance de BP pourrait nous permettre de mieux comprendre cette maladie et ainsi améliorer la prise en charge de ces patients. Le calcul du score calcique valvulaire selon AGASTON est un marqueur puissant qui a déjà été démontré dans le cadre du rétrécissement aortique sur valve native (34) notamment dans les cas difficiles d'altération de la FEVG ou de difficultés échocardiographiques (35,36) permettant d'identifier les patients à haut risque d'évolution péjorative et donc redevables d'une prise en charge curative. La mesure de ce score nécessite la réalisation d'un scanner cardiaque multio-coupe sans injection de produit de contraste. Le score calcique dépend de l'étendu et de la densité des calcifications. Il est exprimé en unité

arbitraire (UA). La calcification correspond à au moins 4 pixels adjacents avec une densité > 130 Unités Hounsfield (UH).

## 7) Durabilité des bioprothèses

Les méta-analyses incluant des BPs aortiques porcines et péricardiques ont montré que la SVD débutait généralement 8 ans après implantation avec un taux considérablement augmenté à partir de 10 ans (37–39). En guise de premier exemple, l'expérience de la première génération de BPs aortiques péricardiques Ionescu-Shiley a révélé que des modèles différents de BPs n'apportaient pas la même assurance de durabilité. Malgré une très bonne hémodynamique initiale, la survenue de SVD dès 5 ans fut expliquée à posteriori par une faille dans la conception initiale de la suture de fixation des cusps à l'armature, évoluant rapidement vers une déchirure de cusp et en conséquence une SVD sur le mode fuyant avec une survie sans réopération de seulement 38% à 13 ans (40).

De façon similaire et pour compléter ce premier exemple, la série de Tirone David sur la BP aortique stentless St Jude Toronto SPV apparaissait prometteuse avec une excellente hémodynamique initiale et une durabilité à plus de 5 ans post implantation. En revanche, un taux élevé de SVD survenait dans les 8 ans, en partie à cause d'une mauvaise tolérance des cusps au stress mécanique et d'une dilatation tardive de la jonction sino-tubulaire. La conséquence directe est une survie sans réopération de seulement 69 % à 12 ans et près de 50% d'insuffisance aortique sévère (41).

Ces deux exemples suggèrent que de bons résultats à moyen-terme ne sont pas l'assurance d'une durabilité à long-terme. Il en découle qu'un suivi d'au moins 10 ans est nécessaire pour établir la durabilité réelle de chaque BP présente sur le marché.

La moyenne de défaillance à moyen-terme des BPs est basse : <1% avant 5 ans et 10% à 10 ans pour les plus de 65 ans (42).

Les résultats à long-terme de la seconde génération de BP porcine Hancock II (Medtronic) inclus une survie actuarielle moyenne sans SVD de 95%, 75% et 49% à 10, 15 et 20 ans respectivement dans la série de Tirone David (43,44). La BP péricardique Carpentier-Edwards Perimount (Edwards Lifescience) en position aortique a une liberté actuarielle de SVD à 15 et 20 ans à 79% et 54% respectivement avec une durabilité attendue (temps de survie médian sans SVD) à 19 ans (45,46). Nous n'avons que des résultats à moyen-terme pour les nouvelles générations de BPs péricardiques. La série Nantaise de Sénage et al a montré que pour la BPs Mitroflow (modèle 12A/LX; LivaNova), le temps moyen de SVD est seulement de  $3,8 \pm 1,4$  ans (29). Pour la bioprothèse aortique Saint Jude Trifecta, la liberté actuarielle de SVD à 6 ans est

de 95% et de la liberté actuarielle de réopération à 6 ans de 96% (47), il existe cependant des rapports de défaillance précoce de Trifecta (48,49) . Seul des résultats à court terme sont disponibles pour les BPs « sans suture » chirurgicales Perceval (LivaNova) et Intuity (Edwards) (50,51).

La première procédure TAVI a été réalisée par le Dr Cribier en 2002. Mais la technique n'est diffusée et reproduite à grande échelle que depuis 2007. En conséquence les résultats quant à la durabilité à long-terme sont limités. L'essai Partner I dans ses premiers résultats à 5 ans post-implantation de Sapien ne relate pas de SVD ayant nécessité de redux chirurgical de remplacement valvulaire aortique (52). Un autre travail reporte l'absence de SVD à 4 ans post implantation de Sapien mais révèle qu'après 5 ans 9,7% des patients vivants présentent une défaillance prothétique modérée (53). Pour la CoreValve, la moyenne à 5 ans de défaillance prothétique était de 1,4% (54).

La physiopathologie de la SVD est donc incomplètement appréhendée et représente un potentiel fléau de santé publique des années à venir. Bien que le processus de calcification contribue au rétrécissement progressif de la BP ainsi que dans la déchirure de cusp, les méthodes non-invasives permettant de détecter ce processus font défaut ; de même les déclencheurs du processus de SVD et de calcification sont encore à identifier. La norme de soin actuelle repose sur un suivi clinique et échocardiographique à la recherche d'un dysfonctionnement de la BP survenant dans les stades ultimes de la SVD. Malheureusement de nombreux patients présentent in extremis une défaillance valvulaire sévère en raison d'une obstruction rapide ou d'une fuite sévère. Et la prise en charge invasive en urgence est souvent à haut risque. En effet la prise en charge en urgence pour SVD est associée à une mortalité de 22,6% comparé au 1,4% pour la même chirurgie programmée et donc préparée (55). Le dépistage précoce de SVD est donc hautement souhaitable, permettant d'identifier les potentiels patients à haut risque et ainsi adapter une surveillance étroite, sur mesure pour optimiser le moment de la prise en charge invasive.

L'objectif principal de ce travail rétrospectif, monocentrique, observationnel est d'étudier l'apport du score calcique scanographique dans le suivi de BP aortiques chirurgicales, ses déterminants et son impact sur la survie. Les objectifs secondaires sont l'étude des modalités de SVD et des différents types de BP à travers le filtre du score calcique.

---

## C - MATERIELS ET METHODES

---

Entre janvier 2013 et décembre 2018, 342 patients majeurs porteurs d'une BP aortique et ayant eu un scanner thoracique non injecté au CHU de Nantes avec séquence permettant de calculer le score calcique ont été inclus. La grande majorité (313 patients soit 91,5%) était issue de l'étude européenne multicentrique prospective TRANSLINK à laquelle participe le CHU de Nantes et qui étudie les phénomènes immunologiques intervenant dans les SVD de BP aortique. Les patients étaient inclus dans TRANSLINK à différents stades après implantation, et parfois déjà au stade de dégénérescence, le scanner étant réalisé le cadre de l'étude. Les autres patients ont eu un scanner dans le cadre d'un bilan pré TAVI ou pré chirurgie redux.

### 1) Données cliniques et biologiques

La date d'inclusion correspondait à la date du scanner permettant de calculer le score calcique. Les critères cliniques et biologiques ont été recueillis à partir du dossier médical informatique et papier du CHU de Nantes, ou extraits de la base de données TRANSLINK. Nous avons recueilli des données anthropométriques (âge, sexe, taille, poids, surface corporelle). Les comorbidités et facteurs de risques cardiovasculaire ont également été collectés, à savoir, tabagisme, HTA (traitement anti hypertenseur ou TA>140/90 mmHg), diabète (traitement antidiabétique ou glycémie à jeun > 7mmol/L), hypercholestérolémie (traitement hypocholestérolémiant ou cholestérol total >6,2 mmol/L), hérédité coronarienne, maladie vasculaire et/ou coronaropathie (antécédent d'infarctus du myocarde, sténose coronarienne objectivée en coronarographie, AOMI, athérome carotidien, accident vasculaire cérébral ischémique), insuffisance rénale chronique (clairance de créatinine <60mL/min/1,73m<sup>2</sup> selon Cockcroft), antécédent néoplasique, insuffisance respiratoire chronique. La symptomatologie à l'inclusion ou les 2 mois précédents, à savoir la dyspnée du patient classée selon NYHA, la survenue d'un œdème aigu pulmonaire, la présence d'angor, de lipothymie ou de syncope étaient recueillis. Les données biologiques ont été recueillies à partir du logiciel du CHU et des dossiers médicaux, à la date d'inclusion ou en évitant un délai de plus de deux mois entre la biologie et l'inclusion, et comprenaient un ionogramme sanguin, un bilan phosphocalcique, un Nt pro-BNP, une créatininémie ainsi que la clairance selon Cockcroft et une CRP.

## 2) Echographie cardiaque

Les échographies cardiaques ont été réalisées par des opérateurs expérimentés sur des échographes de marque General Electric Vivid 9 ou Philipps IE 33 et enregistrées sur le logiciel ECHOPAC de General Electric. Les données ont été collectées de façon prospective à l'issue de l'examen pour la plupart des patients. Concernant la BP aortique : le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG) était mesuré en parasternal grand axe, l'Intégrale Temps Vitesse (ITV) sous aortique était mesurée en doppler pulsé dans la CCVG en coupe apicale 5 cavités. Enfin l'ITV aortique était mesurée en doppler continu en coupe apicale 5 cavités, 3 cavités avec la sonde Pedoff en parasternal droit. La surface de la BP était évaluée selon l'équation de continuité. Notre définition de dégénérescence structurelle était inspirée des recommandations de l'ASE/ESC (56) et tirée des critères de jugement de l'étude TRANSLINK. Était considérée comme dégénérée, une bioprothèse dont la  $V_{max}$  transaortique  $\geq 3$  m/s, le gradient moyen transaortique  $\geq 30$  mmHg et une surface aortique  $< 1$  cm<sup>2</sup> (dégénérescence sténosante), et/ou en cas d'insuffisance aortique  $\geq 3$  (dégénérescence fuyante). Enfin l'étiologie structurelle devait être confirmée par l'analyse visuelle d'un remaniement pathologique des feuillets de la BP avec un score établi selon 3 critères : épaisseur, mobilité et calcification des cusps.

## 3) Scanner

Tous les scanners ont été réalisés au CHU de Nantes sur des appareils 64 barrettes (General Electric Light speed VCTR avant octobre 2014, puis General Electric Optima CT660R).

Deux acquisitions ont été synchronisées à l'ECG à 40 et 70% du cycle cardiaque.

Les scores calciques étaient calculés sur une console General Electric AWR avec les séquences « Smart Score ». La calcification était définie par deux pixels minimums dont la densité était supérieure à 130 UH. Le degré de calcification était mesuré semi automatiquement : les calcifications ont été contourées manuellement puis le logiciel définissait un score calcique exprimé en unité arbitraire d'Agagston (UA) (23). Une attention particulière a été accordée au contour des calcifications à proximité des armatures bioprothétiques afin de ne pas mesurer de densité métallique. Les scores calciques étaient exprimés en UA, en volume (mm<sup>3</sup>) et en masse (mg) de calcification. Toutes ces valeurs ont été calculées à 40 ou 70 % en fonction de la qualité. Ces mesures ont été réalisées par un radiologue expérimenté et par l'auteur de la thèse en aveugle des données des malades.

#### 4) Suivi des patients

Le suivi a été réalisé entre mai 2019 et septembre 2019, les événements recueillis ont été collectés à partir du dossier médical, ou par suivi téléphonique du patient, de sa famille ou du médecin traitant, quand nous ne disposions pas de données suffisamment récentes. Étaient évalués la mortalité toute cause, cardiovasculaire et valvulaire, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, les événements emboliques artériels majeurs (AVC, embolie artérielle) et la survenue de fibrillation atriale de novo. Le type de prise en charge : médicale, chirurgicale ou percutanée au moment du suivi était également recueilli pour chaque patient. Le délai moyen de suivi correspondait au délai entre le scanner et la date des dernières nouvelles. Le délai de prise en charge invasive correspondait au délai entre le scanner et la chirurgie redox ou TAVI.

#### 5) Analyse statistique

Une analyse descriptive de l'ensemble des patients a été réalisée. Les variables discontinues étaient exprimées en nombre et pourcentage. Les variables continues étaient exprimées en moyenne et écart-type, en considérant une distribution normale. Lorsqu'une variable ne présentait pas une distribution normale l'analyse était réalisée après transformation logarithmique. Pour les comparaisons entre 2 groupes les variables quantitatives étaient comparées par le test de Student ou de Mann-Whitney, et par un test ANOVA ou Kruskal-Wallis pour les comparaisons entre plus de 2 groupes. Les valeurs qualitatives étaient comparées par le test du Chi<sup>2</sup> ou de Fischer. Les patients ont été stratifiés en 2 groupes en fonction de l'absence ou présence de calcifications minimales de la BP (score calcique <100) et de calcifications importantes (score calcique >100). Les courbes de survie globale, cardiovasculaire, sans événement et sans prise en charge invasive étaient réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier avec comparaison des groupes par le test de log-rank. L'analyse des facteurs prédictifs de morbi-mortalité était effectuée par un modèle de Cox uni et multivarié après transformation logarithmique du score calcique (SC) du fait d'une distribution ne suivant pas la loi normale.

Concernant la mesure du score calcique, une analyse de variabilité inter observateur sur 145 malades a été pratiquée. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 19.

---

## D - RESULTATS

---

### 1) Description de la population et comparaison entre score calcique > 100 et score calcique < 100.

Entre janvier 2010 et décembre 2018, 361 patients porteurs d'une BP en position aortique ont été inclus. Parmi ces patients 19 ont été exclus a posteriori car scanner ne permettant pas la réalisation correcte d'un score calcique (SC) (scanner avec injection, scanner avec artéfacts). Les caractéristiques cliniques et démographiques de l'effectif global, soit 342 malades sont détaillées dans le tableau 1. L'âge moyen à l'inclusion était de 77,2±9,1 ans.

220 patients étaient des hommes (64,3%). Parmi nos patients, 227(66,4%) étaient hypertendus, 193(56,4%) présentaient une dyslipidémie, 84(24,6%) avaient une maladie coronaire associée, 35(10,2%) étaient connus pour une fibrillation atriale. 29,2% de notre cohorte était symptomatique au moment du diagnostic avec une dyspnée NYHA III ou IV (tableau 2).

Parmi les 342 patients inclus, 148 (42,3%) avait un SC >100 et 194 (56,7%) avait un SC < 100. Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes concernant l'âge et la surface corporelle. En revanche on dénombrait significativement plus d'hommes dans le groupe SC < 100 (75,3 vs 50% ; p<0,001). Concernant les facteurs de risques cardiovasculaire, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le diabète, la dyslipidémie et l'HTA, mais le taux de tabagisme était significativement plus élevé dans le groupe SC < 100. Les patients avec un score calcique élevé (SC >100) étaient significativement plus symptomatiques à l'inclusion (50 vs 13,4% ; p<0,001). Concernant les paramètres des BPs implantées le diamètre étaient significativement plus petit dans le groupe SC > 100 (22,2±2,2 vs 23,4±2,1 mm ; p<0,001).

*Tableau 2 : données standards de l'effectif global et comparaison en fonction du SC*

	<b>Tous (n=342)</b>	<b>SC&gt;100 (n=148)</b>	<b>SC&lt;100 (n=194)</b>	<b>P</b>
Age à l'inclusion, ans	77,2±9,1	77,6±10,1	76,8±8,2	0.402
Homme, n (%)	220(64,3)	74(50)	146(75,3)	<0.001
Surface Corporelle, m <sup>2</sup>	1,8±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2	0.139
<b>➤ <u>Facteurs de risques cardiovasculaires :</u></b>				
Tabac, n (%)	122(35,7)	43(29,1)	79(40,4)	0.038
Diabète, n (%)	71(20,8)	37(25,0)	34(17,5)	0.480
Dyslipidémie, n (%)	193(56,4)	71(48,0)	121(62,4)	0.067
Hérédité, n (%)	46(13,5)	20(13,5)	26(13,4)	0.991
HTA, n (%)	227(66,4)	97(65,5)	130(67,1)	0.776
AOMI, n (%)	20(5,9)	15(10,1)	5(2,6)	0.432
Coronaropathie, n (%)	84(24,6)	53(35,8)	31(16,0)	0.419
FA, n (%)	35(10,2)	9(6,1)	26(13,4)	0.159
<b>➤ <u>Biologie au diagnostic:</u></b>				
Clairance créatinine, mL/min/1,73m <sup>2</sup>	65,4±27,0	62,0±28,4	67,9±25,7	0.043
Ca <sup>2+</sup> , mmol/L	2,4±0,1	2,3±0,1	2,4±0,1	0.316
Phosphorémie, mmol	1,03±0,2	1,10±0,2	0,99±0,2	<0.001
Produit Phospho-calcique, mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup>	2,4±0,5	2,6±0,4	2,3±0,5	<0.001
Nt proBNP	7±1	7±1	6±1	<0.001
Hb, g/dL	13,3±1,7	12,8±1,7	13,7±1,6	<0.001
CRP	6,5±12,7	6,8±12,9	6,3±12,6	0.707
<b>➤ <u>Symptomatologie à l'inclusion</u></b>				
NYHA III-IV, n (%)	100(29,2)	74(50)	26(13,4)	<0.001

*HTA hypertension artérielle, FA : Fibrillation auriculaire, AOMI Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, CRP: C Reactive Protein, NYHA : New York Heart Association*

Parmi les 342 patients inclus, 99 (28,9%) étaient atteints d'une dégénérescence sténosante et 84 (24,5%) d'une dégénérescence fuyante. La dégénérescence sténosante survenait de manière plus précoce par rapport à la SVD fuyante ( $8,3 \pm 3,1$  ans vs  $9,7 \pm 3,3$  ans,  $p < 0,001$ ). Les patients porteurs d'une SVD fuyante étaient plus symptomatiques à type de dyspnée III ou IV 52(61,9%) que le groupe SVD sténosant 43(43,4%) ( $p = 0,012$ ).

Concernant les paramètres des BPs implantées, le diamètre était significativement plus petit dans le groupe SVD sténosante ( $21,7 \pm 1,9$  vs  $22,9 \pm 2,5$  mm ;  $p < 0,001$ ). On ne notait pas de différence de mismatch sévère prédit entre les deux groupes. En ce qui concerne les valves dégénérées on recensait un total de 95 Bps Mitroflow® (Sorin/ Livanova) (51,9%), 55(55,6%) dans le groupe sténosant et 40(47,6%) dans le groupe fuyant. Inversement on recensait 58 BPs Carpentier-Edwards® (31,7%), 36(36,4%) dans le groupe sténosant et 22(26,2%) dans le groupe fuyant. Le groupe « divers » présentait significativement plus de SVD sur le mode fuyant versus sténosant (22(22,6%) vs 8(8,1%) ;  $p < 0,001$ ). (Annexe 1).

## 2) Données biologiques.

Les patients avec un  $SC > 100$  avaient en moyenne une calcémie à  $2,34 \pm 0,1$  mmol/L, une phosphorémie à  $1,03 \pm 0,2$  mmol/L et un produit phosphocalcique à  $2,6 \pm 0,5$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>. Il n'y avait pas de différence de calcémie entre les groupes en revanche la phosphorémie était significativement plus élevée dans le groupe  $SC > 100$  ( $1,10 \pm 0,2$  vs  $0,99 \pm 0,2$  mmol ;  $p < 0,001$ ), ainsi que le produit phosphocalcique ( $2,57 \pm 0,4$  vs  $2,31 \pm 0,5$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> ;  $p < 0,001$ ). La clairance de créatinine était en moyenne de  $65,4 \pm 27,0$  ml/kg/m<sup>2</sup>, et était significativement plus basse chez les patients  $SC > 100$  ( $62,0 \pm 28,4$  vs  $67,9 \pm 25,7$  ml/kg/m<sup>2</sup> ;  $p = 0,043$ ). L'hémoglobine était significativement plus basse chez les patients avec  $SC \geq 100$  ( $12,8 \pm 1,7$  vs  $13,7 \pm 1,6$  g/dL ;  $p < 0,001$ ). Le Nt-pro BNP était significativement plus élevé dans le groupe  $SC > 100$  ( $p < 0,001$ ) (Tableau 2).

## 3) Données échocardiographiques.

Dans notre cohorte de 342 patients, le gradient moyen transaortique était en moyenne de  $39,6 \pm 17,9$  mmHg, la surface aortique à  $1,1 \pm 0,6$  cm<sup>2</sup> et la Vmax aortique à  $3,9 \pm 0,84$  m/s. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était en moyenne de  $60 \pm 10,4\%$ . Le volume télédiastolique ventriculaire gauche était significativement plus important dans le groupe  $SC < 100$  ( $52,0 \pm 8,0$  vs  $48,5 \pm 7,9$  mm ;  $p < 0,001$ ), de même la FEVG était plus altéré dans le groupe calcifié ( $60,1 \pm 10,3$  vs  $63,8 \pm 11,6$  % ;  $p = 0,004$ ). Le volume de l'oreillette gauche moyen

était de  $60,4 \pm 19,3$  ml/m<sup>2</sup>, et était significativement plus élevé dans le groupe SC<100. Logiquement le gradient moyen transaortique était significativement plus élevé dans le groupe SC >100 ( $42,2 \pm 17,2$  vs  $30,9 \pm 17,7$  mmHg ;  $p < 0,001$ ), de même pour la surface aortique et la V max aortique. Les PAPS n'étaient pas augmentées dans notre cohorte avec une moyenne de  $38,2 \pm 14,1$  mmHg, et étaient significativement plus élevées dans le groupe SC>100 ( $43,8 \pm 14,7$  vs  $33,9 \pm 11,9$  mmHg;  $p < 0,001$ ). Il y avait significativement plus de SVD dans le groupe SC >100 avec 52,7% dégénérescence sténosante et 36,3% de dégénérescence fuyante. Il y avait significativement plus de fuite aortique grade 3 ou 4 dans le groupe SC >100 que dans le groupe non calcifié (60(40,5%) vs 26(13,4%) ;  $p < 0,001$ ). Les cusps étaient significativement plus épaisses dans le groupe SC >100 ( $3,0 \pm 1,1$  vs  $1,6 \pm 0,6$  mm ;  $p < 0,001$ ) (Tableau 3).

En ce qui concerne la SVD, logiquement les patients du groupe SVD fuyante avaient un DTDVG significativement plus élevé ( $56,7 \pm 8,7$  vs  $49,3 \pm 6,7$  ;  $p < 0,001$ ) de même le volume de l'oreillette gauche moyen était plus élevé dans le groupe SVD fuyante ( $66,8 \pm 18,1$  vs  $55,0 \pm 18,3$  ml/m<sup>2</sup> ;  $p < 0,001$ ) ainsi que les PAPS significativement plus élevées dans le groupe SVD fuyante ( $48,0 \pm 11,9$  vs  $39,8 \pm 12,4$  ;  $p < 0,001$ ) (Annexe 2).

*Tableau 3 : Données échocardiographiques et scanographiques*

	<b>Tous (n=342)</b>	<b>SC &gt; 100 (n=148)</b>	<b>SC&lt;100 (n=194)</b>	<b>p</b>
<b>➤ <u>ETT</u></b>				
DTDVG, mm	50,0±8,1	52,0±8,0	48,5±7,9	<0.001
FEVG, %	62,2±11,2	60,1±10,3	63,8±11,6	0.004
VES indexé, mL/m <sup>2</sup>	47,8±14,5	48,9±16,4	46,9±12,7	0.137
Volume indexé OG, mL/m <sup>2</sup>	70,0±27,7	61,2±19,8	76,5±30,4	<0.001
PAPS, mmHg	38,2±14,1	43,8±14,7	33,9±11,9	<0.001
<b>➤ <u>Bioprothèse aortique</u></b>				
Diamètre, mm	22,9±2,2	22,2±2,2	23,4±2,1	<0.001
Mismatch sévère<0,65cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	24 (7,0)	19 (12,6)	5 (2,6)	0.200
ITV sous aortique, cm	23,8±7,6	25,0±9,0	22,7±6,1	0.008
Diamètre CCVG, mm	21,6±2,2	21,0±2,2	22,0±2,1	<0.001
V max aortique, m/s	3,3±1,1	4,0±0,8	2,5±0,9	<0.001
Gradient moyen, mmHg	26,6±19,2	40,9±17,3	15,6±12,4	<0.001
Surface aortique, cm <sup>2</sup>	1,4±0,7	1,0±0,5	1,8±0,6	<0.001
Temps d'accélération aortique, m/s	92,7±32,3	117,4±34,0	78,7±21,2	<0.001
Epaisseur cusps, mm	2,2±1,1	3,0±1,1	1,6±0,6	<0.001
Dégénérescence sténosante, n (%)	99 (30,4)	83 (83,8)	16 (16,1)	0.018
Dégénérescence fuyante, n (%)	84 (24,3)	58 (69)	26 (31)	0.018
<b>➤ <u>Insuffisance aortique</u></b>				
Absence d'IAo n (%)	156(45,7)	39(26,4)	119(61,4)	<0.001
Iao 3-4 n (%)	86(25,2)	60(40,5)	26(13,4)	<0.001
<b>➤ <u>Scanner</u></b>				
Score calcique, UA	329,4±545,6	756,6±616,5	9,1±22,0	<0.001
Score calcique, mm <sup>3</sup>	103,7±172,5	249,1±196,3	1,6±4,8	<0.001
Score calcique, mg	43,1±73,4	105,1±84,3	5,0±12,8	<0.001

*ETT : échocardiographiques trans thoracique, DTDVG: Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche, FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche, VES : Volume d'éjection systolique, PAPS : pressions artérielles pulmonaires systoliques, ITV : Intégrale Temps Vitesse, CCVG : Chambre de chasse ventriculaire gauche, Vmax : vitesse max transaortique, IAo : Insuffisance Aortique,*

#### 4) Données scanographiques.

Le score calcique moyen exprimé en UA était de  $756,6 \pm 616,5$  dans le groupe SC>100 et de  $9,1 \pm 22,0$  UA dans le groupe ( $p < 0,001$ ), la même tendance était observée pour les scores calciques scanographiques exprimés en mm<sup>3</sup> et en mg (tableau 2). Le score calcique était significativement plus élevé dans le groupe SVD sténosante versus SVD fuyante ( $695,2 \pm 666,2$  vs  $491,9 \pm 557,7$ ;  $p < 0,026$ ) (annexe 2). Les analyses de variation inter-observateur ne montraient pas de différence significative de mesure du score calcique ( $p = 0,357$ ).

Les variables associées au score calcique en analyse multivarié (analyse transversale) (tableau 4), à la date du score calcique, étaient la dyslipidémie, la phosphorémie, le produit phosphocalcique et l'insuffisance rénale sévère. L'hypertension artérielle et le diabète n'étaient pas associés au score calcique dans cet analyse.

*Tableau 4 : Variables associées au score calcique à la date du score calcique (analyse transversale)*

Variable	Coefficient Béta	p
Dyslipidémie	-0,15	0,005
Phosphorémie	0,34	<0,0001
Produit phosphocalcique	0,29	<0,0001
Insuffisance rénale sévère	0,14	0,012

Pour les déterminants du score calcique (tableau 5), un gradient moyen élevé et une FEVG basse à la fin de la chirurgie initiale prédisent la survenue de calcification, de même une surface valvulaire théorique basse et la présence d'un mismatch sévère à la fin de la chirurgie sont corrélés à la survenue de calcification. L'âge à l'implantation n'était pas significativement associé.

*Tableau 5 : Déterminants du score calcique en analyse multivarié (analyse longitudinale)*

Variable	Coefficient Béta	p
Surface valvulaire de la BP après la chirurgie initiale	-0,44	<0,0001
Gradient moyen après la chirurgie initiale	0,23	<0,0001
FEVG chirurgie initiale	-0,28	<0,0001
Mismatch sévère après la chirurgie initiale	0,21	<0,0001

## 5) Type de bioprothèses et mode de dégénérescence

Cent quatre-vingt-trois BPs étaient considérées comme dégénérées au moment du score calcique (tableau 6). La majorité des prothèses dégénérées était représentée par des BPs Sorin Mitroflow® (95 soit 51,9%), 2 autres groupes étaient représentés par les Carpentiers-Edwards® d'une part et les autres prothèses (groupe divers) d'autre part, représentaient respectivement 31,7% et 16,4% de la cohorte SVD. Pour les analyses statistiques, nous avons regroupé dans le groupe « divers » 11 Mosaic (6,0%), 9 Trifecta (4,9%), 4 Sheligh, 2 Obrien, 2 Freestyle, 1 Labcor et 1 Toronto. Les patients implantés d'une valve Mitroflow® étaient significativement plus âgés à l'inclusion ( $p < 0,001$ ). Le diamètre des BPs Mitroflow® était significativement plus petit que celui des Carpentier-Edwards® ( $21,4 \pm 1,8$  vs  $23,0 \pm 2,3$  mm ;  $p < 0,001$ ) et des autres BPs ( $21,4 \pm 1,8$  vs  $23,5 \pm 2,5$  mm ;  $p < 0,001$ ) pour une surface corporelle identique dans les 3 groupes ( $1,8 \pm 0,2$  m<sup>2</sup>). Le mismatch sévère était plus fréquent dans ce groupe après implantation (21,1% dans le groupe Mitroflow®, contre 3,5% dans le groupe Carpentier-Edwards® et 6,7% dans le groupe divers ;  $p = 0,010$ ). Les Mitroflow® dégénéraient également plus rapidement que les Carpentier Edwards® ( $7,6 \pm 1,8$  vs  $11,2 \pm 3,4$  années ;  $p < 0,001$ ). A noter une différence significative en termes de mode de SVD en fonction du type de BP, sur le mode sténosant pour les Mitroflow® et les Carpentier Edwards® et sur le mode fuyant pour les BPs du groupe « divers ». On ne notait pas de différence significative entre les prothèses Mitroflow® et les autres en ce qui concerne le score scanographique.

*Tableau 6 : Comparaison entre les différents types de BPs aortiques*

<b>Variables</b>	<b>Mitroflow® n=95</b>	<b>Carpentier Edwards® n=58</b>	<b>Divers n=30</b>	<b>p</b>
Age à l'inclusion, ans	80,4±6,2	74,7±12,7	77,4±10,8	<0.001
Homme, n (%)	46(48,4)	38(65,6)	19(63,3)	0.055
Surface Corporelle, m <sup>2</sup>	1,8±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2	0.260
Délai de SVD, ans	7,6±1,8	11,2±3,4	8,6±3,8	<0.001
Taille prothèse, mm	21,4±1,8	23,0±2,3	23,5±2,5	<0.001
Mismatch <0,65cm <sup>2</sup> / m <sup>2</sup>	20(21,1)	2(3,5)	2(6,7)	0.010
SVD sténosante, n (%)	55(57,9)	36(62,1)	8(26,7)	0.002
SVD fuyante (IAo 3-4) n (%)	40(42,1)	22(37,9)	22(73,3)	0.003
Surface, cm <sup>2</sup>	0,96±0,51	1,02±0,41	1,37±0,75	0.002
Score calcique, UA	696,0±717,8	524,8±460,0	452,7±552,3	0.101

## 6) Prise en charge

Dans notre cohorte de prothèses dégénérées (n=183, 53,5%), 44 (24,0%) ont bénéficié d'un traitement uniquement médical lors du suivi, 64 (35,0%) d'un traitement chirurgical et 75 (41,0%) d'un traitement percutané par TAVI valve-in-valve. L'indication de prise en charge invasive était basée sur des critères hémodynamiques à l'échocardiographie et sur la symptomatologie. Il y avait significativement plus de prise en charge invasive dans le groupe fuyant (69,7 vs 83,3% ; p=0,037). Le délai de cette prise en charge invasive était significativement plus court dans le groupe fuyant (10,6±2,9 vs 4,6±1,9 mois ; p<0,001) (tableau 7). Enfin la prise en charge invasive était significativement plus importante dans ce groupe SVD fuyant.

*Tableau 7 : Prise en charge en fonction du type de SVD*

	SVD Sténosante (n=99)	SVD Fuyante (n=84)	p
➤ <b><u>Prise en charge</u></b>			
Médicale, n (%)	30(30,30)	14(16,7)	0.061
Invasive, n (%)	69(69,7)	70(83,3)	0.037
- Redux chirurgical, n(%)	36(36,4)	28(33,3)	0.699
- Valve in Valve, n (%)	33(33,3)	42(50)	0.036

## 7) Suivi

Le suivi moyen (délai entre la date du scanner et la date des dernières nouvelles) était de 29,3±15,4 mois. Sur 342 patients, on dénombrait 59(17,3%) décès toutes causes, dont 42 (71,2%) décès d'origine cardiovasculaire, 54(15,7%) ré hospitalisations pour insuffisance cardiaque au cours du suivi (dont 27,5% des patients avec un SC>100 et 6,2% des patients avec un SC<100 ; p<0.001), 4(1,2%) AVC ischémique, 10(2,6%) ACFA de novo et 4(1,5%) SCA de novo. Il n'y avait pas de différence en termes de survenue d'AVC ischémique, d'ACFA de novo ou de SCA de novo entre les groupes. Les données de suivi sont regroupées dans le tableau 8.

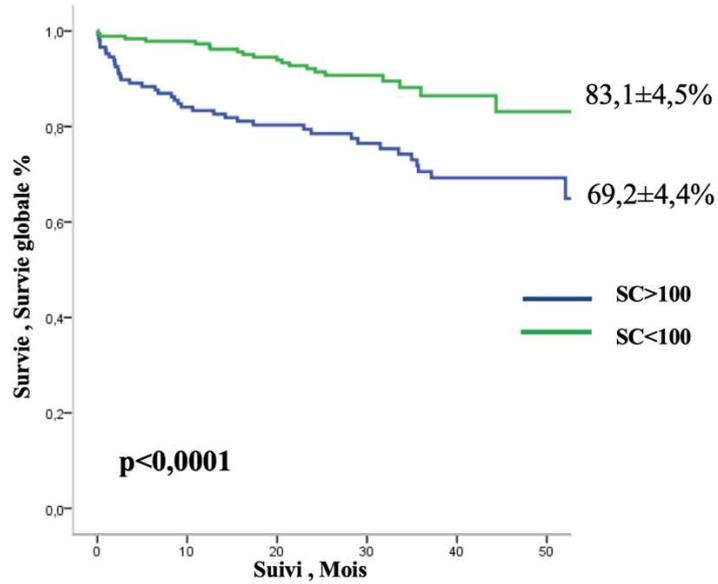
*Tableau 8 : Données de suivi*

	<b>Tous (n=342)</b>	<b>SC&gt;100 (n=148)</b>	<b>SC&lt;100 (n=194)</b>	<b>P</b>
Age à l'inclusion, ans	77,2±9,1	77,6±10,1	76,8±8,2	0,402
Homme, n (%)	220(64,3)	74(50)	146(75,3)	<0.001
Suivi moyen, mois	29,3±15,4	28,6±3,1	29,4±1,8	0.616
Délai pec Invasive, mois	17,5±16,8	8,7±15,3	24,3±14,7	<0.001
<b>➤ Evènements:</b>				
Décès toute cause, n (%)	59(17,3)	39(26,2)	20(10,3)	<0.001
Décès cardiovasculaire, n (%)	42(12,3)	32(21,5)	10(5,2)	<0.001
Réhospitalisation pour insuffisance cardiaque, n (%)	54 (15,7)	42 (28,4)	12(6,2%)	<0.001
ACFA de novo, n (%)	10(2,6)	4 (2.7)	6 (3.1)	0.832
AVC ischémique, n (%)	4(1,2)	3 (2)	1 (0.5)	0.198
SCA de novo, n (%)	4(1,2)	3 (2)	1 (0.5)	0.198

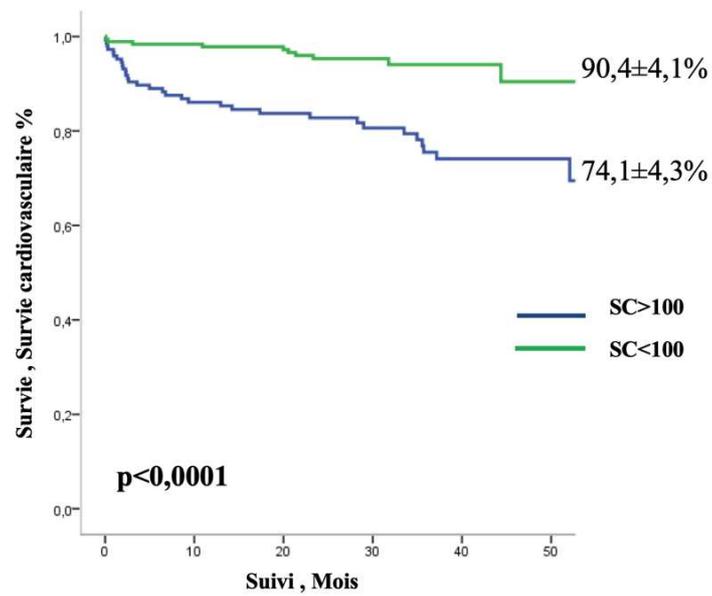
ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire, AVC : Accident vasculaire cérébral, SCA : Syndrome Coronarien Aigu CTscan : Computerized Tomography Scanner ; pec : prise en charge

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en fonction du SC en termes de suivi moyen (28,6±18,5 vs 29,4±13,1 mois ; p=0,686). En revanche il y avait une différence entre les groupes dans le délai entre la réalisation du scanner et la prise en charge invasive, en effet le délai était plus court pour les SC>100 (8,7±15,3 vs 24,3±14,7 mois ; p<0,001). De même, il y avait une différence significative dans le délai entre le scanner et la prise en charge invasive : plus court pour le groupe SVD fuyant (4,6±9,1 vs 11,0±15,0 mois ; p<0,001) (annexe 2).

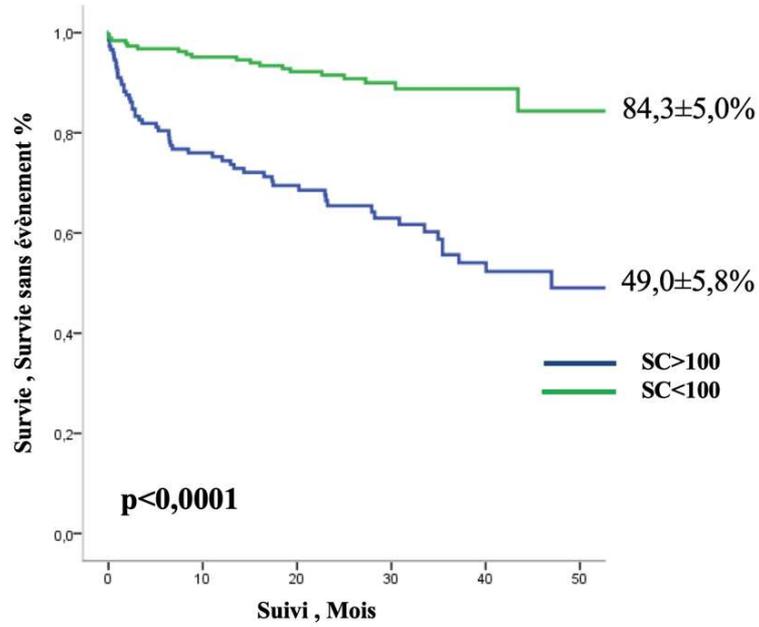
A 50 mois, l'étude de survie a permis de mettre en évidence une différence significative entre les groupes SC<100 et SC>100 concernant la survie toute cause (83,1±4,5% vs 69,2±4,4% mois ; p<0.0001) (figure 9), la survie cardiovasculaire (90,4±4,1% vs 74,1±4,3% mois; p<0,0001) (figure10), la survie sans évènement (84,3±5,0% vs 49,0±5,8% mois; p<0,0001) (figure 11) et la survie sans prise en charge invasive (79,9±3,5% vs 17,3±4,3% ; p<0,0001) (figure 12).



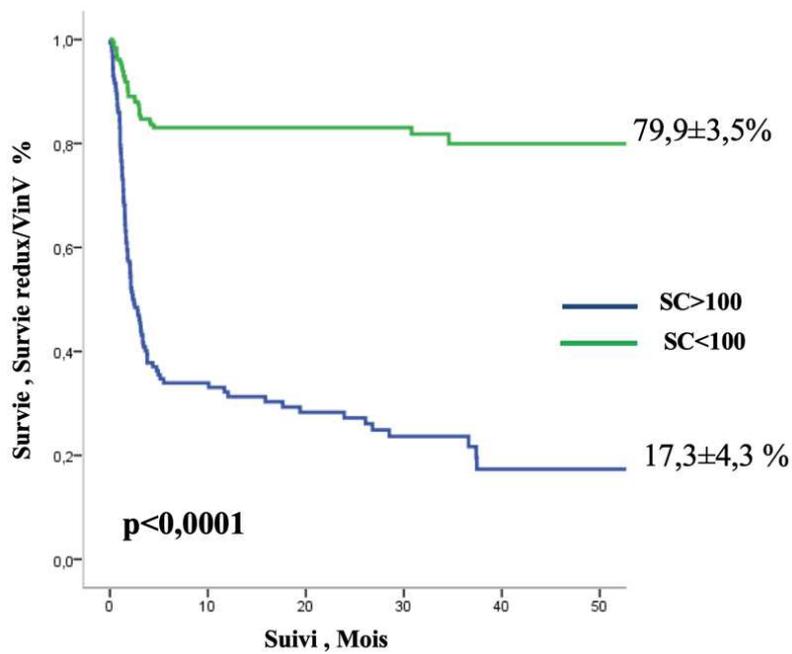
*Figure 9 : Survie globale à 50 mois -Comparaison en fonction du score calcique*



*Figure 10 : Survie cardiovasculaire à 50 mois -Comparaison en fonction du score calcique*



*Figure 11 : Survie sans évènement à 50 mois -Comparaison en fonction du score calcique*



*Figure 12 : Survie sans prise en charge invasive à 50 mois - Comparaison en fonction du score calcique*

## 8) Facteurs prédictifs de morbi-mortalité

En analyse univarié (tableau 9) dans un modèle de risque proportionnel de Cox , l'importance de la calcification d'une BP était un facteur prédictif de mortalité globale (HR=1,23 [1,11-1,35] ; p<0,0001), de mortalité cardiovasculaire (HR=1,37 [1,19-1,57] ; p<0,0001), de la survenue d'évènements cardiovasculaire (HR=1,30 [1,19-1,42] ; p<0,0001), et de la nécessité d'avoir recours à un traitement invasif par chirurgie ou TAVI (HR=1,44 [1.34-1.54] ; p<0,0001).

*Tableau 9 : Facteurs prédictifs – analyse univariée*

Facteurs prédictifs	HR	p-value	IC95%
➤ <u><b>Mortalité globale</b></u>			
score calcique	1,23	0,0001	[1,11-1,35]
➤ <u><b>Mortalité CV</b></u>			
score calcique	1,37	0,0001	[1,19-1,57]
➤ <u><b>Evts CV</b></u>			
score calcique	1,30	0,0001	[1,19-1,42]
➤ <u><b>Redux/ViV</b></u>			
score calcique	1,43	0,0001	[1,34-1,54]

*CV : cardiovasculaire, Evts : évènements, HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance ; ViV : valve in valve*

En analyse multivarié (tableau 10), les facteurs prédictifs de la mortalité globale étaient le score calcique, la symptomatologie NYHA III-IV, l'âge d'inclusion, l'hypertension artérielle et la clairance de la créatinine. Les facteurs prédictifs étaient identiques pour la mortalité cardiovasculaire avec en plus le diamètre de la prothèse initiale.

En ce qui concerne la survie sans évènements, les facteurs prédictifs en analyse multivariée étaient le score calcique, le diamètre de la prothèse initiale, la symptomatologie NYHA III-IV et l'HTA.

Les éléments prédictifs d'une prise en charge invasive étaient le score calcique, la symptomatologie NYHA III-IV, l'âge, le gradient moyen et la FEVG au diagnostic ainsi que la clairance de la créatinine.

*Tableau 10 : Facteurs prédictifs – analyse multivariée*

<b>Facteurs prédictifs</b>	<b>HR</b>	<b>p-value</b>	<b>IC 95%</b>
<b>➤ <u>Mortalité globale</u></b>			
score calcique	1,14	0,015	[1,02-1,28]
NYHA 3-4	2,87	0,001	[1,55-5,30]
Age	1,08	0,003	[1,03-1,13]
Clairance créatinine	1,01	0,041	[1,00-1,02]
HTA	2,26	0,021	[1,13-4,50]
<b>➤ <u>Mortalité CV</u></b>			
score calcique	1,23	0,021	[1,04-1,46]
NYHA 3-4	4,20	0,0001	[1,89-9,31]
Age	1,09	0,009	[1,02-1,17]
Clairance créatinine	1,01	0,041	[1,00-1,02]
Diamètre BP	0,82	0,04	[0,68-0,99]
<b>➤ <u>Evts CV</u></b>			
score calcique	1,23	0,0001	[1,10-1,36]
Diamètre BP	0,85	0,08	[0,76-0,96]
HTA	2,22	0,005	[1,26-3,85]
NYHA 3-4	1,71	0,037	[1,26-3,85]
<b>➤ <u>Redux/ViV</u></b>			
score calcique	1,25	0,0001	[1,14-1,37]
Gradient moyen	1,02	0,01	[1,01-1,03]
Age	0,97	0,0001	[0,95-0,98]
FEVG	0,98	0,004	[0,96-0,99]
Clairance créatinine	0,99	0,017	[0,98-1,00]
NYHA III-IV	2,43	0,0001	[1,60-3,69]

*CV : cardiovasculaire, Evts : évènements, ViV : valve in valve ;HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance, HTA : Hypertension Artérielle, NYHA : New York Heart Association, BP : Bioprothèse , FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche*

---

## E - DISCUSSION

---

Les éléments majeurs qui ressortent de notre travail sont : (1) la corrélation du score calcique avec la dyslipidémie, un produit phosphocalcique haut ainsi qu'avec l'insuffisance rénale ; (2) les déterminants du score calcique soit le gradient moyen, la FEVG, la surface valvulaire théorique et le mismatch sévère ; (3) le score calcique est un facteur prédictif puissant de mortalité globale, cardiovasculaire, de la survenue d'évènements cardiovasculaires et de la nécessité d'avoir recours à une prise en charge invasive par une chirurgie redux ou un TAVI valve in valve.

Le processus de calcification joue un rôle physiopathologique primordial dans la genèse de la dégénérescence, comme nous pouvons le voir dans notre travail avec significativement plus de SVD sténosante et fuyante dans le groupe SC>100. La calcification représente donc la clé de voute pour comprendre, déceler et suivre cette maladie tant redoutée qu'est la SVD. Le score calcique apparait comme un outil fiable et reproductible permettant de mesurer la calcification d'une BP aortique et ainsi distinguer les valves calcifiées des valves non calcifiées. A ce jour la mesure du score calcique scanographique de BP aortique est utilisé quand persiste un doute sur le diagnostic étiologique (57) ; examen de deuxième ligne similaire à la démarche diagnostic en vigueur pour une sténose aortique de valve native. Par exemple la mesure en échocardiographie d'une obstruction bioprothétique peut faire évoquer une SVD sténosante or un score calcique bas ou nul sera en défaveur du diagnostic. Notre travail a donc consisté à évaluer l'intérêt du score calcique dans la prise en charge des BP et ainsi évaluer les déterminants et l'impact sur la survie, ce qui a notre connaissance n'avait pas encore été réalisé. Salaun et al (58) avait initié ce travail en mettant en évidence que les calcifications de cusps isolées au CT scan étaient fortement associées à l'« hemodynamic valve deterioration » et à la survenue d'évènements indépendamment de l'« hemodynamic valve deterioration ».

Dans notre étude, le score calcique était directement lié à la clinique car les patients avec un score calcique augmenté étaient significativement plus symptomatiques. La calcification est aussi à mettre en lien avec la taille de la valve, les tailles de BP étant significativement plus petites dans le groupe SC>100. Nous ne trouvons pas de différence significative en termes de mismatch sévère lors de la chirurgie initiale entre le groupe calcifié et non calcifié, mais le mismatch sévère ressortait comme un des déterminants de la survenue de calcification en analyse multivarié. De nombreuses études ont montré que le mismatch était associé de manière significative au développement de SVD de BP. Rahimtoola (59) fut le premier à introduire le

concept de mismatch dans la littérature. L'association entre calcification des BP et mismatch a déjà été démontré (60) ainsi que l'association entre mismatch et SVD sténosante (61).

Mahjoub (60) avait prouvé que le produit phosphocalcique était significativement plus élevé chez les patients avec une BP calcifiée. Dans notre étude le produit phosphocalcique était également plus élevé dans le groupe SC>100 et apparaît comme directement corrélé au degré de calcification. Nous avons montré que les prothèses dégénérées sur le mode fuyant ou sténosant étaient significativement plus calcifiées que les prothèses normales. On peut donc supposer qu'un déséquilibre du métabolisme phosphocalcique entraîne une majoration des calcifications des BPs aortiques ce qui aboutit *in fine* à leur dégénérescence. Certaines études dans la littérature ont démontré que les calcifications ectopiques sont associées à un déséquilibre du métabolisme de minéralisation osseuse de type ostéopénique ou ostéoporotique (62–64). La physiopathologie de ces calcifications ectopiques en cas d'ostéoporose ou d'ostéopénie n'est pas encore connue mais l'hypothèse principale est qu'un excès de déminéralisation osseuse entraîne une augmentation de la phosphorémie, comme retrouvé dans notre étude, ce qui pourrait provoquer des cristallisations d'hydroxyapatite dans les tissus valvulaires. Le processus de calcification des cusps est le mécanisme principal conduisant à la SVD. Schoen et Levy (4) ont montré que la SVD peut survenir sans calcification des cusps, en revanche la calcification de BP précède souvent la dysfonction hémodynamique dans l'histoire naturelle de la SVD impactant directement la survie.

Notre travail confirme parfaitement cette notion en constatant que le score calcique est supérieur aux données hémodynamiques, comme facteur prédictif de mortalité globale, cardiovasculaire, de la survenue d'évènements cardiovasculaire et de la nécessité d'avoir recours à une prise en charge invasive par une chirurgie redux ou un TAVI valve in valve. De fait, en analyse multivarié, les facteurs prédictifs de la mortalité globale étaient le score calcique, la symptomatologie NYHA III-IV, l'âge et l'insuffisance rénale. Ces paramètres extrêmement simples peuvent nous permettre de mieux sélectionner les patients afin de leur proposer la meilleure prise en charge. L'insuffisance rénale a été précédemment associée à la SVD (65) et notamment dans sa forme précoce ; Elle ressort dans notre travail comme un facteur prédictif de mortalité globale, cardiovasculaire et de prise en charge invasive nécessaire.

Salaun et al (58) ont montré l'importance des paramètres de la chirurgie initiale dans le suivi des BP. En effet le mismatch, le gradient résiduel transprothétique et l'insuffisance aortique post remplacement valvulaire aortique immédiat étaient associés à un risque augmenté de SVD durant le suivi. Dans notre travail le gradient moyen, le mismatch et la FEVG après la chirurgie

initiale apparaissent comme des déterminants du score calcique prédisant la survenue de calcification. Ces facteurs doivent augmenter le stress mécanique sur les cusps de la BP et ainsi provoquer des anomalies de flux à la surface de ces cusps (66), ce qui pourrait accélérer le processus de calcification et donc de SVD. Les résultats de notre étude ainsi que ceux d'études précédentes (60,61) encourage les efforts au cours du geste chirurgical à prévenir le mismatch, en mettant une taille de BP la plus grande possible en fonction de la surface corporelle, et donc optimiser la durabilité de la BP. Cette application à mettre une grande taille dans la mesure du possible assure aussi l'éligibilité à une procédure TAVI en cas de dégénérescence.

De nombreux travaux ont rapporté la survenue de dégénérescence précoce des valves Mitroflow® (29,67) comparativement aux autres types de BPs, avançant comme possible cause l'absence de traitement anti-calcification. Dans notre travail il n'y a pas de différence significative entre le score calcique des BPs Mitroflow®, Carpentier-Edwards® ou BP du groupe divers. En revanche nous confirmons la dégénérescence précoce des BP Mitroflow® s'expliquant en partie par le mismatch sévère significativement plus présent dans ce groupe de BP par rapport aux autres. La limite de cette interprétation repose sur le fait que les groupes n'étaient pas comparables en termes de diamètre de BP ( $21,4 \pm 1,8$  vs  $23,0 \pm 2,3$  vs  $23,5 \pm 2,5$  ;  $p < 0.001$ ). La surface corporelle moyenne étant identique dans les trois groupes ( $1.8 \pm 0.2$  m<sup>2</sup>), nous pouvons nous questionner sur le design de la BP Mitroflow® plus « encombrante » et avec une surface valvulaire théorique (EOA) plus réduite pour la même taille de BP. En guise d'exemple une BP Mitroflow® taille 21 a une surface valvulaire théorique de 1,20 cm<sup>2</sup> alors que la Magna Ease a une surface de 1,50 cm<sup>2</sup> pour une taille équivalente. Une différence significative en termes de mode de SVD en fonction du type de BP a été mis en évidence dans notre travail, sur le mode sténosant pour les Mitroflow® et les Carpentier Edwards® et sur le mode fuyant pour les BPs du groupe divers, que nous pouvons expliquer en partie par la présence de 9 BP (30%) « stentless » (sans stent) dans le groupe divers et l'absence dans les autres groupes. A mettre en relation avec d'autres études (58,68) qui mettent en évidence moins de SVD dans le groupe « stentless » versus « stented » et une dégénérescence sur le mode fuyant par rupture de cusp sans notion de calcification. L'hypothèse avancée reposant sur un design « plus physiologique » des valves stentless, l'absence d'armature diminuant le stress mécanique au niveau de la valve. Mohammadi et al avait objectivé une nette prédominance des SVD fuyantes pour les valves freestyle avec 10 dégénérescence fuyante par rupture de cusp vs 2 sténosantes, sur 12 valves explantées (69).

Dans notre cohorte de valves dégénérées, nous objectivions qu'une prise en charge invasive était significativement plus élevée dans le groupe fuyant ; le diamètre de BP plus petit dans le groupe SVD sténosant les rendant moins éligibles à une technique mini-invasive par TAVI Valve in Valve et avec une balance bénéfice/risque en défaveur d'une chirurgie conventionnelle (redux, âge, comorbidités ...) expliquent en partie cette différence . De même quand le TAVI valve in valve est réalisé dans ce groupe sténosant les résultats sont moins probants. En effet des études ont montré un gradient moyen résiduel plus élevé et une diminution significative de la survie à un an (33,70). Dans notre étude, en analyse univariée, l'importance de la calcification à travers le score calcique justifie formellement la nécessité d'avoir recours à une prise en charge invasive par une chirurgie redux ou un TAVI valve in valve. Ceci est renforcé par la courbe de survie sans prise en charge invasive selon la méthode de Kaplan Meier, avec une survie à 50 mois de  $17,3 \pm 4,3$  % dans le groupe calcifié. A noter un décrochage dans la courbe de survie correspondante au  $SC < 100$  s'expliquant par la prise en charge invasive de fuite aortique sévère sans calcification et de dégénérescence sténosante non calcifiante (fibreuse).

### **LIMITES DE L'ETUDE**

Nos groupes ne sont pas comparables en ce qui concerne le sexe. Effectivement, il y a une large majorité d'hommes dans le groupe non calcifié. Pour expliquer cette différence, nous avançons un très probable biais de recrutement. En effet, nous avons seulement recruté les patients porteurs de BP aortique chirurgicale ayant eu un scanner cardiaque au cours de leur suivi permettant de mesurer le score calcique, cet examen étant demandé dans le cadre de l'étude TRANSLINK ou bien dans le bilan préopératoire de chirurgie redux ou de TAVI dans le cadre d'une SVD. Cette démarche est donc différente de l'inclusion de tous les patients du CHU de Nantes ayant une BP aortique chez qui nous réalisons pour tous un scanner thoracique. Notre recueil manque donc d'exhaustivité et notre population n'est pas représentative de l'ensemble des patients porteurs de BP aortique. Une étude serait donc souhaitable pour augmenter la puissance statistique de notre travail et ainsi s'affranchir de ce biais de recrutement.

Une autre limite possible est l'importance d'un opérateur entraîné, pour permettre la reproductibilité de la mesure. En effet les composants structurels de la BP tels que l'armature de la valve et/ou l'anneau de couture peuvent générer des artéfacts qui peuvent obscurcir ou même être confondu avec une calcification de la cusp. Une connaissance de la conception structurelle propre de toutes les BPs du marché est donc indispensable pour isoler les

calcifications « valvulaires » de façon précise et ainsi identifier le véritable dysfonctionnement de la valve. Carlidge et al (33,65) a soulevé très récemment ce problème. Il partait du constat que les scanners cardiaques en série pour mesure du score calcique constitueraient un marqueur important de SVD, mais devant les artéfacts majeurs empêchant selon eux l'analyse reproductible et précise du score calcique a décidé de se tourner vers une technique hybride 18F-Fluoride PET-CT. Le 18F sodium fluoride (18F NaF) est un traceur PET (positron emission tomography) qui a été récemment proposé et validé pour quantifier la présence de micro-calcification dans la vascularisation (72,73) et dans les pathologies valvulaires (74,75). Cette technique hybride prometteuse détecte la dégénérescence précoce des valves bioprothétiques, fournissant ainsi une puissante prédiction de la dégradation ultérieure des performances de la BP et mettant en évidence les patients présentant un risque imminent de défaillance de BP. Elle peut ainsi jouer un rôle complémentaire, par l'exploration des microcalcifications précoces, du CT scanner classique avec mesure du SC, des macrocalcifications.

---

## F - CONCLUSION

---

Dans cette étude de 342 patients porteurs d'une BP aortique chirurgicale, nous avons évalué l'apport du score calcique scanographique dans le suivi de BP, ses déterminants et son impact sur la survie. Le score calcique est un outil fiable et reproductible permettant de mesurer la calcification d'une BP aortique chirurgicale et ainsi distinguer les BPs calcifiées des BPs non calcifiées. Partant de ce principe nous avons mis en évidence une corrélation entre le score calcique, la dyslipidémie, le produit phosphocalcique haut et l'insuffisance rénale sévère à la date du score calcique. Les déterminants de la survenue de calcification lors de la chirurgie initiale sont, la surface valvulaire théorique, le gradient moyen, la FEVG et le mismatch sévère. Enfin nous avons démontré à travers cette approche scanographique que le degré de calcification d'une BP est un facteur prédictif puissant de mortalité globale, de mortalité cardiovasculaire, de la survenue d'événements cardiovasculaires et de la nécessité d'une prise en charge invasive par chirurgie redux ou TAVI valve in valve. Ces résultats prometteurs demandent cependant à être affinés par des études ultérieures.

---

## G - Bibliographie :

---

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl.* sept 2006;368(9540):1005-11.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* juill 2003;24(13):1231-43.
3. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* avr 1993;21(5):1220-5.
4. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of Tissue Heart Valve Substitutes: Progress Toward Understanding and Prevention. *Ann Thorac Surg.* mars 2005;79(3):1072-80.
5. Dunning J, Gao H, Chambers J, Moat N, Murphy G, Pagano D, et al. Aortic valve surgery: marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use--an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2011;142(4):776-782.e3.
6. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. 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.* janv 2009;137(1):82-90.
7. Zhao Z-G, Jilaihawi H, Feng Y, Chen M. Transcatheter aortic valve implantation in bicuspid anatomy. *Nat Rev Cardiol.* févr 2015;12(2):123-8.
8. Otto CM. Informed Shared Decisions for Patients with Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* mai 2019;380(18):1769-70.
9. Fedak PWM, Bhatt DL, Verma S. Aortic Valve Replacement in an Era of Rapid Innovation: Better the Devil You Know. *J Am Coll Cardiol.* mars 2018;71(13):1413-6.
10. Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: The Next Step to Elucidate the Etiology of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* avr 2008;51(14):1327-36.
11. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol.* févr 1993;71(4):322-7.
12. Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol.* mars 2017;69(12):1523-32.
13. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer.* mars 2016;2:16006.
14. Otto CM. Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. *Eur Heart J.* août 2009;30(16):1940-2.
15. 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.* sept 2017;38(36):2739-91.
16. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, McDERMOTT TF. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery.* mai 1954;35(5):673-83.
17. Starr A, Edwards ML. Mitral Replacement: Clinical Experience with a Ball-Valve Prosthesis. *Ann Surg.* oct 1961;154(4):726-40.
18. Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HB, Cohen ML, et al. Aortic valve replacement with a caged ball valve. *Am J Cardiol.* févr 1962;9:292-9.
19. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet Lond Engl.* sept 1962;2(7254):487.
20. Carpentier A. The concept of bioprosthesis. *Thoraxchir Vask Chir.* oct

1971;19(5):379-83.

21. Puskas JD, Bavaria JE, Svensson LG, Blackstone EH, Griffith B, Gammie JS, et al. The COMMENCE trial: 2-year outcomes with an aortic bioprosthesis with RESILIA tissue. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* sept 2017;52(3):432-9.
22. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic Heart Valves. *N Engl J Med.* août 1996;335(6):407-16.
23. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* févr 2009;119(7):1034-48.
24. Chaikof EL. The development of prosthetic heart valves--lessons in form and function. *N Engl J Med.* oct 2007;357(14):1368-71.
25. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 2008;135(4):732-8.
26. Shetty R, Pibarot P, Audet A, Janvier R, Dagenais F, Perron J, et al. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur J Clin Invest.* juin 2009;39(6):471-80.
27. Nollert G, Miksch J, Kreuzer E, Reichart B. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2003;126(4):965-8.
28. Ruel M, Kulik A, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, et al. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* mars 2005;27(3):425-33.
29. Sénage T, Le Tourneau T, Foucher Y, Pattier S, Cuffe C, Michel M, et al. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation.* déc 2014;130(23):2012-20.
30. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* oct 2000;36(4):1152-8.
31. Côté N, Pibarot P, Clavel M-A. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol.* mars 2017;32(2):123-9.
32. Ejiofor JI, Yammine M, Harloff MT, McGurk S, Muehlschlegel JD, Shekar PS, et al. Reoperative Surgical Aortic Valve Replacement Versus Transcatheter Valve-in-Valve Replacement for Degenerated Bioprosthetic Aortic Valves. *Ann Thorac Surg.* nov 2016;102(5):1452-8.
33. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA.* juill 2014;312(2):162-70.
34. Budoff MJ, Takasu J, Katz R, Mao S, Shavelle DM, O'Brien KD, et al. Reproducibility of CT measurements of aortic valve calcification, mitral annulus calcification, and aortic wall calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Acad Radiol.* févr 2006;13(2):166-72.
35. Cuffe C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart Br Card Soc.* mai 2011;97(9):721-6.
36. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, 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.* déc 2013;62(24):2329-38.
37. Puvimanasinghe JP, Steyerberg EW, Takkenberg JJ, Eijkemans MJ, van Herwerden LA, Bogers AJ, et al. Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation. *Circulation.* mars 2001;103(11):1535-41.
38. Wang M, Furnary AP, Li H-F, Grunkemeier GL. Bioprosthetic Aortic Valve Durability:

- A Meta-Regression of Published Studies. *Ann Thorac Surg.* sept 2017;104(3):1080-7.
39. Foroutan F, Guyatt GH, O'Brien K, Bain E, Stein M, Bhagra S, et al. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ.* sept 2016;354:i5065.
  40. Masters RG, Walley VM, Pipe AL, Keon WJ. Long-term experience with the Ionescu-Shiley pericardial valve. *Ann Thorac Surg.* août 1995;60(2 Suppl):S288-291.
  41. David TE, Feindel CM, Bos J, Ivanov J, Armstrong S. Aortic valve replacement with Toronto SPV bioprosthesis: optimal patient survival but suboptimal valve durability. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 2008;135(1):19-24.
  42. Nishida T, Tominaga R. A look at recent improvements in the durability of tissue valves. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* avr 2013;61(4):182-90.
  43. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg.* sept 2010;90(3):775-81.
  44. Garrido-Olivares L, Maganti M, Armstrong S, David T. Aortic valve replacement with Hancock II bioprosthesis with and without replacement of the ascending aorta. *Ann Thorac Surg.* août 2011;92(2):541-7.
  45. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo A-L, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May M-A, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg.* mars 2015;99(3):831-7.
  46. Forcillo J, Pellerin M, Perrault LP, Cartier R, Bouchard D, Demers P, et al. Carpentier-Edwards pericardial valve in the aortic position: 25-years experience. *Ann Thorac Surg.* août 2013;96(2):486-93.
  47. Goldman S, Cheung A, Bavaria JE, Petracek MR, Groh MA, Schaff HV. Midterm, multicenter clinical and hemodynamic results for the Trifecta aortic pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2017;153(3):561-569.e2.
  48. Kalra A, Rehman H, Ramchandani M, Barker CM, Lawrie GM, Reul RM, et al. Early Trifecta valve failure: Report of a cluster of cases from a tertiary care referral center. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2017;154(4):1235-40.
  49. Fukuhara S, Shiomi S, Yang B, Kim K, Bolling SF, Haft J, et al. Early Structural Valve Degeneration of Trifecta Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* août 2019;
  50. Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, et al. The sutureless aortic valve at 1 year: A large multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2016;151(6):1617-1626.e4.
  51. Kocher AA, Laufer G, Haverich A, Shrestha M, Walther T, Misfeld M, et al. One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 2013;145(1):110-5; discussion 115-116.
  52. 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.* mai 2019;380(18):1695-705.
  53. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* janv 2013;61(4):413-9.
  54. Barbanti M, Petronio AS, Etori F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, et al. 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv.* juill 2015;8(8):1084-91.
  55. Vogt PR, Brunner-LaRocca H, Sidler P, Zünd G, Truniger K, Lachat M, et al. Reoperative surgery for degenerated aortic bioprostheses: predictors for emergency surgery and reoperative mortality. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* févr 2000;17(2):134-9.

56. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* sept 2009;22(9):975-1014; quiz 1082-4.
57. Moss AJ, Dweck MR, Dreisbach JG, Williams MC, Mak SM, Carlidge T, et al. Complementary role of cardiac CT in the assessment of aortic valve replacement dysfunction. *Open Heart.* nov 2016;3(2):e000494.
58. Salaun E, Mahjoub H, Girerd N, Dagenais F, Voisine P, Mohammadi S, et al. Rate, Timing, Correlates, and Outcomes of Hemodynamic Valve Deterioration After Bioprosthetic Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation.* sept 2018;138(10):971-85.
59. Rahimtoola S H. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation.* juill 1978;58(1):20-4.
60. Mahjoub H, Mathieu P, Larose E, Dahou A, Sénéchal M, Dumesnil J-G, et al. Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multidetector CT. *Heart Br Card Soc.* mars 2015;101(6):472-7.
61. Flameng W, Herregods M-C, Vercalsteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation.* mai 2010;121(19):2123-9.
62. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, Duval X, Dehoux M, Benessiano J, et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients--the COFRASA study. *Eur Heart J.* juill 2013;34(25):1915-22.
63. Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, Ewering S, Anton A, Klomfass S, et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. *Am J Cardiol.* mars 2010;105(6):862-4.
64. Aksoy Y, Yagmur C, Tekin GO, Yagmur J, Topal E, Kekilli E, et al. Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis.* sept 2005;16(6):379-83.
65. Bianchi G, Solinas M, Bevilacqua S, Glauber M. Are bioprostheses associated with better outcome than mechanical valves in patients with chronic kidney disease requiring dialysis who undergo valve surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* sept 2012;15(3):473-83.
66. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 1983;86(1):115-25.
67. Alvarez JR, Sierra J, Vega M, Adrio B, Martinez-Comendador J, Gude F, et al. Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* nov 2009;9(5):842-6.
68. Perez de Arenaza D, Lees B, Flather M, Nugara F, Husebye T, Jasinski M, et al. Randomized comparison of stentless versus stented valves for aortic stenosis: effects on left ventricular mass. *Circulation.* oct 2005;112(17):2696-702.
69. Mohammadi S, Baillot R, Voisine P, Mathieu P, Dagenais F. Structural deterioration of the Freestyle aortic valve: mode of presentation and mechanisms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* août 2006;132(2):401-6.
70. Eggebrecht H, Schäfer U, Treede H, Boekstegers P, Babin-Ebell J, Ferrari M, et al. Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for degenerated bioprosthetic heart

valves. *JACC Cardiovasc Interv.* nov 2011;4(11):1218-27.

71. Cartlidge TRG, Doris MK, Sellers SL, Pawade TA, White AC, Pessotto R, et al. Detection and Prediction of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol.* mars 2019;73(10):1107-19.

72. Irkle A, Vesey AT, Lewis DY, Skepper JN, Bird JLE, Dweck MR, et al. Identifying active vascular microcalcification by (18)F-sodium fluoride positron emission tomography. *Nat Commun.* juill 2015;6:7495.

73. Kitagawa T, Yamamoto H, Nakamoto Y, Sasaki K, Toshimitsu S, Tatsugami F, et al. Predictive Value of 18F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography in Detecting High-Risk Coronary Artery Disease in Combination With Computed Tomography. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20):e010224.

74. Dweck MR, Jenkins WSA, Vesey AT, Pringle MAH, Chin CWL, Malley TS, et al. 18F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* mars 2014;7(2):371-8.

75. Nakamoto Y, Kitagawa T, Sasaki K, Tatsugami F, Awai K, Hirokawa Y, et al. Clinical implications of 18F-sodium fluoride uptake in subclinical aortic valve calcification: Its relation to coronary atherosclerosis and its predictive value. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* sept 2019;

## H - ANNEXES

### Annexe 1 : Données cliniques et chirurgicales, SVD

	SVD Sténosante (n=99)	SVD Fuyante (n=84)	p
Age, ans	77,3±10,8	79,0±8,4	0.227
Homme, n (%)	49 (49,5)	54(64,3)	0.053
Délai depuis chirurgie, ans	8,3±3,1	9,7±3,3	<0.001
Surface Corporelle, m <sup>2</sup>	1,8±0,2	1,8±0,2	0.909
NYHA III/IV, n (%)	43(43,4)	52(61,9)	0.012
➤ <b><u>Facteurs de risques CV</u></b>			
Tabac, n (%)	26(26,3)	27(32,1)	0.409
Diabète, n (%)	24(24,2)	20(20,2)	0.496
Dyslipidémie, n (%)	55(55,6)	42(50,0)	0.495
Hérédité, n (%)	11(11,1)	13(15,5)	0.398
HTA, n (%)	67(67,7)	46 (54,8)	0.082
AOMI, n (%)	15(10,1)	5(6,0)	0.149
Coronaropathie, n (%)	38(38,4)	26(31)	0.275
Insuffisance rénale, n (%)	54(54,5)	55(65,5)	0.874
➤ <b><u>Traitement</u></b>			
Statines, n (%)	51(51,5)	38(45,2)	0.348
➤ <b><u>Prothèse</u></b>			
Diamètre (mm)	21,7±1,9	22,9±2,5	<0.001
Mismatch sévère, n (%)	13(13,1)	8(9,5)	0.329
➤ <b><u>Type de Bioprothèse</u></b>			
Sorin Mitroflow®, n (%)	55(55,6)	40(47,6)	0.317
Carpentier Edwards®, n (%)	36(36,4)	22(26,2)	0.513
Autres marques, n (%)	8(8,1)	22(26,2)	<0.001

NYHA : New York Heart Association CV : cardiovasculaire, AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, HTA Hypertension Artérielle

**Annexe 2 : Données échocardiographiques et scao graphiques, SVD**

	<b>SVD Sténosante (n=99)</b>	<b>SVD Fuyante (n=84)</b>	<b>p</b>
<b>➤ <u>ETT</u></b>			
DTDVG, mm	49,3±6,7	56,7±8,7	<0.001
FEVG, %	60,8±11,0	58,6±9,6	0.149
VES indexé, mL/m <sup>2</sup>	41,3±8,8	58,3±18,8	<0.001
Volume indexé OG, mL/m <sup>2</sup>	55,0±18,3	66,8±18,1	<0.001
PAPS, mmHg	39,8±12,4	48,0±11,9	<0.001
<b>➤ <u>Bioprothèse aortique</u></b>			
Diamètre, mm	21,7±1,9	22,9±2,5	<0.001
ITV sous aortique, cm	21,6±5,2	29,4±10,3	<0.001
Diamètre CCVG, mm	20,8±2,0	21,2±2,2	0.168
V max aortique, m/s	4,2±0,6	3,6±0,9	<0.001
Gradient moyen, mmHg	45,8±15,9	31,0±16,2	<0.001
Surface aortique, cm <sup>2</sup>	0,75±0,2	1,4±0,6	<0.001
Temps d'accélération aortique, ms	117,9±32,3	111,6±33,9	0.331
Epaisseur cusps, mm	2,8±1,1	2,7±1,1	0.442
<b>➤ <u>Scanner</u></b>			
Délai suivi moyen, mois	29,7±19,5	28,6±17,3	0.606
Délai pec Invasive, mois	11,0±15,0	4,6±9,1	<0.001
Score calcique, UA	695,2±666,2	491,9±557,7	0.026
Score calcique, mm <sup>3</sup>	208,7±196,5	198,0±204,3	0.722
Score calcique, mg	93,3±92,2	75,3±75,7	0.185

*ETT : échocardiographiques trans thoracique, DTDVG: Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche, FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche, VES : Volume d'éjection systolique, PAPS : pressions artérielles pulmonaires systoliques, ITV : Integrale Temps Vitesse, CCVG : Chambre de chasse ventriculaire gauche , V max : vitesse maximale transaortique , IAO : Insuffisance Aortique ; CT-scan : computed tomography scanner*

**Annexe 3 : SVD Sténosante**

Patient de 70 ans, obstruction prothétique, gradient moyen à 65 mmHg, remaniement sévère des cusps en ETT avec des calcifications importantes. Score calcique scanographique mesuré à 1635 UA. Aspect de la valve explantée au bloc opératoire.

ETT



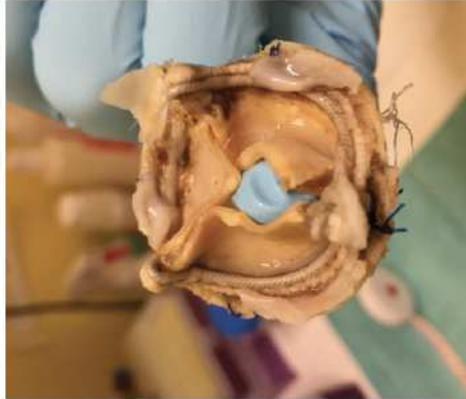
Score calcique in vivo



Valve explantée



Patient de 51 ans. Rupture de sigmoïde péricardique entre la commissure gauche et droite sur une valve Carpentier Edwards 27 mm. Score calcique scanographique mesuré à 0.



Vu, le Président du Jury,

Professeur ROUSSEL

Vu, le Directeur de Thèse,  
Professeur LETOURNEAU

Vu, le Doyen de la Faculté,  
Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :****SCORE CALCIQUE DE BIOPROTHESE AORTIQUE CHIRURGICALE :  
DETERMINANTS ET IMPACT SUR LA SURVIE****RÉSUMÉ**

**Contexte :** La dégénérescence structurelle (SVD) reste la principale limite des bioprothèses (BPs) en position aortique et représente un potentiel fléau de santé publique des années à venir. Bien que le processus de calcification contribue au rétrécissement progressif de la BP et la déchirure de cusp, le degré de calcification des bioprothèses a été peu étudié *in vivo*. L'objectif de cette étude était donc de mesurer le score calcique (SC) scanographique de bioprothèse aortique chirurgicale, ses déterminants et son impact sur la survie. Les facteurs prédictifs de morbi-mortalité et les modalités de SVD ont également été étudiés à travers le SC.

**Matériel et méthodes :** Entre janvier 2013 et décembre 2018, nous avons inclus tous les patients du CHU de Nantes porteurs d'une BP aortique chirurgicale et ayant eu un scanner cardiaque avec séquence permettant le calcul du SC valvulaire. Nous avons recueilli les paramètres clinico-biologiques, échocardiographiques et scanographiques. Etaient évalués, la mortalité toute cause et cardiovasculaire, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, les événements emboliques artériels majeurs, la fibrillation atriale de novo et le syndrome coronarien aigu de novo.

**Résultats :** 361 patients ont été inclus, 19 ont été exclus à posteriori car scanner ne permettant pas la réalisation correcte d'un SC. Parmi les 342 patients inclus, 148 (42,3%) avaient un SC  $\geq 100$  et 194 (56,7%) avait un SC  $< 100$ . On dénombrait significativement plus d'hommes dans le groupe SC  $< 100$  (75,3 vs 50% ;  $p < 0,001$ ). Les patients avec un SC élevé étaient significativement plus symptomatiques à l'inclusion (50 vs 13,4% ;  $p < 0,001$ ) et le diamètre des BPs implantées était significativement plus petit dans ce groupe calcifié ( $22,2 \pm 2,2$  vs  $23,4 \pm 2,1$  mm ;  $p < 0,001$ ). Parmi les 342 patients inclus, 99 (28,9%) étaient atteints d'une dégénérescence sténosante et 84 (24,5%) d'une dégénérescence fuyante. La dégénérescence sténosante survenait de manière plus précoce par rapport à la SVD fuyante ( $8,3 \pm 3,1$  ans vs  $9,7 \pm 3,3$  ans,  $p < 0,001$ ). La phosphorémie était significativement plus élevée dans le groupe SC  $\geq 100$  ( $1,10 \pm 0,2$  vs  $0,99 \pm 0,2$  mmol ;  $p < 0,001$ ), ainsi que le produit phosphocalcique ( $2,57 \pm 0,4$  vs  $2,31 \pm 0,5$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> ;  $p < 0,001$ ). La clairance de créatinine était significativement plus basse chez les patients SC  $\geq 100$  ( $62,0 \pm 28,4$  vs  $67,9 \pm 25,7$  ml/kg/m<sup>2</sup> ;  $p = 0,043$ ). Le score calcique exprimé en UA était significativement plus élevé dans le groupe SVD sténosante ( $695,2 \pm 666,2$  vs  $491,9 \pm 557,7$  ;  $p < 0,026$ ). Les variables associées au score calcique à la date du score calcique, étaient la dyslipidémie, la phosphorémie, le produit phosphocalcique et l'insuffisance rénale sévère. Pour les déterminants du score calcique, un gradient moyen élevé et une FEVG basse à la fin de la chirurgie initiale prédisaient la survenue de calcification, de même pour la surface valvulaire théorique basse et la présence d'un mismatch sévère. A 50 mois, l'étude de survie a permis de mettre en évidence une différence significative entre les groupes SC  $\geq 100$  et SC  $< 100$  concernant la survie toute cause ( $83,1 \pm 4,5$  vs  $69,2 \pm 4,4\%$  mois ;  $p < 0,0001$ ), la survie cardiovasculaire ( $90,4 \pm 4,1$  vs  $74,1 \pm 4,3\%$  mois ;  $p < 0,0001$ ), la survie sans événements ( $84,3 \pm 5,0$  vs  $49,0 \pm 5,8\%$  mois ;  $p < 0,0001$ ) et la survie sans prise en charge invasive ( $79,9 \pm 3,5$  vs  $17,3 \pm 4,3\%$  ;  $p < 0,0001$ ). En analyse uni et multi-variée, l'importance de la calcification d'une BP était un facteur prédictif de mortalité globale (HR=1,23 [1,11-1,35] ;  $p < 0,0001$ ), de mortalité cardiovasculaire (HR=1,37 [1,19-1,57] ;  $p < 0,0001$ ), de la survenue d'événements cardiovasculaire (HR=1,30 [1,19-1,42] ;  $p < 0,0001$ ), et de la nécessité d'avoir recours à un traitement invasif par chirurgie ou traitement endovasculaire (HR=1,44 [1,34-1,54] ;  $p < 0,0001$ ).

**Conclusion :** Dans cette étude de 342 patients porteurs d'une BP aortique chirurgicale, nous avons évalué l'apport du score calcique scanographique dans le suivi de BP, ses déterminants et son impact sur la survie. Le score calcique est un outil fiable et reproductible permettant de mesurer la calcification d'une BP aortique chirurgicale et ainsi distinguer les BP calcifiées des BP non calcifiées. Partant de ce principe nous avons mis en évidence une corrélation entre le score calcique, la dyslipidémie, le produit phosphocalcique haut et l'insuffisance rénale sévère à la date du score calcique. Les déterminants de la survenue de calcification lors de la chirurgie initiale sont, la surface valvulaire théorique, le gradient moyen, la FEVG et le mismatch sévère. Enfin nous avons démontré à travers cette approche scanographique que le degré de calcification d'une BP est un facteur prédictif puissant de mortalité globale, de mortalité cardiovasculaire, de la survenue d'événements cardiovasculaires et de la nécessité d'une prise en charge invasive par chirurgie redux ou TAVI valve in valve. Ces résultats prometteurs demandent cependant à être confirmés par une étude à plus grande échelle.

---

**MOTS-CLÉS : bioprothèse aortique, dégénérescence structurelle, score calcique, survie**