



HAL
open science

Calcifications aortiques et TAVI: automatisation de la mesure et validation pronostique sur la cohorte de Rouen

Marion Dupré

► **To cite this version:**

Marion Dupré. Calcifications aortiques et TAVI: automatisation de la mesure et validation pronostique sur la cohorte de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01455029

HAL Id: dumas-01455029

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01455029>

Submitted on 3 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

DUPRE Marion

Née le vendredi 20 janvier 1989 à Villeurbanne

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 21 octobre 2016

**Calcifications aortiques et TAVI :
automatisation de la mesure et validation
pronostique sur la cohorte de Rouen**

PRESIDENTE DU JURY : Pr Hélène ELTCHANINOFF

MEMBRES DU JURY : Pr Jean Nicolas DACHER

Pr Eric DURAND

DIRECTEUR DE THESE : Pr Pierre LANTELME

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

DUPRE Marion

Née le vendredi 20 janvier 1989 à Villeurbanne

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 21 octobre 2016

**Calcifications aortiques et TAVI :
automatisation de la mesure et validation
pronostique sur la cohorte de Rouen**

PRESIDENTE DU JURY : Pr Hélène ELTCHANINOFF

MEMBRES DU JURY : Pr Jean Nicolas DACHER

Pr Eric DURAND

DIRECTEUR DE THESE : Pr Pierre LANTELME

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
<i>(surnombre jusque 01/11/15)</i>		
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
<i>(surnombre)</i>		
Mr Guy BONMARCHAND <i>(surnombre)</i>	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile

Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale – Médecine d’urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
-----------------------------	-----	---------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX – NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie

Mme Maïté **NIEPCERON**

Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Roland **CAPRON**

Biophysique

Mr Jean **CHASTANG**

Mathématiques

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mr Jean-Jacques **BONNET**

Pharmacodynamie

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**

Physiologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mme Elisabeth **SEGUIN**

Pharmacognosie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

**A Madame le Professeur Hélène Eltchaninoff,
Présidente du jury,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Votre dévouement au service de la médecine, votre souci du détail dans la gestion des dossiers, votre empathie envers les malades, sont pour nous des exemples à suivre. Je vous remercie de m'avoir soutenue dans mon projet professionnel et de m'avoir permis de faire cet inter-chu à Lyon.

**A Monsieur le Professeur Pierre Lantelme,
Directeur de thèse,**

Votre compétence et votre sens du relationnel m'ont impressionnée alors que je n'étais que jeune externe. Vous m'avez ensuite accueillie dans votre service lors de mon inter-chu pour me permettre de me former à la coronarographie. Vous avez enfin accepté d'être mon directeur de thèse et vous avez travaillé sans relâche, avec moi, sur ce travail.

Je vous remercie pour tout cela, mais aussi pour avoir accepté de faire le déplacement jusqu'à Rouen aujourd'hui.

A Monsieur le Professeur Jean Nicolas Dachet,

Vous m'avez conseillée successivement pour ma présentation sur l'IRM cardiaque au SIRC, puis pour mon mémoire, puis pour ma thèse. A chaque fois, vous m'avez aidée et soutenue avec gentillesse, disponibilité et bonne humeur. Maintenant, vous me faites l'honneur d'être présent dans ce jury... pour tout cela, merci!

A Monsieur le Professeur Eric Durand,

Vous me faites l'honneur d'être présent dans ce jury. Vous avez aussi été mon directeur de mémoire. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné et pour nous avoir encadrés et soutenus avec Maxime, dans notre travail sur la base TAVI.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets que me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	1
INTRODUCTION	3
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE – LES CALCIFICATIONS AORTIQUES REFLET DE LA RIGIDITE AORTIQUE	5
1. Rigidité aortique	5
1.1. Définition	5
1.2. Conséquences cliniques.....	7
2. Calcifications aortiques	8
2.1. Physiopathologie	8
2.2. Relation entre rigidité et calcifications aortiques.....	8
3. Interactions entre rigidité aortique et rétrécissement aortique.....	9
3.1. Le phénomène de recouvrement de pression	9
3.2. L'impédance valvulo-artérielle.....	11
OBJECTIFS DE L'ETUDE	14
PATIENTS ET METHODE.....	15
1. Population	15
2. Suivi et critères de jugements.....	15
3. Angioscanner cardiaque et de l'aorte.....	16
4. Anonymisation des scanners et transformation en format MHD	17
5. Calcul du volume des calcifications de l'aorte	17
6. Analyses statistiques.....	18
RESULTATS	20
1. Logiciel Creatis (cohorte lyonnaise).....	20
1.1. Caractéristiques de base de la cohorte lyonnaise (36).....	20
1.2. Corrélation entre le logiciel Creatis et le logiciel Philips	20
1.3. Reproductibilité intra et inter-observateur du logiciel Creatis	21
2. Impact des calcifications aortiques sur la mortalité et l'insuffisance cardiaque (cohorte rouennaise).....	21
2.1. Caractéristiques de base de la cohorte rouennaise	21
2.2. Répartition des volumes de calcifications de l'aorte dans la population	22
2.3. Calcifications de l'aorte et mortalité.....	22
2.4. Calcifications de l'aorte et insuffisance cardiaque clinique.....	23
2.5. Calcifications de l'aorte et insuffisance cardiaque biologique.....	23
DISCUSSION	25
1. Utilisation d'un logiciel automatisé	25
2. Relation entre le volume de calcifications de l'aorte et la mortalité post TAVI.....	26
3. Relation entre le volume de calcifications de l'aorte et l'insuffisance cardiaque post TAVI.....	27
4. Implications pratiques pour les patients éligibles à un TAVI.....	29
5. Limites de l'étude.....	30
CONCLUSIONS.....	31
TABLEAUX ET FIGURES.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	55
RESUME	64

LISTE DES ABBREVIATIONS

AVC : accident vasculaire cérébral
BNP : brain natriuretic peptide
BB Editor : éditeur graphique de BBTK
BBS : langage script de BBTK
BBTK : black box tool kit
CAA : volume de calcifications de l'aorte thoracique ascendante
CAD : volume de calcifications de l'aorte thoracique descendante
CAT : volume de calcifications de l'aorte thoracique totale
CHU : centre hospitalo-universitaire
CPP : commission de protection des personnes
Dicom : Digital imaging and communications in medicine
ECG : électrocardiogramme
ETT : échocardiographie trans-thoracique
Euroscore : european system for cardiac operative risk evaluation
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
GDCM : grassroots Dicom
GM : gradient moyen transvalvulaire aortique
HTA : hypertension artérielle
HR : hazard ratio
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC : indice de masse corporelle
IPE : indice de perte d'énergie
ITK : insight segmentation and registration toolkit
MHD : MetaImage
NTproBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA : New York Heart Association
PAS : pression artérielle systolique
PP : pression pulsée
RA : rétrécissement aortique
SAA : surface de section de l'aorte ascendante

SVE : surface valvulaire effective
TAVI : transcatheter aortic valve implantation
UH : unité Hounsfield
VEi : volume d'éjection systolique indexé
VOP : vitesse de l'onde de pouls
VTK : visualization tool kit
WX : wx widgets
Z_{VA} : impédance valvulo-artérielle

INTRODUCTION

Les valvulopathies cardiaques sont fréquentes dans nos pays occidentaux. Leur prévalence tous types confondus atteint 2,5% de la population générale et 13,2% de la population générale de plus de 75 ans (1). Le rétrécissement aortique (RA) est devenu une des valvulopathies les plus fréquentes de ces pays, avec l'insuffisance mitrale (2–4). Sa prévalence croît avec l'âge de la population. Lorsque le rétrécissement est jugé serré, par les mesures échographiques ou hémodynamiques per cathétérisme cardiaque, chez un patient symptomatique, il existe une indication formelle de traitement curatif au vu de son pronostic défavorable à court terme(5,6). Jusqu'au début des années 2000, le seul traitement disponible était le remplacement valvulaire aortique chirurgical. Malheureusement, de nombreux patients non opérables ou jugés à trop haut risque chirurgical ne pouvaient pas bénéficier de ce traitement et décédaient à court terme, souvent après de multiples hospitalisations (2,7). En 2002, le Pr Cribier (Rouen, France) et son équipe ont révolutionné la prise en charge de cette pathologie en inventant le Transcatheter Aortic Valvular Implantation ou TAVI (8). Depuis cette première mondiale, la technique s'est rapidement développée et les indications se sont élargies. Aujourd'hui, le TAVI est réalisé chez tous les patients porteurs d'un RA serré symptomatique, inopérables ou jugés à hauts risques chirurgicaux. En effet, dans ces cas-là, le TAVI a montré sa supériorité par rapport au traitement médical et sa non-infériorité par rapport au traitement chirurgical, en ce qui concerne la mortalité et la qualité de vie (9–14). Il faut même s'attendre prochainement à un élargissement des indications, en Europe, pour les patients à risque chirurgical intermédiaire voire faible au vu des résultats prometteurs d'une étude récente (15,16). En Amérique du nord, le TAVI peut déjà être proposé aux patients à risque intermédiaire.

Cependant, malgré ces bons résultats, un certain nombre des patients traités par TAVI n'en tirent qu'un bénéfice mitigé avec de nombreuses réhospitalisations ou une non-amélioration de la qualité de vie. Environ 9% d'entre eux sont décédés à un mois de la procédure et 25 à 30% d'entre eux le sont à un an (17–19). A un an toujours, environ 17% des patients traités par TAVI sont réhospitalisés pour insuffisance cardiaque (20). Les scores pronostiques utilisés pour évaluer le risque de mortalité per et post procédural d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical sont bien connus et utilisés en routine. On peut donner comme exemple le Logistic Euroscore. Ils permettent de choisir, pour chaque patient,

la meilleure solution entre un recours à la chirurgie conventionnelle ou une prise en charge interventionnelle par TAVI. Cependant, ils ne sont pas adaptés à l'évaluation de la mortalité post TAVI (21,22). De nouveaux scores plus adaptés ont été proposés ces derniers mois tels que le score PARTNER ou le score FRANCE 2 mais ils ne sont pas utilisés en routine (23). L'évaluation du bénéfice attendu chez cette population âgée et fragile est complexe. Elle est pourtant indispensable pour éviter les procédures futiles (24–26).

La rigidité aortique, reflet du remodelage aortique, est déjà connue pour être un puissant prédicteur de morbi-mortalité cardiovasculaire (27–31). Il s'agit d'un facteur pronostique post TAVI ayant déjà été étudié dans le cadre de l'indice d'impédance valvulo-artérielle (Z_{VA}) (32). Habituellement mesurée par la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOP), elle peut être aussi estimée par la charge calcique aortique (33). Des résultats préliminaires d'une étude lyonnaise, menée sur 164 patients, suggèrent que la charge de calcifications aortiques, reflet de la rigidité aortique, est un puissant prédicteur de mortalité et d'insuffisance cardiaque post TAVI (34–36).

L'objectif de notre étude est double. Dans un premier temps, il est de proposer un logiciel d'automatisation du calcul des volumes de calcifications de l'aorte. Ce logiciel permettrait de standardiser la méthode et d'améliorer la reproductibilité des mesures. Dans un second temps, il s'agit de valider la valeur pronostique des calcifications aortiques, en terme de mortalité et d'insuffisance cardiaque post TAVI, sur une cohorte indépendante.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE – LES CALCIFICATIONS AORTIQUES REFLET DE LA RIGIDITE AORTIQUE

1. Rigidité aortique

1.1. Définition

Le système vasculaire est complexe et les connaissances à son sujet ont beaucoup évolué au travers les âges (37). Parmi les paramètres étudiés, la rigidité artérielle tient une place prépondérante. Elle correspond à l'inverse de la compliance artérielle (38), dont la formule est :

$$C = \Delta D / \Delta P$$

avec Δ = variation, C = compliance, D = diamètre de l'artère, P = pression

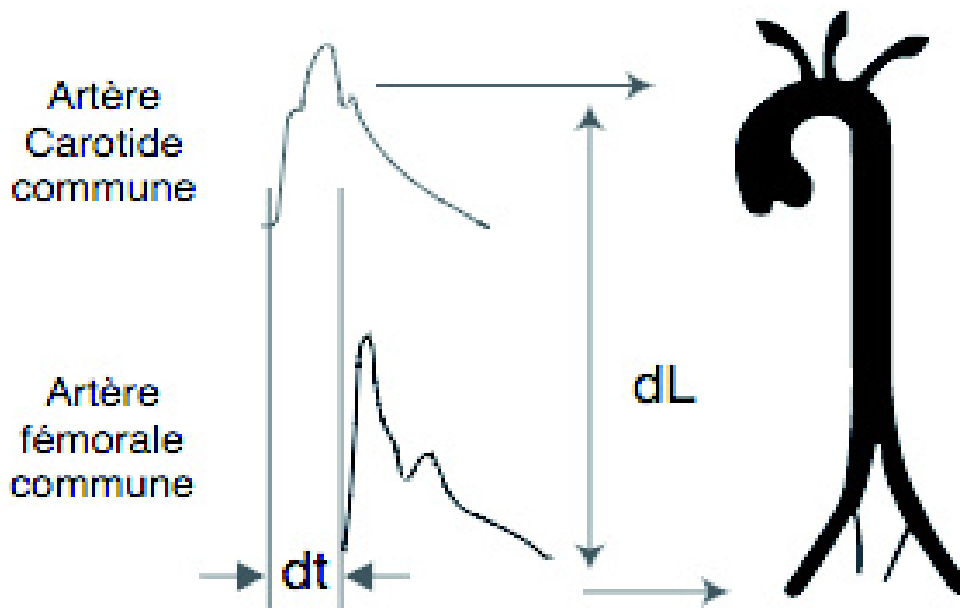
La rigidité artérielle équivaut à une diminution de la capacité des parois artérielles à amortir la pulsativité du flux sanguin et à le transformer en flux continu aux abords des artérioles et des capillaires, processus nécessaire à la protection des organes cibles. Il existe physiologiquement un gradient de rigidité artérielle qui augmente depuis l'arche aortique jusqu'aux petites artères. Le gold standard pour analyser la rigidité aortique reste la mesure en routine de la VOP (figure A) (38–40). Plus elle est élevée, plus le remodelage aortique est important. Celle-ci augmente naturellement avec l'âge (41,42).

Il existe de manière physiologique un phénomène d'amplification artérielle. Chez les sujets jeunes, la pression artérielle systolique (PAS) périphérique est plus importante que la PAS centrale du fait de la réflexion de l'onde de pouls (figure B)(43). L'onde réfléchie vient se superposer précocement à l'onde incidente en périphérie, alors qu'au niveau aortique cette superposition peut être plus ou moins retardée. L'augmentation de la rigidité aortique, en augmentant la VOP, induit un retour plus rapide de l'onde réfléchie (figure C). La PAS centrale en est augmentée alors que la pression artérielle diastolique reste identique, ce qui induit une augmentation de la pression pulsée (PP). La post charge est plus élevée conduisant

à une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde, en sus d'une hypertrophie ventriculaire gauche et d'une baisse de la perfusion coronaire (39,42,44).

Figure A. Mesure de la vitesse de l'onde de pouls.

VOP (m/sec) = $0,8 * dL/dT$ (dL = distance carotido-fémorale, mètre, dT = délais entre les deux signaux, seconde)



Mesure de la rigidité artérielle. Fiche technique de la Société Française d'Hypertension Artérielle, Laurent.S, Boutouyrie.P, déc2013

Figure B. Phénomène d'amplification artérielle. (PAS=pression artérielle systolique, PAM = pression artérielle moyenne, PAD= pression diastolique) (43)

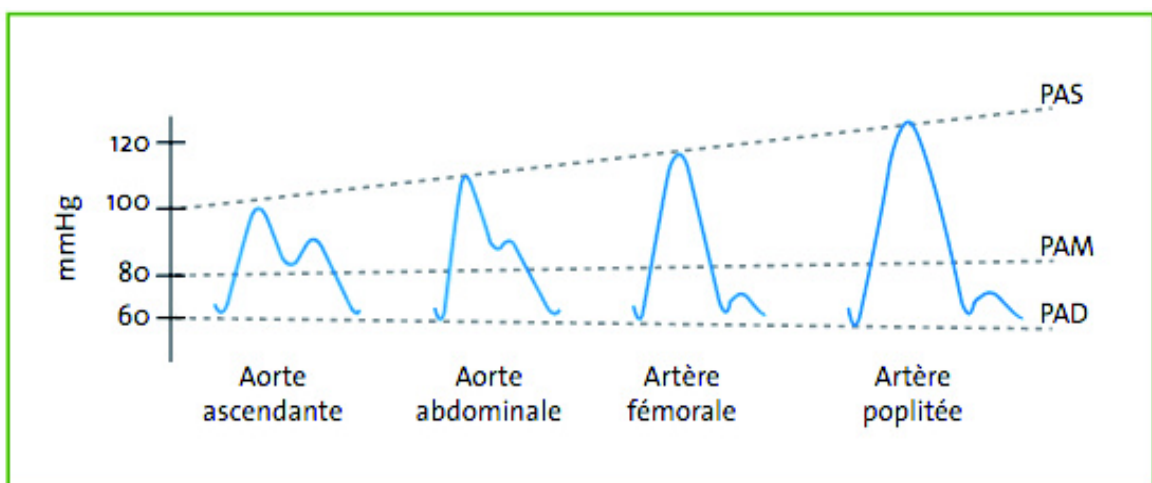
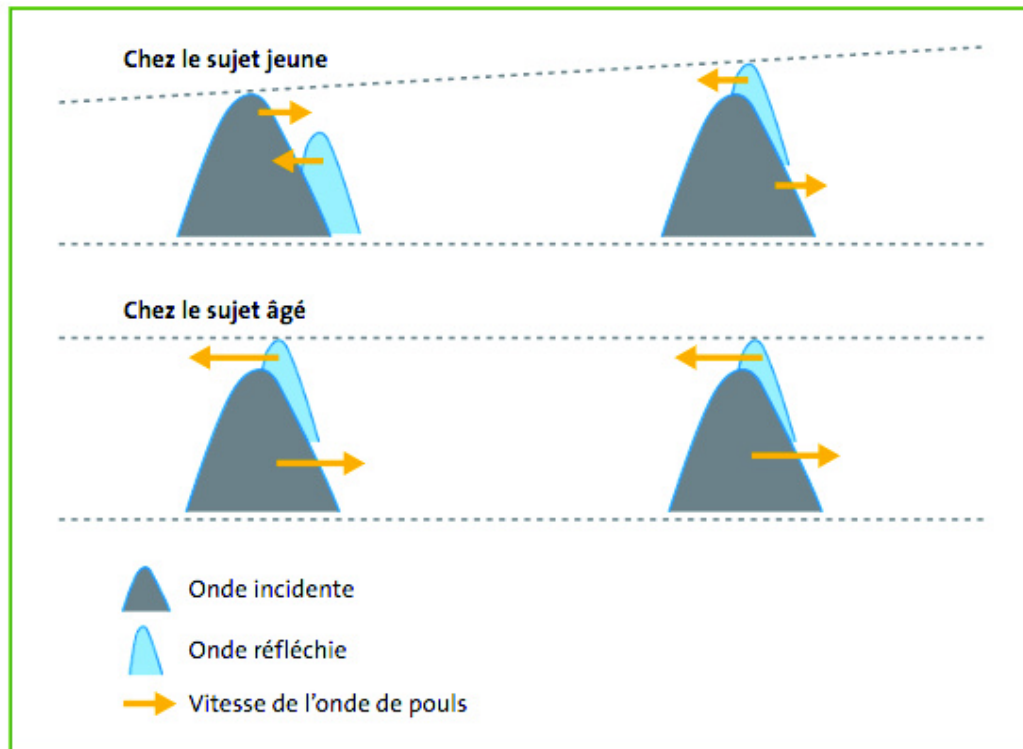


Figure C. Modification de l'onde de pression artérielle et du phénomène d'amplification en fonction de l'âge. A gauche, l'onde de pression artérielle centrale, c'est à dire aortique, à droite, l'onde de pression artérielle périphérique. (43)



1.2. Conséquences cliniques

De nombreux travaux ont étudié les répercussions cliniques d'une augmentation de la rigidité aortique. Celle-ci, exprimée par la VOP, est un puissant facteur de risque indépendant de mortalité toute cause et de mortalité cardiovasculaire, après analyses ajustées sur les autres facteurs de risque du score de Framingham, chez une population de patients hypertendus (45). Des résultats similaires, sur une population de patients hypertendus toujours, ont été retrouvés pour la survenue d'un premier évènement cardiovasculaire et d'un premier évènement coronarien (46). Dans la population générale, une augmentation de la VOP est associée de manière significative à une augmentation des maladies cardiovasculaires, des coronaropathies et des AVC (27–31,38). Récemment, des études lyonnaises ont montré que la charge calcique de l'aorte ascendante et celle de l'aorte totale étaient un facteur prédictif puissant indépendant de mortalité toute cause et de mortalité cardiovasculaire post TAVI (34–36).

2. Calcifications aortiques

2.1. Physiopathologie

Longtemps considérées comme un phénomène de dégénérescence passif de cristallisation du phosphate et du calcium, il est admis aujourd'hui que les calcifications artérielles résultent d'un processus actif mettant en jeu de nombreux mécanismes biologiques. On distingue 3 classes de calcifications (47–49). Les calcifications de l'intima, à médiation inflammatoire, sont reliées à l'athérome. Les calcifications de la média, à médiation métabolique, sont préférentiellement retrouvées chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (50). Enfin, la troisième classe est représentée par les calcifications secondaires à des maladies génétiques. Leur processus de formation est complexe, partiellement élucidé, et met en jeu de nombreux médiateurs biologiques. Elles partagent néanmoins toutes des mécanismes parallèles. Les calcifications s'accumulent préférentiellement dans les régions riches en fibres d'élastine (51). Il s'agit de la couche profonde musculo-élastique pour l'intima (52) et de la couche moyenne pour la média (53). C'est à ce niveau que se produit l'élastocalcinose. Ces différentes classes de calcifications partagent également des mécanismes parallèles à l'ossification du squelette osseux. En effet, les cellules musculaires lisses vasculaires subissent une différenciation en ostéoblastes conduisant à une ostéogénèse ectopique au sein de la paroi artérielle (54).

Au niveau aortique, la partie thoracique contient préférentiellement des calcifications au sein de la média, alors qu'il s'agit préférentiellement de calcifications intimaux au niveau abdominale (55). Ces 3 différentes classes de calcifications peuvent bien sûr coexister chez un même patient, mais aussi sur une même artère et sur un même site artériel. Les techniques d'imagerie actuelles ne permettent pas de différencier la localisation des calcifications au sein de la paroi artérielle. C'est du fait de cette limite, qu'elles sont toutes regroupées sous le nom de calcifications aortiques, notamment dans notre étude.

2.2. Relation entre rigidité et calcifications aortiques

Les mécanismes de rigidification de la paroi artérielle sont complexes et incomplètement élucidés. Ils sont médiés par des contraintes mécaniques pariétales, des

signaux cellulaires, des déterminants génétiques, des processus neuroendocriniens et hormonaux multiples (44). Un des mécanismes prépondérants est le déséquilibre s'installant entre fibres d'élastine et de collagène (44,56,57). Alors que la production de collagène est augmentée au sein de la média, les fibres d'élastines sont dégradées, altérées ou fragilisées. L'accumulation de calcium au niveau des fibres d'élastine de la média, appelée élastocalcinose, participe à cette dégradation (58).

Deux expérimentations animales, sur des rats normotendus, ont montré qu'induire pharmacologiquement chez eux une élastocalcinose conduisait, à une destruction des fibres élastiques, à une augmentation de la rigidité artérielle, à une hypertension artérielle systolique (HTA) isolée, et à terme pour la première étude seulement, à une hypertrophie ventriculaire gauche (59,60). Une autre étude australienne, chez des rats génétiquement modifiés pour être porteurs d'une polykystose rénale, a montré après étude de l'aorte, une rigidité artérielle plus importante, associée à des taux de calcium au sein de la média 6,5 fois supérieur au groupe témoin, au dépens des fibres d'élastine (61). Chez l'homme, la relation entre calcifications aortiques, mesurées le plus souvent par scanner, et rigidité artérielle a d'abord été démontrée chez les patients insuffisants rénaux chroniques (62–65). Puis, les calcifications aortiques sont apparues comme significativement et indépendamment liées à l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls dans la population générale, hypertendue ou non, et ce quelques soient les ethnies (33,66,67). La rigidité aortique peut donc être estimée par le volume de calcification aortique. A la différence de l'artériosclérose, la VOP n'est pas associée de manière significative aux volumes de plaques d'athérome, quand celles-ci ne sont pas calcifiées (31,68,69).

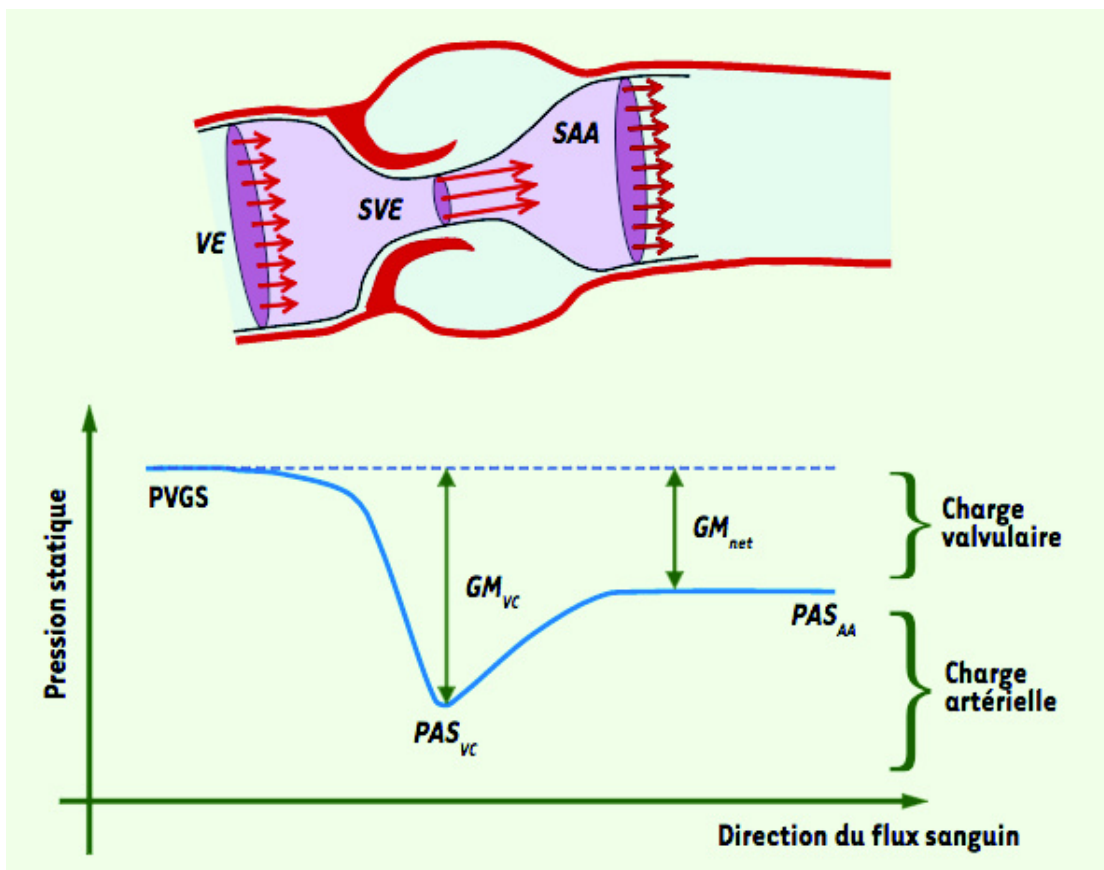
3. Interactions entre rigidité aortique et rétrécissement aortique

3.1. Le phénomène de recouvrement de pression

La sévérité d'un RA, selon les recommandations européennes et américaines, repose sur les valeurs de la surface valvulaire effective (SVE) et le gradient moyen transvalvulaire aortique (GM), mesurés en échocardiographie trans-thoracique (ETT) ou en cathétérisme cardiaque (5,6). Le RA est jugé serré si la $SVE \leq 1 \text{ cm}^2$ (ou $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) et si le $GM \geq 40 \text{ mmHg}$. Il existe cependant souvent une discordance entre les mesures réalisées par ETT et celles

réalisées per cathétérisme. Une des explications est le phénomène de recouvrement de pression (figure D). En effet, pour une même SVE, c'est à dire pour un même degré de sévérité du RA selon les recommandations, la perte d'énergie induite par la sténose varie en fonction de la surface de section de l'aorte ascendante (SAA) (70).

Figure D. Représentation schématique du flux sanguin et de la pression sanguine au travers de la chambre de chasse du ventricule gauche, du RA et de la racine de l'aorte. (71)



GM_{VC} = gradient transvalvulaire moyen au niveau de la vena contracta, GM_{net} = gradient transvalvulaire moyen net, PAS_{AA} = pression aortique systolique au niveau de l'aorte ascendante, PAS_{VC} = pression aortique systolique au niveau de la vena contracta, $PVGS$ = pression ventriculaire gauche systolique, SAA = surface de section de l'aorte ascendante, SVE = surface valvulaire effective, VE = volume d'éjection systolique

Les turbulences engendrées dans le jet transvalvulaire provoquent une perte d'énergie potentielle de la pression sanguine. Si la racine aortique en aval est de petite taille les turbulences cèdent rapidement et une partie de l'énergie perdue en amont est récupérée en

aval. Au contraire si la racine aortique est grande, le jet se disperse, les turbulences s'accroissent et la récupération d'énergie est presque nulle. Le GM et la SVE mesurés par cathétérisme prennent en compte ce recouvrement de pression car le capteur de pression est au sein de la racine aortique quelques centimètres en aval de la sténose. Le GM et la SVE estimés par ETT sont fondés sur l'enregistrement de la vitesse du jet à hauteur de la vena contracta, avant que se produise le recouvrement de pression. Ainsi, la sévérité d'un RA, ou la perte d'énergie ventriculaire liée à la valvulopathie, peut être surestimée en ETT, lorsque le patient est porteur d'une racine aortique de petit diamètre. De ces constatations, un indice de perte d'énergie (IPE) a été créé :

$$\text{IPE} = \text{SAA}/(\text{SAA}-\text{SVE})$$

avec IPE = indice de perte d'énergie, SAA = surface de section de l'aorte ascendante, SVE = surface valvulaire effective

SVE multipliée par cet IPE nous donne la surface valvulaire aortique ajustée sur le recouvrement de pression en cm^2 .

Cet indice de perte d'énergie est un meilleur facteur prédictif d'événements (décès ou remplacement valvulaire aortique) que la SVE et le GM au sein de la population porteuse d'un RA (70).

3.2. L'impédance valvulo-artérielle

L'étiologie la plus fréquente de RA dans nos pays développés est la maladie de Mönckeberg (5). Sa prévalence croît avec le vieillissement de la population. Comme le phénomène de rigidification aortique, elle a longtemps été considérée comme résultante de phénomènes passifs de dégénérescence. On sait maintenant qu'elle résulte de mécanismes actifs dont certains sont similaires à ceux de la perte de compliance artérielle (3,71). Ces deux pathologies sont donc fréquemment associées dans notre population. Environ 40% des patients porteurs d'un RA moyennement serré ou serré, souffrent de manière concomitante d'hypertension artérielle systolique dû à une augmentation de la rigidité aortique (32). Chez ces patients, une double post charge s'exerce sur le ventricule gauche, l'une valvulaire et l'autre artérielle. Souvent l'exploration ETT de cette population retrouve une $\text{SVE} \leq 1 \text{cm}^2$ mais un $\text{GM} < 40 \text{mmHg}$, malgré une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) préservée. Cela s'explique par un volume d'éjection systolique indexé (VEi) abaissé. On appelle cette

classe de RA, les RA bas gradients paradoxaux (72). Leur profil tensionnel peut être trompeur, car la PAS, elle-même, peut être paradoxalement normale du fait du VEi diminué (73). Pour mieux évaluer la post charge globale infligée au ventricule gauche, un nouvel indice a été proposé par le Pr Pibarot (Québec, Canada) et son équipe (32). Il s'agit de l'impédance valvulo-artérielle (Z_{VA}) dont la formule est :

$$Z_{VA} \text{ (mmHg/ml/m}^2\text{)} = (\text{PAS}_{AA} + \text{GM}_{VC})/\text{VEi}$$

avec Z_{VA} = impédance valvulo-artérielle, PAS_{AA} = Pression aortique systolique au niveau de l'aorte ascendante, GM_{VC} = gradient transvalvulaire moyen au niveau de la vena contracta, VEi = volume d'éjection systolique indexé

Z_{VA} représente donc la charge de pression, indexée sur la surface corporelle, imposée au ventricule gauche, par la valve aortique et par l'aorte, pour chaque millilitre de sang pompé au cours de la systole. Pour une mesure plus juste, prenant en compte le recouvrement de pression, le GM_{VC} doit être remplacé par le Gm_{net} (Figure D).

L'impédance valvulo-artérielle a été reconnue comme facteur prédictif puissant de survenue d'une dysfonction diastolique et/ou systolique du ventricule gauche mais aussi comme facteur de risque de mortalité toute cause, chez les patients porteurs d'un RA au minimum moyennement serré, qu'ils aient été traités par remplacement valvulaire ou non (32,74). Ainsi l'évolution défavorable de ces patients est d'avantage corrélée au Z_{VA} , reflet de la post charge globale du ventricule gauche, qu'aux indices classiques de sévérité de la valvulopathie.

Cependant, cet indice possède comme principale limite de ne pas différencier la part respective de chaque composant, valvulaire ou artériel, dans la valeur de la post charge globale (75). Ainsi, un patient porteur d'un RA moyennement serré mais dont l'aorte est très rigidifiée aura la même valeur de Z_{VA} qu'un patient porteur d'un RA serré mais dont la compliance aortique est conservée. Pour le premier, le traitement résidera dans l'intensification de ses traitements antihypertenseurs, pour le second, la solution thérapeutique sera le remplacement valvulaire aortique.

L'impédance valvulo-artérielle nous montre surtout l'importance que peut prendre la post charge vasculaire dans l'apparition des symptômes et dans le pronostic des patients porteurs d'un RA et d'une rigidité aortique accrue. Il est donc nécessaire au minimum, de mesurer la pression artérielle au brassard, avant l'évaluation échocardiographique d'un RA. Si celle-ci est élevée, les mesures ETT doivent être de nouveau réalisées après normalisation tensionnelle par optimisation des traitements antihypertenseurs. Du fait d'une PAS

paradoxalement normale chez certains de ces patients, il est au mieux intéressant de connaître le statut de leur compliance artérielle. Les mesures classiques de rigidité aortique, dont la PP et la VOP, peuvent être rendues difficiles par les modifications hémodynamiques induites par le RA (34,76). Le volume de calcifications aortiques est ainsi une estimation pression-indépendante intéressante de la rigidité aortique.

L'évaluation de la sévérité du RA et la prise en charge qui en découle doit donc résulter d'une approche globale comprenant la valve aortique, l'arbre artériel et le ventricule gauche. Ces trois entités sont en effet étroitement liées tant au niveau physiopathologique qu'au niveau hémodynamique.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Compte-tenu de ces données sur l'interaction valvulo-aortique, l'objectif de notre étude est double. Dans un premier temps, il est de proposer un logiciel d'automatisation du calcul des volumes de calcifications de l'aorte. Ce logiciel permettrait de standardiser la méthode et d'améliorer la reproductibilité des mesures. Dans un second temps, il s'agit de valider la valeur pronostique des calcifications aortiques, en terme de mortalité et d'insuffisance cardiaque post TAVI, sur une cohorte indépendante.

PATIENTS ET METHODE

1. Population

La population étudiée est constituée de l'ensemble des patients implantés d'une valve aortique percutanée entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014 au CHU de Rouen (Rouen, France). Pour être inclus dans l'étude, ils devaient participer au registre France TAVI. Le choix d'une procédure percutanée était déterminé après étude des critères cliniques, ETT, scannographiques et angiographiques de chaque patient par une « Heart Team », conformément aux recommandations internationales (5). Les valves implantées au cours de cette période furent des valves Cribier-Edwards (Edwards Lifesciences), Sapien XT (Edwards Lifesciences), Sapien 3 (Edwards Lifesciences) et Corevalve (Medtronic). Toutes les procédures TAVI ont été réalisées en salle de cathétérisme cardiaque pour les TAVI trans-fémorales et au bloc opératoire de chirurgie cardiaque pour les TAVI trans-apicales, selon les protocoles locaux comme préalablement décrits (77). Tous les patients ont signé un consentement éclairé avant la procédure et afin d'autoriser l'utilisation de leurs données anonymisées. L'étude a reçu l'accord du CPP₄ sud est (comité de protection des personnes).

Les critères d'exclusion étaient l'absence d'accord de la part des patients pour l'utilisation de leurs données anonymisées et/ou pour le registre France TAVI, ainsi que les patients dont l'angioscanner du bilan pré TAVI n'était pas récupérable et/ou exploitable.

2. Suivi et critères de jugements

Pour l'ensemble des patients, les caractéristiques suivantes ont été recueillies avant la procédure : leur âge, leur sexe, leur indice de masse corporelle (IMC), leurs principaux antécédents médicochirurgicaux, leurs symptômes à l'entrée dans le service, leurs données ETT et leurs données biologiques dont la créatininémie et le NTproBNP. En post procédure, une ETT a été systématiquement réalisée avant la sortie, ainsi qu'un bilan biologique complet comprenant créatininémie et NTproBNP. Après retour à domicile, les patients étaient systématiquement convoqués au CHU de Rouen pour une ETT de contrôle à 1 mois puis chaque année. Les cardiologues traitants et les médecins traitants avaient pour consigne

d'adresser au CHU tous comptes rendus d'hospitalisation, de biologie, d'ETT ou tout décès intercurrents de leurs patients respectifs. Pour les patients dont certaines informations manquaient dans le suivi, et n'étaient pas récupérables dans les dossiers papiers et/ou informatiques du CHU, les cardiologues traitants étaient systématiquement recontactés par courrier.

Les critères de jugement étaient les suivants :

Critère principal : mortalité cardiovasculaire (mort subite ou décès inexpliqué, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, AVC)

Critères secondaires :

- Mortalité toute cause
- Réhospitalisations pour insuffisance cardiaque à un an
- Déterminants des taux de NTproBNP, pré TAVI, le lendemain de la procédure et à un an

3. Angioscanner cardiaque et de l'aorte

Chaque patient éligible pour une procédure TAVI bénéficie systématiquement d'un angioscanner cardiaque et de l'aorte dans le cadre du bilan pré TAVI. L'ensemble des scanners récupérables sur le système informatique du CHU ou dans les dossiers des patients ont été analysés. Certains ont été écartés car inexploitable du fait de l'absence de séquence adéquate ou du fait de l'absence de séquence comprenant l'aorte thoracique depuis l'anneau aortique jusqu'à la vertèbre T11. La majorité des scanners ont été réalisés au CHU de Rouen sur un scanner General Electric (GE) Healthcare 64-slice Discovery 750 High Definition selon les recommandations de la Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) (78). La tension était choisie en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients : 100kVp pour les patients dont l'IMC ≤ 25 kg/m² et 120kVp pour les patients dont l'IMC ≥ 25 kg/m². 60mL de produit de contraste étaient injectés à un débit de 4mL/sec avec un bolus concomitant de 20ml de NaCl 0,9%. Les images étaient acquises en inspiration forcée, de l'arche aortique jusqu'à la fin de l'aorte thoracique, suivant la direction craniocaudale et étaient synchronisées à l'électrocardiogramme (ECG). Elles étaient ensuite reconstruites en diastole, c'est-à-dire à la phase correspondant à 75% de l'espace RR, avec une épaisseur de 0,6mm.

4. Anonymisation des scanners et transformation en format MHD

L'anonymisation des données a été assurée par un logiciel développé spécifiquement pour l'étude par le Pr Boussel (Lyon, France). Celui-ci permettait de visualiser les images au format DICOM (Digital Imaging and communications in medicine), de sélectionner une série donnée (aorte thoracique synchronisée à l'ECG en phase 75%) et de convertir ce volume en fichier au format MHD (Meta Image). Ce format comporte une en-tête (header) ne contenant que les informations relatives au volume image (taille du voxel et dimensions en x, y et z) et le volume image lui-même, sans aucune information relative au patient ou à l'examen. Les données ainsi converties étaient donc totalement anonymes. Un lien entre le volume MHD créé et l'identité du patient était maintenue grâce à un tableau de correspondance, stocké à part dans un fichier Excel, qui liait le nom du fichier MHD aux informations du patient.

5. Calcul du volume des calcifications de l'aorte

Le calcul du volume des calcifications aortiques a nécessité la création d'un logiciel dédié, par le laboratoire Creatis (Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé, CNRS UMR 5220, INSERM U1206, Université Lyon 1, INSA Lyon, Université Jean Monnet Saint-Etienne).

Les CreaTools sont une suite d'outils pour le développement de logiciels de traitement et de visualisation d'images médicales. Ils sont développés par Creatis, unité de recherche avec une large expérience dans le domaine du traitement d'images médicales. Les CreaTools sont Open-Source et multiplateformes. Les éléments de base comme les widgets et les algorithmes sont réunis sous forme de boîtes noires et constituent le cœur de CreaTools : le module BBTk (Black Box Tool Kit). Les boîtes sont interconnectées afin de manier des modules hétérogènes en C++. Les réseaux de boîtes (sous forme de pipeline) sont développés à l'aide d'un langage de script (BBS) ou d'une interface graphique (BBEditor). Les boîtes fournissent des fonctionnalités provenant de bibliothèques externes comme VTK, ITK, WX, GDCM pour la lecture, l'écriture, la visualisation et le traitement d'images. Cette technologie permet de construire des applications adaptées à chaque projet.

L'outil informatique créé pour ce projet a permis de repérer les calcifications autour de l'aorte et de quantifier leur volume. Le système est constitué de trois modules. Le premier est un module de segmentation de calcifications semi-automatique. Le deuxième est un module

interactif de validation, nécessitant l'intervention du médecin. Le troisième est un module de base de données pour exploiter les résultats.

Le module semi-automatique va segmenter l'aorte et détecter les calcifications. Pour la première étape, l'utilisateur marque quelques points à l'intérieur de l'aorte. Le système complète l'axe de l'aorte en utilisant une courbe vectorielle de troisième degré (spline). Puis, il propose un tube autour de l'axe dont le diamètre peut être ajusté par l'utilisateur pour avoir une première délimitation de l'aorte (FIGURE 1). L'étape suivante est automatique, basée sur le niveau de gris du lumen, le niveau de gris des calcifications et un algorithme de connectivité adapté. Le lumen est segmenté avec l'information du tube obtenu et un seuil de niveau de gris choisi. Le début de chaque calcification est détecté au bord du lumen grâce à une morphologie mathématique et grâce à un seuil de niveau de gris choisi pour les calcifications, par défaut 550 Unités Hounsfield (UH). Ce seuil de niveau de gris peut être contrôlé visuellement par l'utilisateur et modifié si besoin. Enfin, pour chaque début de calcification détecté, une segmentation de connectivité est appliquée pour accumuler les calcifications dans une autre image.

Dans le cadre du module de validation, l'outil permet d'étiqueter manuellement, par code couleur, les calcifications en 3 groupes : calcifications de la valve aortique, calcifications de l'aorte ascendante (CAA) et calcifications de l'aorte descendante jusqu'à la vertèbre T11 (CAD) (FIGURES 2, 3 et 4). Pour chaque groupe, le volume de calcifications est quantifié en mm^3 . Le volume de calcifications de l'aorte thoracique (CAT) est la somme de CAA et CAD.

Le système est capable d'exploiter les informations de chaque étape et de fournir un fichier Excel avec les résultats de CAA, CAD et CAT pour chaque patient.

6. Analyses statistiques

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart type. Pour les variables ne respectant pas une distribution normale, une transformation logarithmique a été réalisée préalablement à l'analyse statistique. Les données catégorielles sont exprimées en valeur absolue et pourcentage. Des tests t ou des ANOVA ont été utilisés selon les besoins pour comparer les moyennes des données quantitatives et le test de Chi2 pour comparer les valeurs catégorielles.

Pour permettre une comparaison entre notre étude et l'étude d'Harbaoui et al (36), nous avons de nouveau analysé les caractéristiques et les scanners de la population lyonnaise.

La comparaison des mesures manuelles de volumes de calcifications avec les mesures obtenues grâce au logiciel Creatis a été effectuée par corrélation simple (Pearson) et par construction de graphiques de Bland-Altman. Ces tests ont aussi été utilisés pour établir la reproductibilité inter et intra-observateur du logiciel Creatis.

Les prédicteurs d'évènements ont été déterminés par une analyse de Cox multivariée, sur la population totale des patients ayant été implantés d'un TAVI, sur la période définie, au CHU de Rouen. Les variables suivantes ont été préalablement testées dans un modèle multivarié afin de déterminer les prédicteurs indépendants d'évènements : IMC, antécédent de tabagisme, antécédent d'HTA, antécédent de dyslipidémie, antécédent de diabète, le Logistic Euroscore, antécédent d'angioplastie coronaire, antécédent de néoplasie, existence d'une FA sur l'ECG pré TAVI, GM pré TAVI, FEVG pré TAVI, créatininémie pré TAVI, voie d'abord fémorale et insuffisance aortique (IA) grade \geq 2 post TAVI. Un nouveau modèle multivarié a ensuite été construit sur la population incluse intégrant tous les prédicteurs de risque indépendants, le Logistic Euroscore de principe et les calcifications aortiques. La durée de suivie était représentée par le délai entre la date de la procédure TAVI et l'évènement, ou par le délai entre la date de la procédure TAVI et la date des dernières nouvelles. Les calcifications aortiques totales (CAT) ont été analysées en variable continue puis en tertiles. Une analyse secondaire a été conduite en prenant des seuils progressivement croissants de calcifications. Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme significative.

Pour le critère « hospitalisation pour insuffisance cardiaque », dont la date était souvent plus difficile à obtenir, une comparaison simple du volume de CAT a été réalisée entre les patients ayant été hospitalisés au moins une fois la première année par rapport à ceux ne l'ayant pas été.

Enfin, une régression linéaire multivariée a été utilisée pour identifier les variables significativement associées aux taux de NTproBNP pré TAVI, post TAVI immédiat et post TAVI à un an. Les paramètres CAA, CAD et CAT étaient successivement ajoutés au modèle. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS, 20.0.0 (SPSS, Chicago, USA).

RESULTATS

1. Logiciel Creatis (cohorte lyonnaise)

Ce logiciel a été préalablement testé et comparé au logiciel de référence sur un échantillon de la cohorte lyonnaise.

1.1. Caractéristiques de base de la cohorte lyonnaise (36)

Parmi les patients implantés d'un TAVI entre avril 2009 et janvier 2015, 164 patients lyonnais ont été inclus dans l'étude d'Harbaoui et al (36). Il s'agissait majoritairement de femmes, octogénaires, porteuses d'un Logistic Euroscore élevé à 20,6% (TABLEAU 1). La plupart des patients étaient hypertendus et avaient une coronaropathie associée. Les RA étaient serrés, avec un gradient moyen aortique à 45mmHg en moyenne. Les patients étaient symptomatiques puisque 63,4% d'entre eux se décrivaient porteur d'une dyspnée au moins classe III de la NYHA.

1.2. Corrélation entre le logiciel Creatis et le logiciel Philips

Parmi les 164 patients du travail lyonnais, l'angioscanner cardiaque et aortique du bilan pré TAVI a été relu au hasard pour 85 d'entre eux avec le logiciel Creatis. Au préalable, les 85 scanners ont été anonymisés et les images transformées en format MHD. Il existe une excellente corrélation entre les volumes de calcifications déterminés à l'aide du logiciel CREATIS et ceux calculés manuellement, que le seuil de niveau de gris utilisé par le logiciel pour discriminer les calcifications ait été modifié ou non par l'utilisateur, $R^2=0,94$ ($p<0,0001$) et $R^2=0,91$ ($p<0,0001$) respectivement (FIGURE 5). Par contre, le logiciel CREATIS sous-estime les volumes des calcifications par rapport à la mesure manuelle. En construisant une courbe de Bland-Altman, la variation moyenne retrouvée est de -39,9% (FIGURE 6).

1.3. Reproductibilité intra et inter-observateur du logiciel Creatis

La reproductibilité intra-observateur pour la mesure des volumes de calcifications de l'aorte est excellente (FIGURE 7). Ceci est valable pour l'aorte thoracique ascendante, $R^2=0,983$ ($p<0,001$), pour l'aorte thoracique descendante, $R^2=0,995$ ($p<0,001$) et pour l'aorte thoracique totale $R^2=0,998$ ($p<0,001$).

La reproductibilité inter-observateur est également excellente (FIGURE 8), que ce soit pour l'aorte thoracique ascendante, $R^2=0,959$ ($p<0,001$), pour l'aorte thoracique descendante, $R^2=0,966$ ($p<0,001$) et pour l'aorte thoracique totale $R^2=0,975$ ($p<0,001$).

2. Impact des calcifications aortiques sur la mortalité et l'insuffisance cardiaque (cohorte rouennaise)

2.1. Caractéristiques de base de la cohorte rouennaise

583 patients ont été implantés d'un TAVI au CHU de Rouen (Rouen, France) entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014. Parmi eux, 331 patients (57%) ont été inclus dans notre étude. Les patients non inclus dans l'étude correspondent aux patients dont le scanner n'était pas disponible, dont le scanner ne comportait pas la bonne séquence synchronisée à l'ECG, ou dont le scanner ne comportait pas l'ensemble de l'aorte (FIGURE 9). Le CAA a pu être mesuré chez tous les patients inclus. Le CAD a été mesuré chez 326 patients. Le CAT, c'est à dire la somme de CAA et CAD, a donc été obtenu chez 326 patients.

Les patients de notre étude étaient majoritairement des femmes, de 84 ans en moyenne, avec un Logistic Euroscore élevé à 16,74% (TABLEAU 2). Ils étaient pour la plupart dyslipidémiques et hypertendus. Les RA étaient serrés, avec un gradient moyen aortique à 46,3 mmHg en moyenne. Ils étaient également symptomatiques puisque 67,9% des patients se déclaraient porteur d'une dyspnée au moins stade 3 de la NYHA. Les procédures ont été réalisées préférentiellement par voie trans-fémorale. Il s'agissait d'un « valve in valve » pour 3,4% de la cohorte.

Les patients exclus de l'étude avaient des caractéristiques de base similaires à la population incluse dans l'étude (TABLEAU 3). Les patients exclus étaient néanmoins

d'avantage dyspnéiques avant la procédure. Ils comptaient également plus d'antécédents d'angioplastie coronaire et de chirurgie cardiaque.

Le suivi moyen des patients de la cohorte a été de 706 ± 433 jours (minimum=0 jour, maximum=2001 jours).

2.2. Répartition des volumes de calcifications de l'aorte dans la population

L'histogramme de répartition des volumes de calcifications de l'aorte dans la population est représenté par la FIGURE 10. La majorité des patients ont des aortes peu calcifiées avec un $CAT \leq 3500 \text{mm}^3$. L'aorte thoracique descendante est environ 2 fois plus calcifiée que l'aorte thoracique ascendante dans la cohorte.

Les patients ont été repartis en tertiles de CAT. Le premier tertile regroupe les patients aux aortes peu calcifiées dont le CAT est compris entre 1,65 et 1427mm^3 . Le deuxième tertile contient les patients dont le CAT est compris entre 1428 et 3423mm^3 . Les patients aux aortes les plus calcifiées, du troisième tertile, ont un CAT compris entre 3424 et 22051mm^3 .

En comparant les populations de chaque tertile de CAT (TABLEAU 2), nous n'avons pas noté de différence significative en terme d'âge, de données anthropométriques, ni de Logistic Euroscore. Les patients du tertile le plus élevé étaient néanmoins d'avantage hypertendus avec une prescription d'IEC plus fréquente. Ils étaient aussi plus nombreux à être porteur d'un antécédent de tabagisme actif ou passif. D'avantage de procédures par voie trans-apicale ont été réalisées pour les patients du troisième tertile. Enfin, de façon intéressante, il existait un gradient croissant de NTproBNP pré TAVI du premier au troisième tertile de CAT. Par contre, la sévérité du RA à l'ETT était similaire pour tous les tertiles. Aucune différence en terme d'antécédents médicochirurgicaux n'a été retrouvée, exceptée une plus grande proportion d'antécédent de néoplasie dans le tertile le plus faible.

2.3. Calcifications de l'aorte et mortalité

A l'issue du suivi, 104 patients étaient décédés, soit 31,42% de la cohorte. On dénombrait 68 décès cardiovasculaires, soit 20,54% de la cohorte et 65,38% des décès.

Après analyse de Cox multivariée, les facteurs reliés à la mortalité cardiovasculaire retrouvés dans la cohorte étaient : l'antécédent de fibrillation atriale (HR=1,70 ; IC95% [1.09-2.61] ; $p=0,019$), le gradient moyen aortique pré TAVI (HR= 0,99 ; IC95% [0,97-0,99] ;

p=0,034), et l'antécédent d'angioplastie coronaire (HR=1,55 ; IC95% [0,99-2,44]; p=0,058), (TABLEAU 4). Les volumes de CAT, CAD ou CAA utilisés en variables continues n'apparaissent pas comme facteurs de risque indépendants de mortalité cardiovasculaire. Les analyses en tertile, ajustées sur les facteurs sus-cités et le Logistic Euroscore, ne retrouvaient pas non plus d'impact significatif du CAT sur la mortalité cardiovasculaire (HR=1,087, NS) (FIGURE 11a). Des résultats similaires ont été constatés pour la mortalité toute cause (HR=1,083, NS) (TABLEAU 5 et FIGURE 11b).

Pour tester un « effet seuil », plusieurs seuils de CAT ont été ensuite testés de manière binaire (3000, 4000, ..., 9000) dans le même modèle de Cox, sur la mortalité cardiovasculaire (FIGURE 12a) et sur la mortalité toute cause (FIGURE 12b). Pour un seuil compris entre 4000 et 5000 mm³, le Hazard ratio (HR) devenait significatif pour la mortalité cardiovasculaire et pour un seuil entre 5000 et 6000mm³ le HR devenait significatif pour la mortalité toute cause.

2.4. Calcifications de l'aorte et insuffisance cardiaque clinique

A un an post TAVI, 117 patients avaient été réhospitalisés, soit 35,35% de la cohorte, dont 52 pour insuffisance cardiaque, soit 15,71% de la cohorte et 44,44% des réhospitalisations. Pour 23 patients (6,9% de la population incluse), la donnée « réhospitalisation pour insuffisance cardiaque à un an » était manquante.

Le CAT n'apparaît pas comme un facteur de risque de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque à un an post TAVI (FIGURE 13). L'analyse en tertile de CAT ne retrouve pas de différence significative en terme de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque entre les populations de chaque tertile.

2.5. Calcifications de l'aorte et insuffisance cardiaque biologique

Les taux de NTproBNP décroissent progressivement après la procédure TAVI. En effet la moyenne du taux de NTproBNP de notre population rouennaise passe de 5815,12±10026,19ng/L en pré TAVI (n=250), à 4520,03±7933,25ng/L en post TAVI immédiat (n=228) et à 2013,16±3150,91ng/L en post TAVI à un an de suivi (n=131). Dans un modèle de régression linéaire intégrant les paramètres : âge, IMC, sexe, créatininémie,

gradient moyen aortique et FEVG, le volume de CAA n'apparaît pas associé significativement au taux de NTproBNP pré TAVI, ni à celui post TAVI immédiat, ni au taux de NTproBNP à 1 an de suivi (TABLEAU 6a). Au contraire, le volume de CAD est quant à lui associée de manière significative au taux de NTproBNP pré TAVI ($\beta=0,11$, $p=0,046$), post TAVI immédiat ($\beta=0,12$, $p=0,051$) et au taux à 1 an de suivi ($\beta=0,19$, $p=0,030$) (TABLEAU 6b). Quand on s'intéresse au volume de CAT (TABLEAU 6c), celui-ci tend à être un facteur prédictif indépendant de NTproBNP pré TAVI ($\beta=0,1$, $p=0,064$) et de NTproBNP à 1 an post TAVI ($\beta=0,16$, $p=0,071$), mais il n'est pas associé au NTproBNP post TAVI immédiat.

DISCUSSION

Notre travail démontre qu'il est possible d'utiliser avec sûreté un logiciel automatisant en grande partie le calcul du volume des calcifications de l'aorte. Les corrélations avec les mesures manuelles et la reproductibilité de cette méthode sont excellentes. Il existe néanmoins une minoration systématique des volumes par rapport à la technique manuelle de 39,9%. Cette étude n'a pas retrouvé de relation significative entre le tertile le plus important de CAT de la population rouennaise et la mortalité cardiovasculaire ni la mortalité toute cause. Néanmoins, il existe un effet seuil car cette relation apparaît de manière significative lorsque le seuil de calcifications est relevé. Enfin, le CAT n'est pas un facteur prédictif de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque. Un impact significatif a par contre été retrouvé sur les taux de NTproBNP pré et post TAVI. Cette relation apparaît plus importante encore en prenant en compte uniquement la portion descendante de l'aorte thoracique (CAD).

1. Utilisation d'un logiciel automatisé

Le logiciel Creatis a permis d'automatiser le contourage souvent laborieux des calcifications de l'aorte. Pour chaque portion de l'aorte thoracique, celles-ci devaient simplement être validées par l'opérateur afin que le logiciel calcule le volume exact de calcifications à partir du nombre de voxel sélectionnés. En plus d'un gain de temps non négligeable, d'environ 50% par scanner, ceci a permis de standardiser les mesures, tout en obtenant de bonnes reproductibilités intra et inter-observateurs. De nombreuses études ont étudié l'impact du volume des calcifications de l'aorte. La comparaison de leurs résultats est souvent rendue difficile par l'absence de protocole standardisé pour la mesure des calcifications. Il existe également une grande hétérogénéité concernant la méthode d'imagerie employée. L'angioscanner n'est pas toujours l'examen choisi. On retrouve aussi le scanner sans injection et la radiographie simple (79,80). Quelques études sur la reproductibilité inter et intra-observateur des mesure par scanner ont été réalisées, retrouvant d'excellents résultats, comparables aux nôtres (81,82). Malheureusement, ces protocoles validés ne sont souvent pas reconduits d'un travail sur l'autre.

Dans notre étude, le logiciel Creatis a été utilisé pour déterminer à nouveau le CAA, le CAD et le CAT de 84 patients de la cohorte étudiée par Harbaoui et al (36). Chaque calcification avait été contournée manuellement dans l'étude initiale. L'excellente corrélation retrouvée entre les deux méthodes nous permet de comparer les résultats des deux études. Les volumes retrouvés avec le logiciel semi-automatique sont cependant pour la plupart diminués d'environ 39,9%. Ceci peut s'expliquer par un contournage plus précis de la part du logiciel Creatis. En effet, celui-ci s'affranchit du halo péri-calcifications souvent prit à tort par les observateurs, pour une extension des calcifications.

2. Relation entre le volume de calcifications de l'aorte et la mortalité post TAVI

L'étude préliminaire d'Harbaoui et al (36) avait démontré que le volume de calcifications de l'aorte totale, jusqu'aux bifurcations iliaques, était un puissant facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire post TAVI (HR=16,74 ; IC95%[2,21-127,05] ; p=0,006). Ces résultats étaient également retrouvés pour le CAA et le CAD pris séparément (HR=7,17 ; IC95%[1,63-31,49] ; p=0,009 et HR=14,24 ; IC95%[1,87-108,38] ; p=0,010, respectivement). Les analyses de cette étude avaient été réalisées en continu et par tertile. Les HR présentés ci-dessus résultent de la comparaison entre premier tertile et troisième tertile de chaque portion d'aorte étudiée, après analyse par régression multivariée. Dans notre travail, de manière surprenante, cette relation n'a pas été retrouvée. Le troisième tertile de CAT n'identifie pas un sous-groupe à risque accru d'évènements (mortalité cardiovasculaire ou mortalité toute cause).

En comparant les deux cohortes, lyonnaises et rouennaises, celles-ci paraissent similaires. Les caractéristiques de base des populations sont en outre comparables à celles des grandes études récentes (16,20). La proportion de décès cardiovasculaires dans notre population rouennaise est comparable aux travaux actuels. En effet, une publication de 2014, étudiant le taux de NTproBNP comme facteur de risque de mortalité post TAVI, portait sur 231 patients, avec une moyenne de suivi identique à la notre (728 versus 706 jours). Cette étude retrouvait 23% de mortalité cardiovasculaire contre 20,54 % dans notre travail (83).

Ce résultat discordant est donc difficile à expliquer. Il l'est d'autant plus que le volume de calcifications de l'aorte était déjà connu pour être un puissant facteur prédictif de

mortalité et d'évènements cardiovasculaires, en dehors des procédures TAVI, dans la population hémodialysée comme dans la population générale (84,85).

Une des hypothèses pour expliquer ce résultat serait que les patients lyonnais soient porteurs d'aortes plus calcifiées que les patients rouennais. En effet, en appliquant les 39,9% de réduction imputable à la technique semi-automatique, la borne inférieure du troisième tertile lyonnais de CAT est à 4289mm³, contre 3424mm³ pour la borne inférieure du troisième tertile rouennais. Nous avons donc testé l'hypothèse que la borne inférieure du troisième tertile de la population rouennaise était un seuil de CAT trop bas pour mettre en évidence un impact sur les mortalités toute cause et cardiovasculaire. En augmentant progressivement la borne inférieure de CAT permettant de discriminer les patients dont les aortes sont les plus calcifiées, l'impact sur la mortalité apparaît. L'association la plus importante est retrouvée pour la mortalité cardiovasculaire confirmant les résultats de Harbaoui et al (36), avec un seuil de calcification plus bas que pour la mortalité toute cause. Le CAT devient un facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire pour un seuil compris entre 4000 et 5000mm³, comme la borne inférieure du troisième tertile lyonnais.

Les patients lyonnais semblent donc d'avantages porteurs d'aortes calcifiées alors que les deux populations ne sont pas différentes sur les autres caractéristiques de base. L'expérience de l'équipe rouennaise pour le TAVI est plus ancienne. L'équipe du Pr Cribier a inventé la procédure en 2002. Les premières procédures lyonnaises ont eu lieu au cours de l'année 2009, juste avant le début de l'inclusion des premiers patients de l'étude d'Harbaoui et al (36). Même si les deux populations paraissent se ressembler sur leurs caractéristiques de base, nous pouvons supposer que les premiers patients lyonnais aient été plus sévères que les patients réalisés à Rouen à la même période, après presque 10 ans d'expérience de la technique. Cette différence de volumes de calcifications entre les patients lyonnais et rouennais peut aussi éventuellement résulter d'une différence dans l'acquisition des images de scanner entre les deux populations. Les scanners ont majoritairement été réalisés sur une console General Electric à Rouen alors qu'il s'agissait d'une console Phillips à Lyon.

3. Relation entre le volume de calcifications de l'aorte et l'insuffisance cardiaque post TAVI

En comparant le CAT des patients réhospitalisés pour insuffisance cardiaque à un an post TAVI avec celui des patients non réhospitalisés, celui-ci n'est pas significativement plus

important. Il en est de même pour le CAA et le CAD. L'étude d'Harbaoui et al (36) avait retrouvé que le troisième tertile de CAA était un facteur prédictif indépendant d'insuffisance cardiaque post TAVI (HR=2,29 ; IC95%[1,12-4,66] ; p=0,023) mais elle n'avait pas retrouvé cette relation pour le CAD et le CAT. Le critère de jugement réhospitalisation pour insuffisance cardiaque est néanmoins un critère peu robuste. De nombreux patients présentant des signes d'insuffisance cardiaque ne sont pas hospitalisés car peu demandeurs. Parfois l'insuffisance cardiaque passe au second plan par rapport au facteur déclenchant et n'est pas notifiée dans les comptes rendus d'hospitalisation. Enfin, un certain nombre d'hospitalisations peuvent rester inconnues du médecin traitant ou du cardiologue traitant si les comptes rendus ne leur sont pas adressés. Ainsi, dans les études récentes, les taux de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque à un an post TAVI varient énormément de 7,8% de la population à presque 20% (20,86,87).

Le BNP et plus récemment son précurseur le NTproBNP sont reconnus pour être des marqueurs biologiques quantitatifs puissants d'insuffisance cardiaque (88–91). Après un TAVI, le taux de NTproBNP a tendance à décroître progressivement, et ce quelque soit son niveau de base (92). Cette constatation est retrouvée dans notre travail. De récentes études ont montré qu'il s'agissait d'un important facteur prédictif de mortalité toute cause, de mortalité cardiovasculaire, de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque et de non-amélioration de la qualité de vie, quand son taux restait élevé après une procédure TAVI (83,86,93–95). Parallèlement, notre étude montre qu'un CAT élevé est relié à un taux de NTproBNP élevé en pré TAVI et en post TAVI à un an. Lorsque l'on s'intéresse uniquement au CAD, celui-ci devient un facteur prédictif indépendant de taux de NTproBNP élevé en pré TAVI, en post TAVI immédiat et en post TAVI à un an.

Après un TAVI, la post charge exercée par la valve sténosée sur le ventricule gauche disparaît, permettant une régression progressive de l'hypertrophie ventriculaire gauche (96–98). Les patients dont l'aorte est calcifiée sont porteurs d'une rigidité aortique importante. Il persiste donc chez eux une post charge vasculaire élevée exerçant un effet néfaste sur la fonction ventriculaire gauche et pouvant entraîner une régression incomplète de l'hypertrophie ventriculaire gauche, en post TAVI (35). Or, il a été démontré que les patients chez qui l'hypertrophie persistait, avaient des taux de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque et des taux de NTproBNP plus élevés que ceux chez qui la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche était complète (99). Le CAD est donc un facteur prédictif de taux de NTproBNP élevé persistant en post TAVI. Une des explications est la régression

incomplète de l'hypertrophie ventriculaire gauche post implantation, du fait de la post charge vasculaire persistante, secondaire à la rigidité aortique existante.

En analysant l'ensemble des scanners, nous avons remarqué que le statut calcifié ou non de l'aorte thoracique reposait essentiellement sur le CAD. L'aorte thoracique descendante est deux fois plus calcifiée en moyenne que l'aorte thoracique ascendante. De plus, les calcifications de l'aorte ascendante sont majoritairement situées au niveau des bifurcations des troncs supra-aortiques (TSA). La discrimination entre calcifications de l'aorte et calcifications des TSA est difficile. Au niveau de l'aorte descendante, l'absence de bifurcation importante nous assure que les calcifications sont bien celles de l'aorte. Ces différentes constatations peuvent expliquer que la relation entre calcifications aortiques et insuffisance cardiaque biologique n'ait été retrouvée que pour le CAD.

4. Implications pratiques pour les patients éligibles à un TAVI

Actuellement, les indications du TAVI sont croissantes (15,16) et le nombre de patients porteurs d'un RA serré traités par cette technique ne cesse d'augmenter. Pourtant, le bénéfice de cette intervention reste faible voire inexistant pour certains patients décédant rapidement ou subissant de nombreuses réhospitalisations en post procédure (17–20). D'après notre travail, la rigidité aortique, trop souvent inexplorée, pourrait être une des explications de ces échecs. Ceci confirme les travaux réalisés sur l'impédance valvulo-artérielle (32,70,73,74). A l'heure où de nombreux marqueurs biologiques sont testés pour essayer d'améliorer la prédiction des évènements post TAVI (83,93,95,100,101), le CAT est un paramètre simple à mesurer n'ajoutant ni examen paraclinique ni coût de santé supplémentaire au bilan pré TAVI. Son intégration aux nouveaux scores pronostics proposés après les études PARTNER et FRANCE 2 (23) pourrait affiner la sélection des patients dont le bénéfice attendu par le TAVI est réel.

L'alternative serait d'optimiser au maximum la prise en charge de l'hypertension artérielle chez les patients porteurs des aortes les plus calcifiées, lors du bilan pré TAVI. Les traitements anti hypertenseurs les plus efficaces sur la PAS, sur la diminution de la VOP et sur la diminution de la PP sont les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (102–104). On peut supposer qu'en agissant sur la rigidité aortique de ces patients en pré procédure, le risque d'évènements cardiovasculaires post TAVI serait diminué.

5. Limites de l'étude

L'effectif de notre étude est réduit par rapport aux grandes études récentes européennes et américaines (11,12,16). De plus, dans notre travail, un nombre important de patients ayant bénéficié d'un TAVI ont du être exclus (43% de la population rouennaise totale) du fait de l'absence de scanner utilisable. Or, les patients lyonnais semblent être porteurs d'aortes plus calcifiées que les patients rouennais. Cela résulte peut être d'une différence dans le recrutement des patients à l'époque de l'inclusion ou peut être de la différence de consoles de scanner utilisées dans chacun des centres. Cependant, même si les deux populations rouennaises, incluse et non incluse, sont similaires sur les critères démographiques de base, nous pouvons aussi imaginer qu'un certain nombre de patients rouennais porteurs d'aortes très calcifiées aient pu être écartés, entraînant ainsi un biais de sélection. De même, les variables significativement associées aux taux de NTproBNP ont été identifiées sur un effectif réduit de la population incluse, entraînant également peut être un biais de sélection. Avec un effectif plus important, il pourrait être possible d'affiner le seuil de calcifications aortiques à partir duquel les conséquences sur la mortalité cardiovasculaire et sur les évènements cardiovasculaires post TAVI apparaissent.

Les calcifications aortiques ne sont pas le seul mécanisme de la rigidité aortique. Le gold standard pour apprécier la rigidité aortique reste la mesure de la VOP (38–40). Cependant, celle-ci n'est pas utilisable chez les patients porteurs d'un RA serré du fait des modifications hémodynamiques que celui-ci induit (34,76). En effet, Yotti et al. se sont aperçus que la post charge vasculaire augmentait après un TAVI (76). En fait, celle-ci n'augmente pas mais se révèle, alors qu'elle était préalablement occultée par le RA serré. Le volume de calcifications aortiques, paramètre pression-indépendant, reste donc une bonne alternative en cas de RA pour évaluer la rigidité aortique.

Enfin, le scanner ne permet pas de différencier le type de calcifications présentes au sein de la paroi aortique. Sa résolution spatiale est trop faible pour cela. Cependant, que ce soient les calcifications de l'intima liées à l'athérome ou les calcifications de la média liées à l'artériosclérose, elles sont toutes connues comme facteur de risque d'évènements cardiovasculaires (84,85).

CONCLUSIONS

A l'heure où les indications du TAVI s'élargissent, il est nécessaire de discriminer les patients pour lesquels la procédure pourrait se révéler futile. Le volume des calcifications de l'aorte peut être mesuré rapidement, simplement et de manière fiable sans dépense de santé supplémentaire. Il semble être un facteur prédictif d'évènements cardiovasculaires post TAVI, à partir d'un certain seuil, probablement élevé. L'étude de cohortes supplémentaires permettra d'affiner ce seuil, à partir duquel les patients les plus calcifiés, ne tirent plus de bénéfice du TAVI. Une prise en charge optimale de ces patients, en amont de la procédure TAVI, ciblant une diminution de leur rigidité aortique, pourrait ainsi être mise en place précocement afin d'améliorer leur pronostic.

TABLEAU 1. Caractéristiques de base de la cohorte lyonnaise.

	Population (n = 164)
Age, année	82.3±8.7
Sexe masculin	47
Pression pulsée, mmHg	61±18
Pression aortique moyenne, mmHg	90±13
Logistic Euroscore, %	20.6±10.5
NYHA classe III ou IV	63.4
Approche	
Trans-fémorale	64.6
Trans-apicale	21.1
Trans-aortique	15.9
Antécédents médicaux	
Hypertension artérielle	75.6
Dyslipidémie	40.2
Diabète	27.4
Tabac actif	3.7
Obésité	15.2
Coronaropathie	57.3
Pontage aorto-coronarien	15.2
Angioplastie coronaire	32.3
BPCO	30.5
AVC	16.5
Artériopathie périphérique	26.2
Pacemaker	12.2
Fibrillation Atrial	41.5
Débit de filtration glomérulaire, ml/min	55.7±25
ETT pré TAVI	
Surface aortique, cm ²	0.63±0.31
Gradient moyen aortique, mmHg	44.9±14.2
FEVG, %	54.3±12.3
Insuffisance aortique post TAVI \geq 2	8.5

Les valeurs sont exprimées en moyenne (\pm écart type) ou %.

AVC = accident vasculaire cérébral ; BPCO = bronchite chronique obstructive ; ETT = échocardiographie trans-thoracique ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; NYHA = New York Heart Association ; TAVI = transcatheter aortic valvular implantation

TABLEAU 2. Caractéristiques de base de la population totale et de chaque tertile de calcifications aortiques totales (cohorte rouennaise).

CAT	Population totale (n = 326)	1 ^{er} Tertile (1,65-1427mm ³) (n =108)	2 nd Tertile (1428-3423mm ³) (n =109)	3 ^{ème} Tertile (3424-22051mm ³) (n =109)	p Valeur
Age, année	84.03±6.47	83.34±7.05	84.54±5.37	84.19±6.47	0.371
Sexe masculin	47.5	47.2	42.2	53.2	0.265
IMC, Kg/m ²	27.41±14.31	29.36±24.07	26.88±5.35	26.06±4.31	0.223
Pression Pulsée, mmHg	68.16±23.30	66.69±24.68	65.33±18.84	72.50±25.05	0.148
Logistic Euroscore, %	16.74±9.27	15.39± 8.89	17.59±9.75	17.19±9.09	0.177
NYHA classe III ou IV	67.9	65.8	72.3	65.7	0.507
CAT, mm ³	3181±2999	752±383	2398±636	6370±313	
CAA, mm ³	1088±1423	320±233	773±491	2163±1986	
CAD, mm ³	2093±2125	431±287	1625±599	4207±2377	
Voie d'abord					
Trans fémorale	91.1	96.3	93.6	83.5	0.002
Trans apicale	7.7	2.8	5.5	14.7	0.008
Antécédents médicaux					
Hypertension artérielle	73.8	60.2	83.5	77.6	<0.001
Dyslipidémie	60.5	54.6	67.0	59.8	0.175
Diabète	29.9	25.9	30.3	33.6	0.464
Tabagisme actuel ou sevré	25.0	20.4	19.3	35.5	0.009
Infarctus du myocarde	11.4	6.5	12.8	14.8	0.138
Angioplastie coronaire	19.1	16.8	19.3	21.3	0.706
Pontage aorto-coronarien	9.5	6.5	10.1	11.9	0.392
Chirurgie cardiaque	13.8	9.3	12.8	19.3	0.343
Bioprothèse aortique	3.4	1.9	3.7	4.7	0.519

CAT	Population totale (n = 326)	1 ^{er} Tertile (1,65-1427mm ³) (n =108)	2 nd Tertile (1428-3423mm ³) (n =109)	3 ^{ème} Tertile (3424-22051mm ³) (n =109)	p Valeur
Insuffisance respiratoire chronique	18.2	15.7	15.7	23.1	0.265
Oxygénothérapie	3.4	4.6	0.9	4.6	0.222
AVC	6.8	5.6	9.3	5.6	0.458
AOMI	13.6	10.3	14.7	15.7	0.464
Sténose carotidienne≥50%	3.7	1.9	4.6	4.6	0.459
Pacemaker	13.0	9.3	19.3	10.2	0.055
FA	40.2	42.5	38.5	39.8	0.837
Néoplasie	16.7	13.9	13.9	22.2	0.002
Radiothérapie médiastinale	4.6	3.7	4.6	5.6	0.811
Insuffisance hépatocellulaire	0.9	1.9	0.0	0.9	0.364
Créatininémie, µmol/L	110.58±59.79	109.74±60.07	111.16±58.70	110.84±51.70	0.723
Hémodialyse	4.7	2.8	5.6	5.7	0.533
NTproBNP, ng/L	5840.30±10085.30	4029.15±5903.97	5725.43±7204.26	8000.51±15106.23	0.014
Traitements pré TAVI					
Beta bloquants	51.5	51.5	50.5	52.5	0.961
IEC/ARAI	48.8	41.4	46.4	58.6	0.045
Anti Aldostérone	8.5	8.1	6.3	11.1	0.469
Diurétiques de l'anse	65.4	70.7	63.9	61.6	0.377
Antiplaquettaires	46.6	37.4	50.0	52.5	0.073
Anticoagulant	35.0	37.4	34.4	33.3	0.826
Symptômes pré TAVI					
IVD	35.6	39.4	34.0	33.6	0.617
IVG	34.4	33.7	40.6	29.0	0.201
Hospitalisation pour IC	47.1	47.2	47.2	46.8	0.997
Angor≥2	11.5	15.8	7.5	11.1	0.177
Syncope	6.5	5.6	7.5	6.4	0.849

CAT	Population totale (n = 326)	1 ^{er} Tertile (1,65-1427mm ³) (n =108)	2 nd Tertile (1428-3423mm ³) (n =109)	3 ^{ème} Tertile (3424-22051mm ³) (n =109)	p Valeur
ETT pré TAVI					
Surface valvulaire aortique, cm ²	0.70±0.23	0.72±0.23	0.71±0.25	0.67±0.21	0.319
Gradient moyen aortique, mmHg	46.36±16.68	46.20±15.68	46.00±17.14	46.87±17.32	0.924
FEVG %	60.62±14.92	61.87±14.61	59.05±15.93	60.93±14.19	0.278
PAPS, mmHg	44.20±14.72	45.45±12.57	41.47±14.97	45.74±15.90	0.136
Insuffisance aortique post TAVI grade ≥2	19.9	21.7	13.0	25.2	0.235

Les valeurs sont exprimées en moyenne (±écart type) ou %.

AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieures ; ARAI= antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; AVC = accident vasculaire cérébral ; CAT = volume de calcifications de l'aorte thoracique ; ETT = échocardiographie trans thoracique ; FA = fibrillation atriale ; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche ; IC = insuffisance cardiaque ; IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IMC= indice de masse corporelle ; IVD = insuffisance ventriculaire droite ; IVG = insuffisance ventriculaire gauche ; NYHA = New York Heart Association ; PAPS = pression artérielle pulmonaire systolique ; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

TABLEAU 3. Comparaison des caractéristiques de base de la population de l'étude par rapport à la population non incluse (cohorte rouennaise).

	Population incluse (n = 331)	Population non incluse (n =252)	p Valeur
Age, année	83.99±6.44	84.19±6.64	0.733
Sexe masculin	48.0	43.4	0.265
IMC, Kg/m ²	27.37±14.21	26.96±5.12	0.658
Pression Pulsée, mmHg	68.06±23.17	67.57±49.44	0.895
Logistic Euroscore, %	16.73±9.34	17.96±11.35	0.308
NYHA classe III ou IV	68.0	74.2	0.010
Voie d'abord			
Trans fémorale	90.9	89.3	0.428
Trans apicale	7.9	0.1	0.544
Antécédents médicaux			
Hypertension artérielle	74.2	79.4	0.140
Dyslipidémie	60.5	59.3	0.713
Diabète	29.8	30.2	0.969
Tabagisme actuel ou sevré	24.6	21.1	0.327
Infarctus du myocarde	11.6	13.3	0.525
Angioplastie coronaire	19.8	28.5	0.014
Pontage aorto-coronarien	9.7	10.0	0.891
Chirurgie cardiaque	14.2	13.1	<0.001
Bioprothèse aortique	3.7	3.3	0.793
Insuffisance respiratoire chronique	18.2	19.3	0.680
Oxygénothérapie	3.3	3.2	0.931
AVC	7.3	6.4	0.789
AOMI	13.7	14.9	0.687
Sténose carotidienne≥50%	3.6	2.0	0.251
Pacemaker	13.1	10.8	0.417
FA	39.6	34.9	0.220
Néoplasie	17.0	19.8	0.254
Radiothérapie médiastinale	4.6	4.4	0.935
Insuffisance hépatocellulaire	0.9	2.8	0.080
Créatininémie, µmol/L	106.43±44.17	112.07±57.26	0.291
Hémodialyse	4.3	1.2	0.021
NTproBNP, ng/L	5815.12±10026.19	4778.91±7580.98	0.104
Traitements pré TAVI			
Beta bloquants	52.0	43.5	0.066
IEC/ARAII	49.0	37.9	0.015
Anti Aldostérone	8.1	7.9	0.865
Diurétiques de l'anse	65.8	65.3	0.924
Antiplaquettaires	46.8	51.4	0.279
Anticoagulant	34.3	25.4	0.028

	Population incluse (n = 331)	Population non incluse (n =252)	p Valeur
Symptômes pré TAVI			
IVD	35.7	37.4	0.686
IVG	34.5	34.1	0.980
Hospitalisation pour IC	46.7	45.7	0.821
Angor \geq 2	12.4	7.2	0.201
Syncope	6.1	7.3	0.466
ETT pré TAVI			
Surface valvulaire aortique, cm ²	0.70 \pm 0.23	0.67 \pm 0.20	0.192
Gradient moyen aortique, mmHg	46.19 \pm 16.51	47.86 \pm 16.30	0.267
FEVG %	60.53 \pm 14.95	68.23 \pm 14.91	0.089
PAPS, mmHg	44.28 \pm 14.66	43.68 \pm 14.56	0.727
Insuffisance aortique post TAVI grade \geq 2	19.6	22.2	0.815

Les valeurs sont exprimées en moyenne (\pm écart type) ou %.

AOMI = artériopathie oblitérante des membres inférieures ; ARAII = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; AVC = accident vasculaire cérébral ; ETT = échocardiographie trans-thoracique ; FA = fibrillation atriale ; FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche ; IC = insuffisance cardiaque ; IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IMC= indice de masse corporelle ; IVD = insuffisance ventriculaire droite ; IVG = insuffisance ventriculaire gauche ; NYHA = New York Heart Association ; PAPS = pression artérielle pulmonaire systolique ; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

TABLEAU 4. Facteurs prédictifs de mortalité cardiovasculaire après analyse de Cox multivariée.

Variables	Mortalité cardiovasculaire		
	HR	IC95%	p
IMC, Kg/m ²	1.00	[0.99-1.02]	0.579
Antécédent de tabagisme	0.89	[0.55-1.45]	0.637
HTA, mmHg	0.77	[0.49-1.23]	0.274
Dyslipidémie	0.89	[0.57-1.39]	0.600
Diabète	1.01	[0.65-1.56]	0.976
Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.99	[0.99-1.00]	0.651
Néoplasie	1.18	[0.72-1.92]	0.511
Angioplastie coronaire	1.55	[0.99-2.44]	0.058
Logistic Euroscore, %	1.01	[0.99-1.03]	0.449
FA ECG pré TAVI	1.70	[1.09-2.61]	0.019
Gradient moyen aortique pré TAVI, mmHg	0.99	[0.97-0.99]	0.034
FEVG pré TAVI, %	0.99	[0.98-1.01]	0.594
Voie d'abord fémorale	1.45	[0.78-2.89]	0.226
IA post TAVI ≥ grade 2	0.98	[0.82-1.17]	0.817

FA = fibrillation atriale ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA = hypertension artérielle ; HR = Hazard Ratio ; IMC = indice de masse corporelle ; TAVI = transcatheter aortic valvular implantation

TABLEAU 5. Facteurs prédictifs de mortalité toute cause après analyse de Cox multivariée.

Variables	Mortalité toute cause		
	HR	IC95%	p
IMC, Kg/m ²	1.00	[0.99-1.01]	0.987
Antécédent de tabagisme	1.01	[0.69-1.46]	0.977
HTA, mmHg	0.91	[0.63-1.31]	0.616
Dyslipidémie	0.86	[0.61-1.21]	0.384
Diabète	0.87	[0.61-1.23]	0.428
Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.99	[0.99-1.00]	0.510
Néoplasie	1.19	[0.82-1.73]	0.365
Angioplastie coronaire	1.55	[1.09-2.21]	0.015
Logistic Euroscore, %	1.012	[0.99-1.03]	0.121
FA ECG pré TAVI	1.79	[1.28-2.46]	0.001
Gradient moyen aortique pré TAVI, mmHg	0.99	[0.98-0.99]	0.022
FEVG pré TAVI, %	0.99	[0.99-1.01]	0.510
Voie d'abord fémorale	1.17	[0.67-2.03]	0.589
IA post TAVI ≥ grade 2	1.00	[0.89-1.12]	0.971

FA = fibrillation atriale ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA = hypertension artérielle ; HR = Hazard Ratio ; IMC = indice de masse corporelle ; TAVI = transcatheter aortic valvular implantation

TABLEAU 6a. Relation entre le volume des calcifications de l'aorte thoracique ascendante (CAA), exprimé en log, et les taux de NTproBNP pré TAVI, post TAVI immédiat et post TAVI à un an, par régression linéaire multivariée.

NTproBNP pré TAVI (n=250)			NTproBNP post TAVI immédiat (n=228)			NTproBNP post TAVI à 1 an (n=131)		
Variables	B	p	Variables	B	p	Variables	B	p
Age, année	0.14	0.013	Age, année	0.21	0,001	Age, année	0.17	0,056
IMC, Kg/m ²	–	NS	IMC, Kg/m ²	-	NS	IMC, Kg/m ²	–	NS
Sexe masculin (homme=1, femme=0)	- 0.20	<0.001	Sexe masculin (homme=1, femme=0)	-0.13	0,034	Sexe masculin (homme=1, femme=0)	- 0.16	0,074
Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.43	<0.001	Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.46	<0,001	Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.37	<0,001
Gradient moyen aortique pré TAVI, mmHg	0.14	0.014	Gradient moyen aortique post TAVI, mmHg	–	NS	Gradient moyen aortique 1 an, mmHg	-0.19	0,036
FEVG pré TAVI, %	- 0.43	<0.001	FEVG post TAVI, %	- 0.3	<0,001	FEVG 1 an, %	- 0.15	0,098
Log CAA, mm ³	–	NS	Log CAA, mm ³	–	NS	Log CAA, mm ³	–	NS

CAA = volume de calcifications de l'aorte thoracique ascendante ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IMC = indice de masse corporelle ; NS = non significatif ; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

TABLEAU 6b. Relation entre le volume des calcifications de l'aorte thoracique descendante (CAD), exprimé en log, et les taux de NTproBNP pré TAVI, post TAVI immédiat et post TAVI à un an, par régression linéaire multivariée.

NTproBNP pré TAVI (n=250)			NTproBNP post TAVI immédiat (n=228)			NTproBNP post TAVI à 1 an (n=131)		
Variables	B	p	Variables	B	p	Variables	B	p
Age, année	0.11	0.59	Age, année	0.17	0.005	Age, année	0.18	0.049
IMC, Kg/m ²	–	NS	IMC, Kg/m ²	–	NS	IMC, Kg/m ²	–	NS
Sexe masculin (homme=1, femme=0)	- 0.19	0.001	Sexe masculin (homme=1, femme=0)	- 0.11	0.081	Sexe masculin (homme=1, femme=0)	–	NS
Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.42	<0.001	Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.045	<0.001	Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.30	0.001
Gradient moyen aortique pré TAVI, mmHg	0.14	0.014	Gradient moyen aortique post TAVI, mmHg	–	NS	Gradient moyen aortique 1 an, mmHg	- 0.16	0.79
FEVG pré TAVI, %	- 0.42	<0.001	FEVG post TAVI, %	- 0.29	<0.001	FEVG 1 an, %	- 0.19	0.033
Log CAD, mm ³	0.11	0.046	Log CAD, mm ³	0.12	0.051	Log CAD, mm ³	0.19	0.030

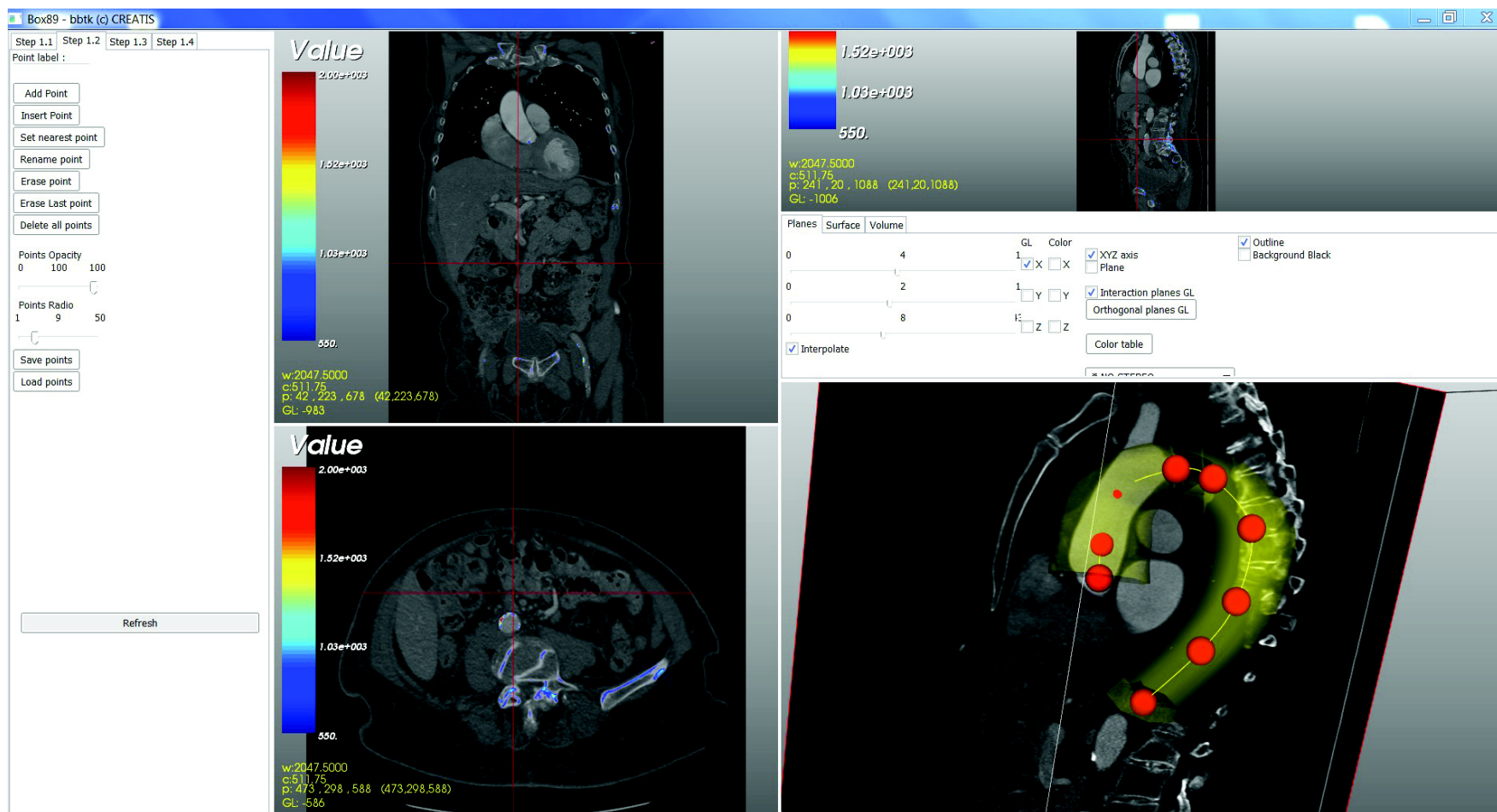
CAD = volume de calcifications de l'aorte thoracique descendante ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IMC = indice de masse corporelle ; NS = non significatif ; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

TABLEAU 6c. Relation entre le volume de calcifications de l'aorte thoracique (CAT), exprimé en log, et les taux de NTproBNP pré TAVI, post TAVI immédiat et post TAVI à un an, par régression linéaire multivariée.

NTproBNP pré TAVI (n=250)			NTproBNP post TAVI immédiat (n=228)			NTproBNP post TAVI à 1 an (n=131)		
Variables	B	p	Variables	B	p	Variables	B	p
Age, année	0.12	0.03	Age, année	0.20	0.001	Age, année	0.20	0.022
IMC, Kg/m ²	–	NS	IMC, Kg/m ²	–	NS	IMC, Kg/m ²	–	NS
Sexe masculin (homme=1, femme=0)	- 0.20	0.001	Sexe masculin (homme=1, femme=0)	- 0.12	0.052	Sexe masculin (homme=1, femme=0)	–	NS
Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.42	<0.001	Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.46	<0.001	Créatininémie pré TAVI, µmol/L	0.30	0.001
Gradient moyen aortique pré TAVI, mmHg	0.14	0.014	Gradient moyen aortique post TAVI, mmHg	–	NS	Gradient moyen aortique 1 an, mmHg	- 0.15	0.088
FEVG pré TAVI, %	- 0.42	<0.001	FEVG post TAVI, %	- 0.29	<0.001	FEVG 1 an, %	- 0.20	0.027
Log CAT, mm ³	0.10	0.064	Log CAT, mm ³	-	NS	Log CAT, mm ³	0.16	0.071

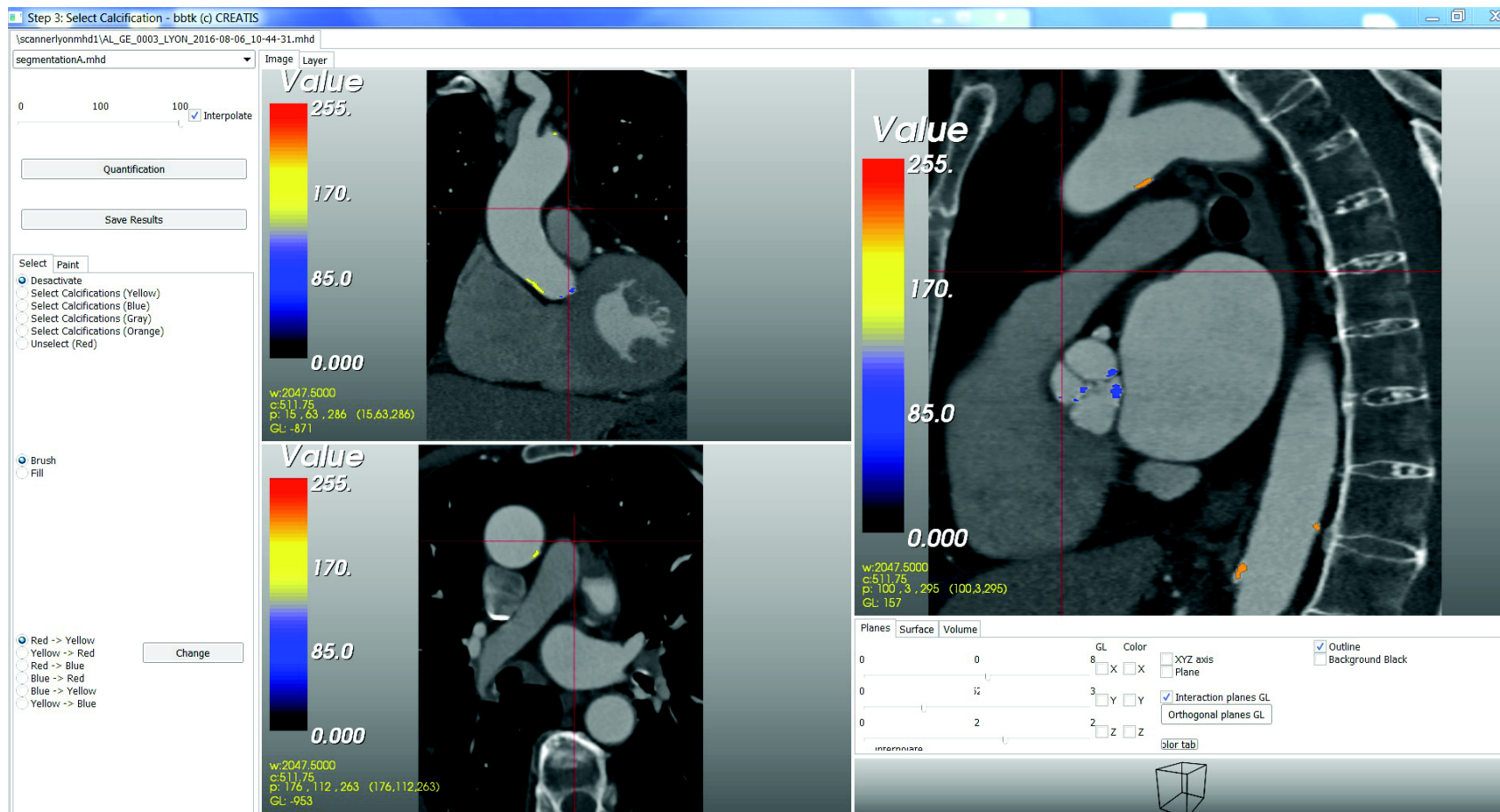
CAT = volume de calcifications de l'aorte thoracique ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IMC = indice de masse corporelle ; NS = non significatif ; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

FIGURE 1. Logiciel Creatis : Exemple d'une étape de segmentation de l'aorte.



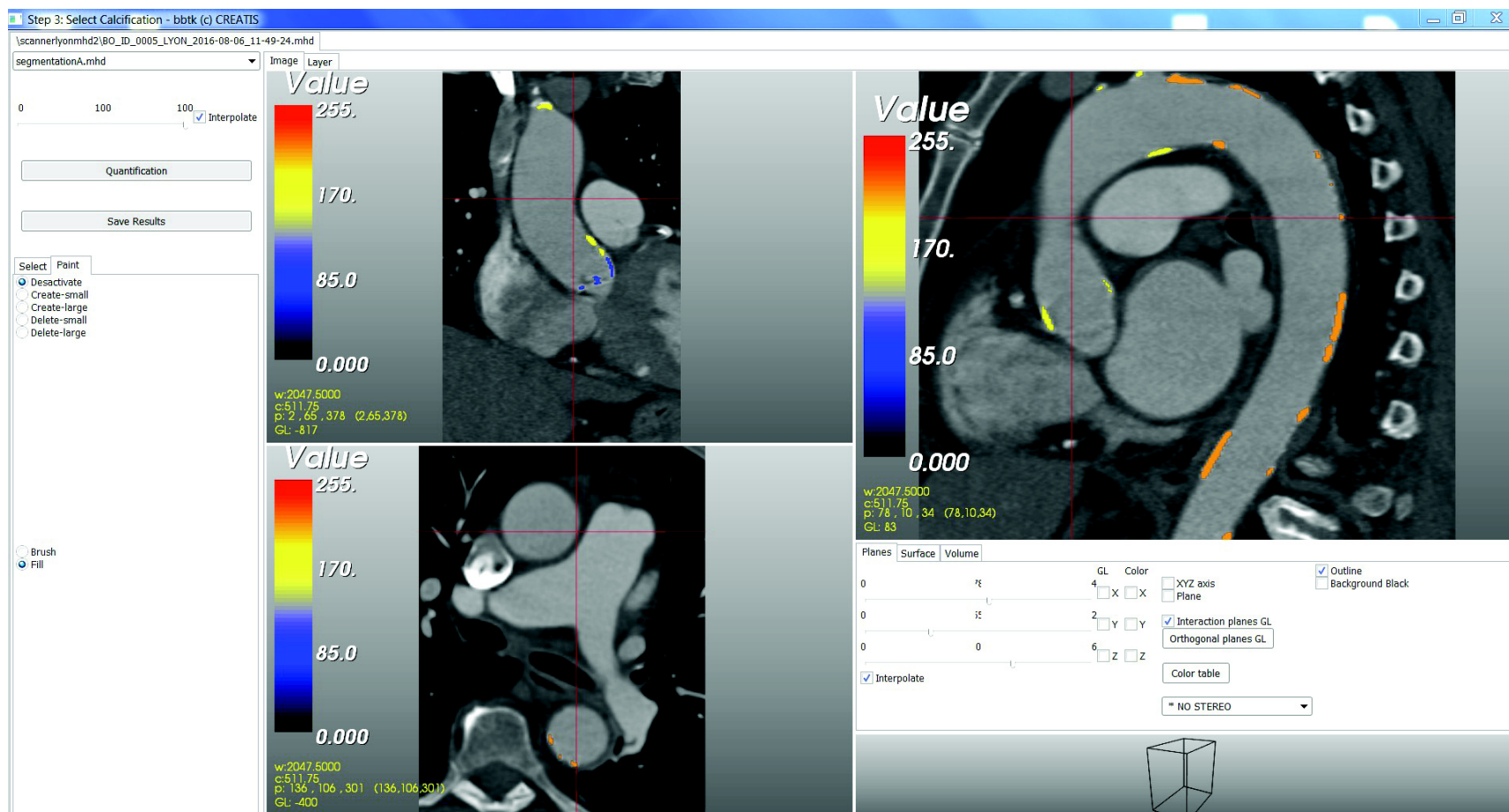
Le logiciel reconstruit les images de scanner sous les plans craniale, sagittal et frontal. L'utilisateur marque quelques points à l'intérieur de l'aorte et le système complète l'axe de l'aorte en utilisant une courbe vectorielle de troisième degré. Le système propose alors un tube autour de l'axe dont le diamètre peut être ajusté par l'utilisateur pour avoir une première délimitation de l'aorte.

FIGURE 2. Logiciel Creatis : exemple d'un patient porteur d'une aorte peu calcifiée.



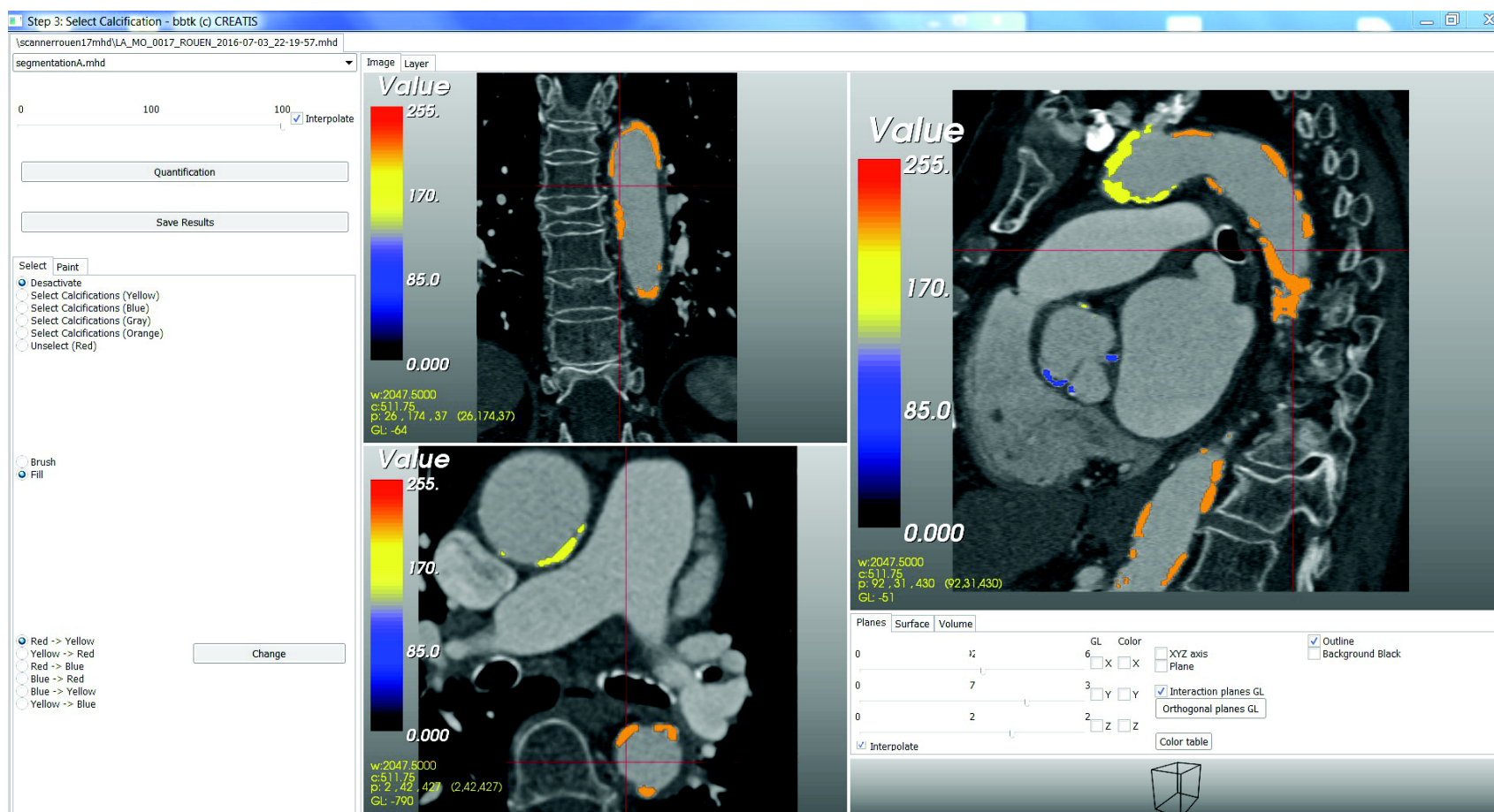
Chaque calcification est repérée par le logiciel et coloriée en rouge. L'utilisateur peut rogner s'il le souhaite chaque calcification ou au contraire en sélectionner de nouvelles qui auraient pu être oubliées par le logiciel. Il peut ensuite différencier les calcifications selon leur localisation par un code couleur. Les calcifications valvulaires sont coloriées en bleu, les calcifications de l'aorte thoracique ascendante en jaune et les calcifications de l'aorte thoracique descendante en orange. Sur cet exemple le patient est peu calcifié (CAA=822 mm³, CAD=445 mm³, CAT=1267 mm³). Il correspond au 1^{er} tertile de la cohorte rouennaise.

FIGURE 3. Logiciel Creatis : exemple d'un patient porteur d'une aorte moyennement calcifiée.



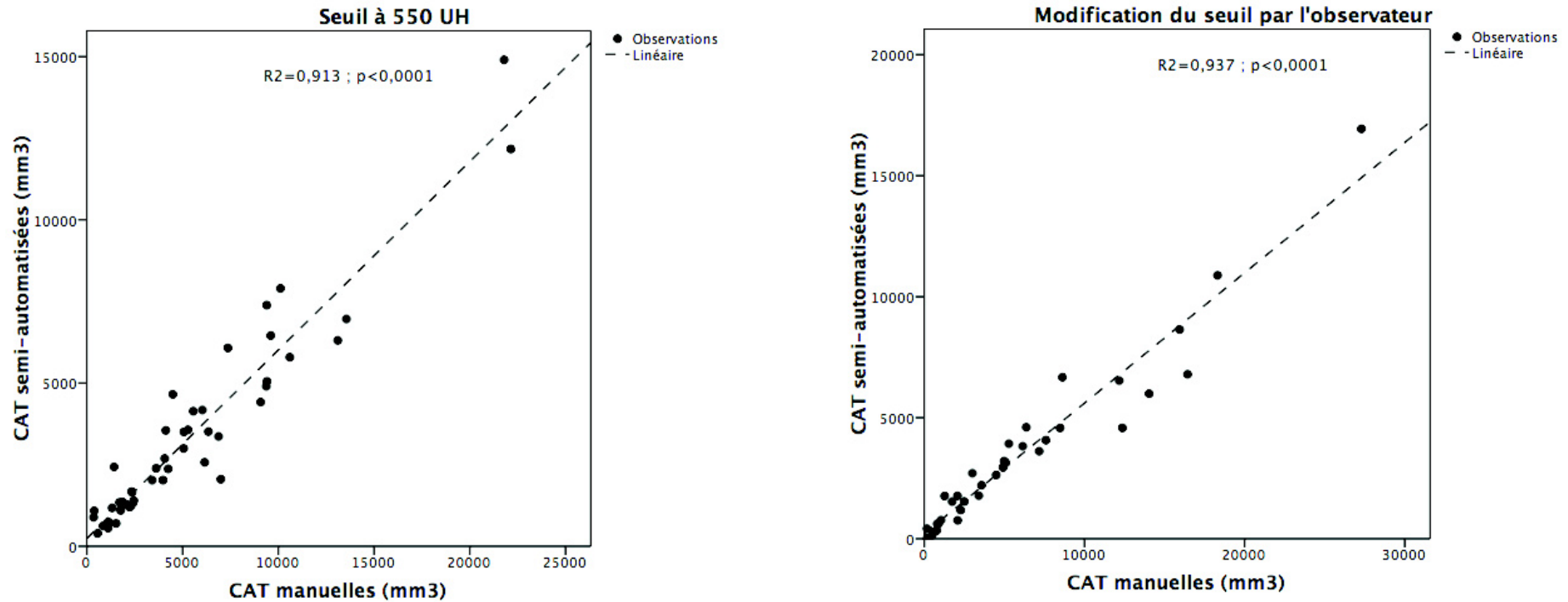
Chaque calcification est repérée par le logiciel et coloriée en rouge. L'utilisateur peut rogner s'il le souhaite chaque calcification ou au contraire en sélectionner de nouvelles qui auraient pu être oubliées par le logiciel. Il peut ensuite différencier les calcifications selon leur localisation par un code couleur. Les calcifications valvulaires sont coloriées en bleu, les calcifications de l'aorte thoracique ascendante en jaune et les calcifications de l'aorte thoracique descendante en orange. Sur cet exemple le patient est moyennement calcifié (CAA=1643 mm³, CAD=3981 mm³, CAT=5624 mm³). Il correspond au 3^{ème} tertile de la cohorte rouennaise.

FIGURE 4. Logiciel Creatis : exemple d'un patient porteur d'une aorte très calcifiée.



Chaque calcification est repérée par le logiciel et coloriée en rouge. L'utilisateur peut rogner s'il le souhaite chaque calcification ou au contraire en sélectionner de nouvelles qui auraient pu être oubliées par le logiciel. Il peut ensuite différencier les calcifications selon leur localisation par un code couleur. Les calcifications valvulaires sont coloriées en bleu, les calcifications de l'aorte thoracique ascendante en jaune et les calcifications de l'aorte thoracique descendante en orange. Sur cet exemple le patient est très calcifié (CAA=6687mm³, CAD=15364mm³, CAT=22051mm³). Il correspond au 3ème tertile et au patient le plus calcifié de la cohorte rouennaise.

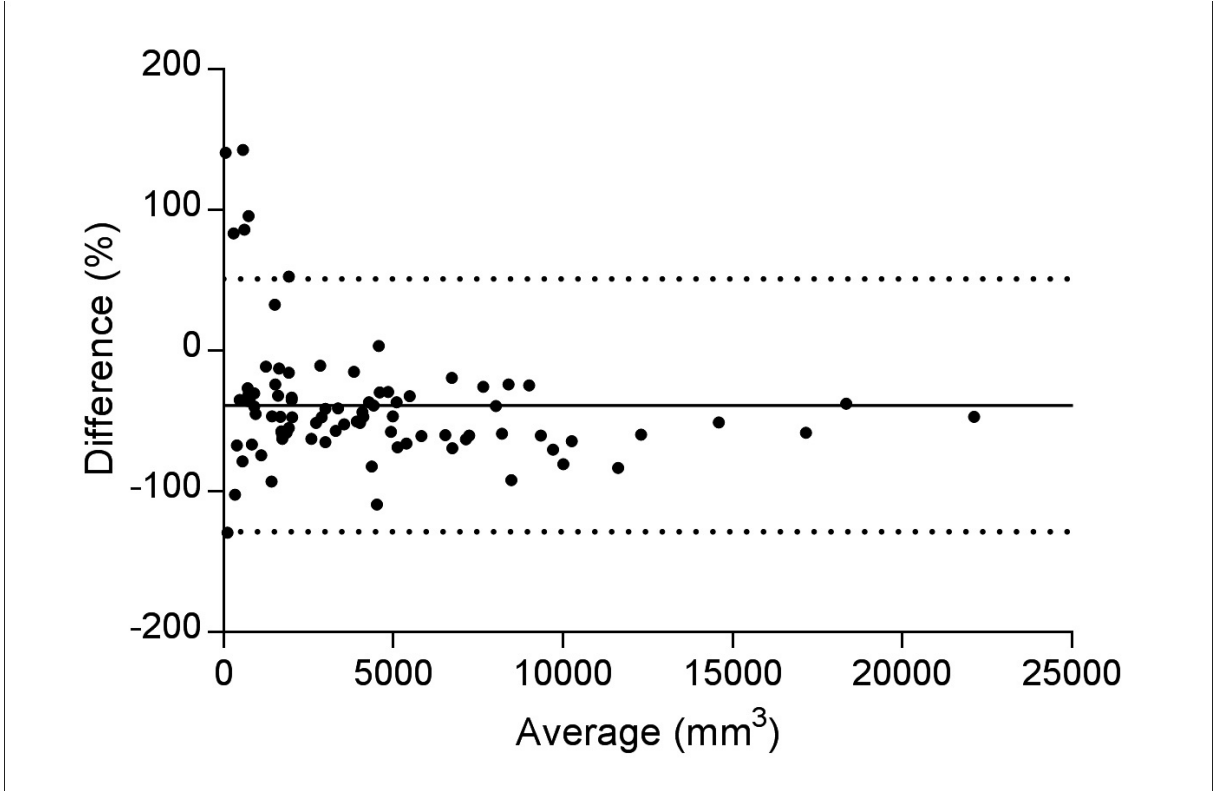
FIGURE 5 : Corrélation entre les volumes de calcifications de l'aorte thoracique déterminées manuellement et ceux déterminés par méthode semi-automatisée (logiciel CREATIS), chez 85 patients de la cohorte lyonnaise.



La figure de gauche représente la corrélation entre les résultats obtenus par les deux méthodes, dans la population dont le seuil de détection des calcifications n'a pas été modifié (N=49, soit 58% de la population). La figure de droite représente la corrélation entre les résultats obtenus par les deux méthodes, dans la population dont le seuil de détection des calcifications a été modifié par l'utilisateur, après contrôle visuel (N=36 soit 42% de la population).

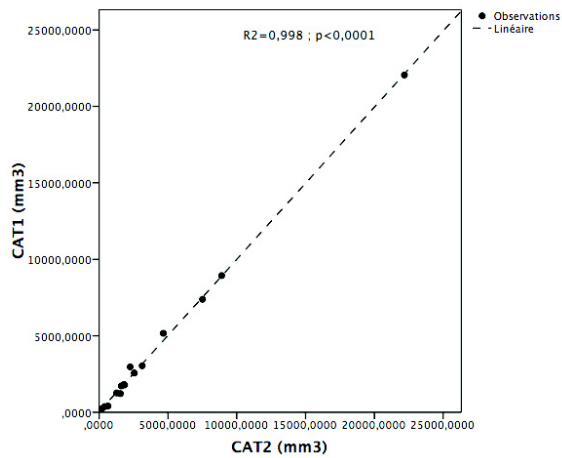
CAT = volume de calcifications de l'aorte thoracique, UH = Unités Hounsfield

Figure 6 : Graphique de Bland-Altman représentant la variabilité des résultats entre les mesures manuelles de CAT et les mesures obtenues avec le logiciel Creatis.



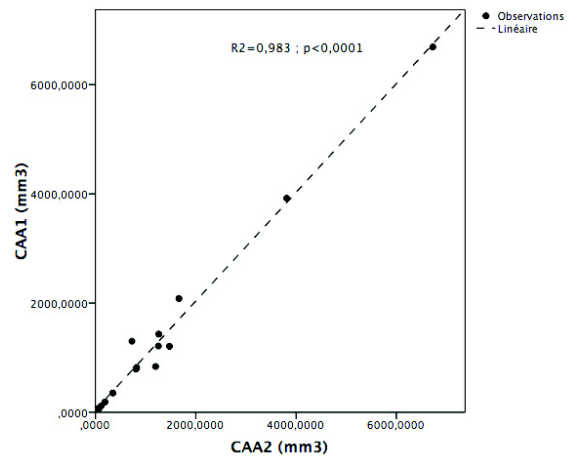
CAT = volume de calcifications de l'aorte thoracique

FIGURE 7a : Reproductibilité intra-observateur du volume de calcifications de l'aorte thoracique mesuré à l'aide du logiciel CREATIS.



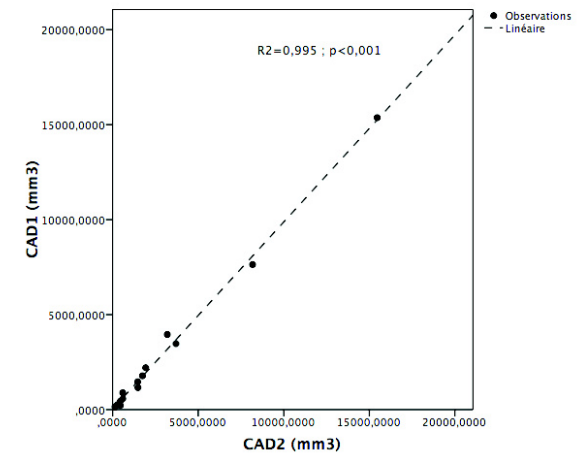
CAT = volume de calcifications de l'aorte thoracique

FIGURE 7b : Reproductibilité intra-observateur du volume de calcifications de l'aorte thoracique ascendante mesuré à l'aide du logiciel CREATIS.



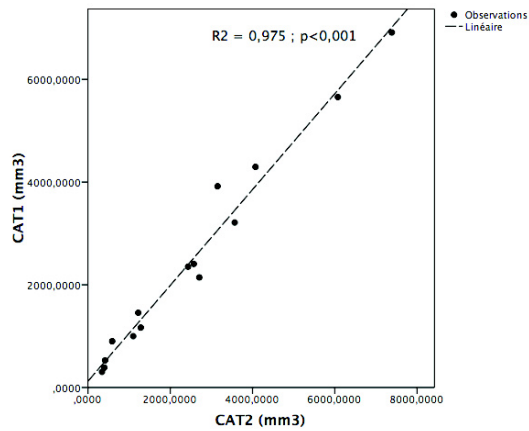
CAA = volume de calcifications de l'aorte thoracique ascendante

FIGURE 7c : Reproductibilité intra-observateur du volume de calcifications de l'aorte thoracique descendante mesuré à l'aide du logiciel CREATIS.



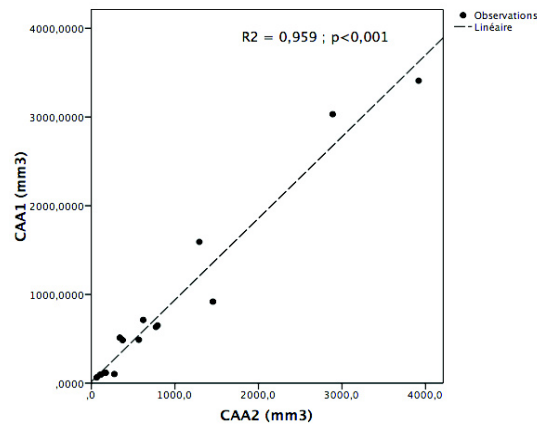
CAD = volume de calcifications de l'aorte thoracique descendante

FIGURE 8a : Reproductibilité inter-observateur du volume de calcifications de l'aorte thoracique mesuré à l'aide du logiciel CREATIS.



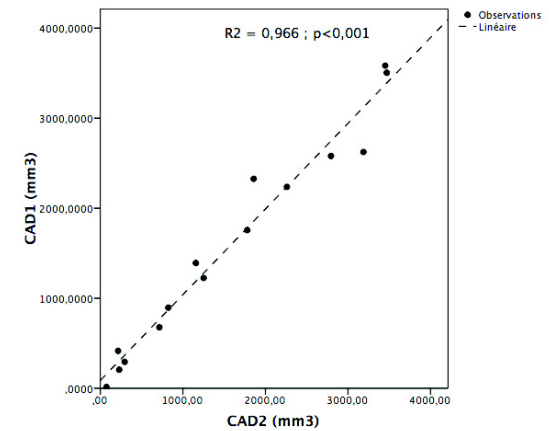
CAT = volume de calcifications de l'aorte thoracique

FIGURE 8b : Reproductibilité inter-observateur du volume de calcifications de l'aorte thoracique ascendante mesuré à l'aide du logiciel CREATIS.



CAA = volume de calcifications de l'aorte thoracique ascendante

FIGURE 8c : Reproductibilité inter-observateur du volume de calcifications de l'aorte thoracique descendante mesuré à l'aide du logiciel CREATIS.



CAD = volume de calcifications de l'aorte thoracique descendante

FIGURE 9. Diagramme de flux de l'étude.

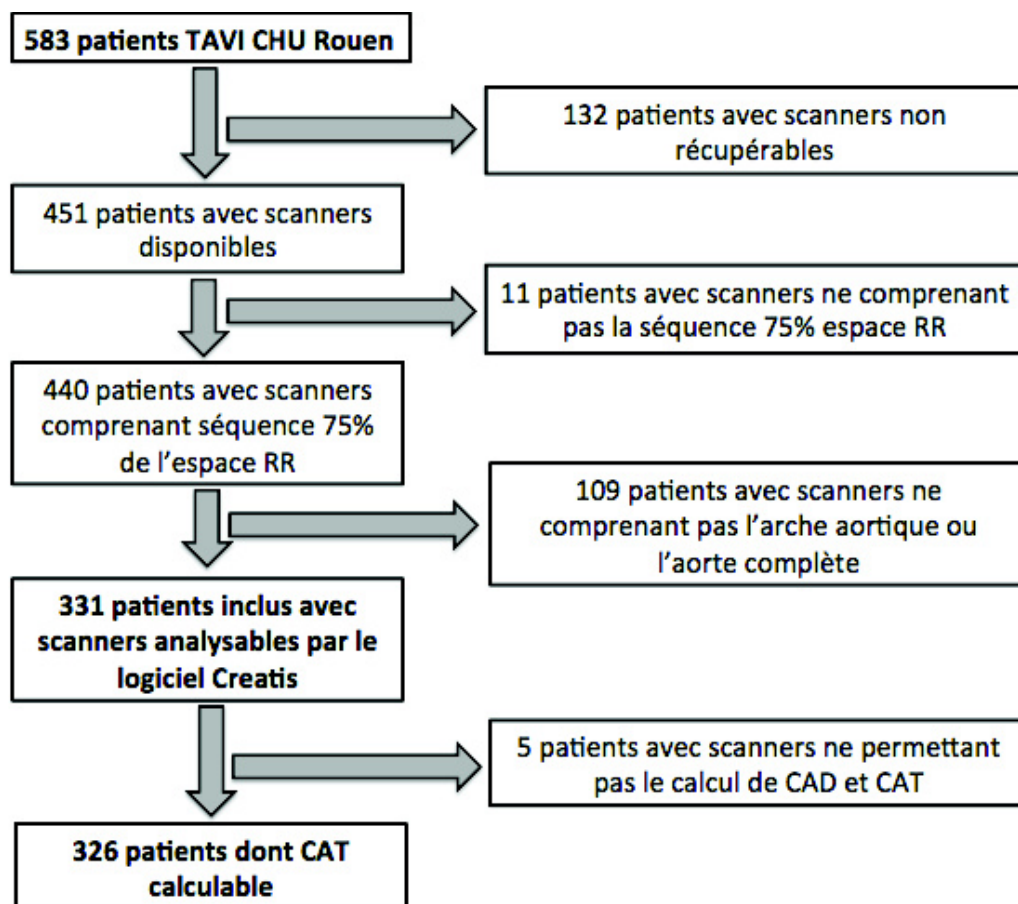
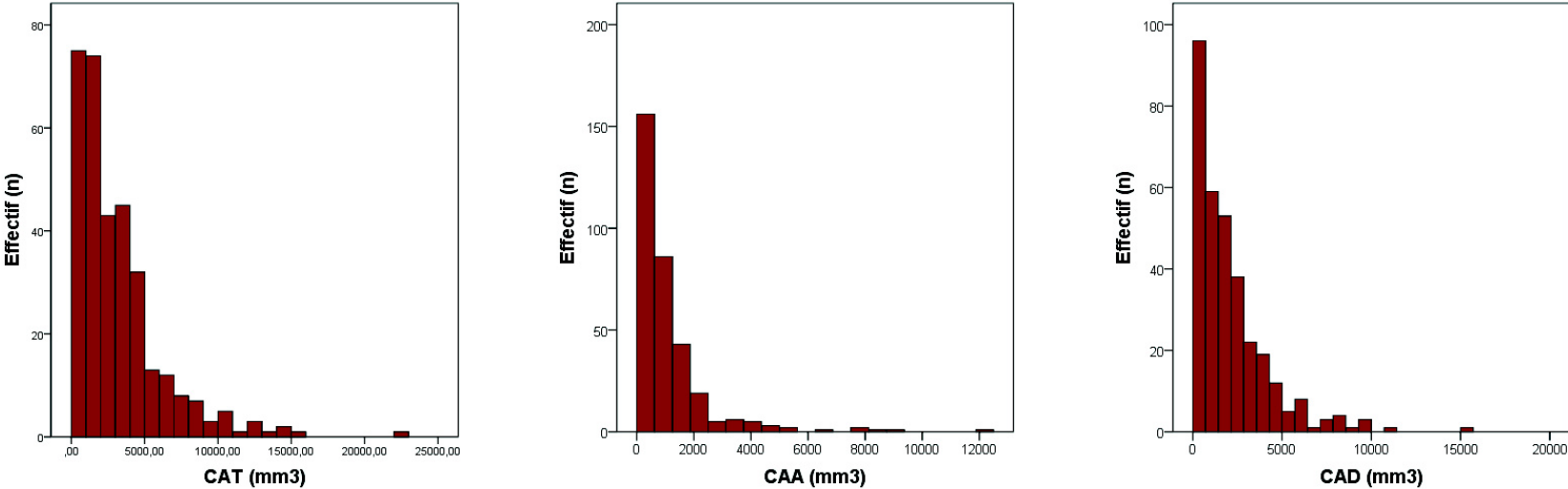


Diagramme de flux des patients implantés d'un TAVI entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014 au CHU de Rouen.

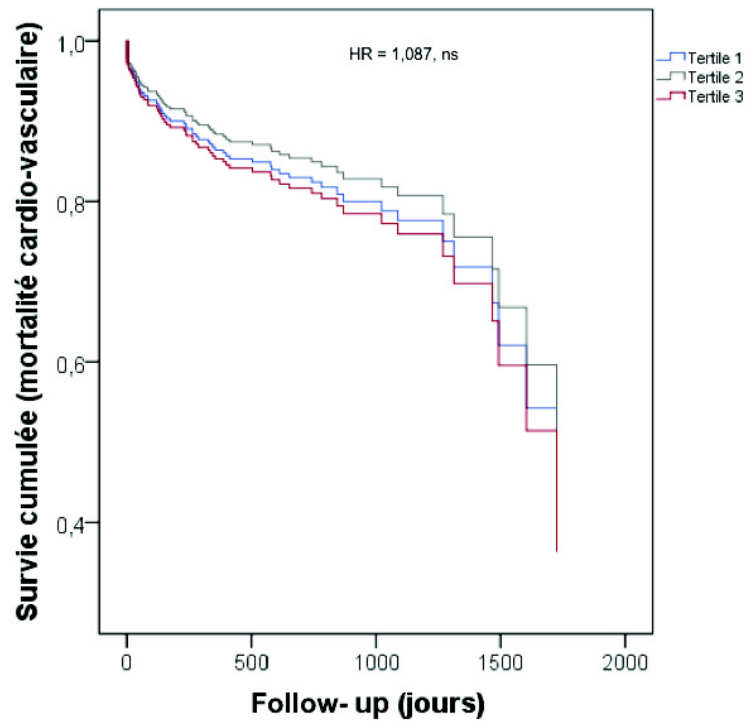
CAD = volume de calcifications de l'aorte thoracique descendante ; CAT = volume de calcifications de l'aorte thoracique ; CHU = centre hospitalo-universitaire ; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

FIGURE 10. Répartition des volumes de calcifications de l'aorte thoracique, de calcifications de l'aorte thoracique ascendante et de calcifications de l'aorte thoracique descendante dans la cohorte rouennaise.



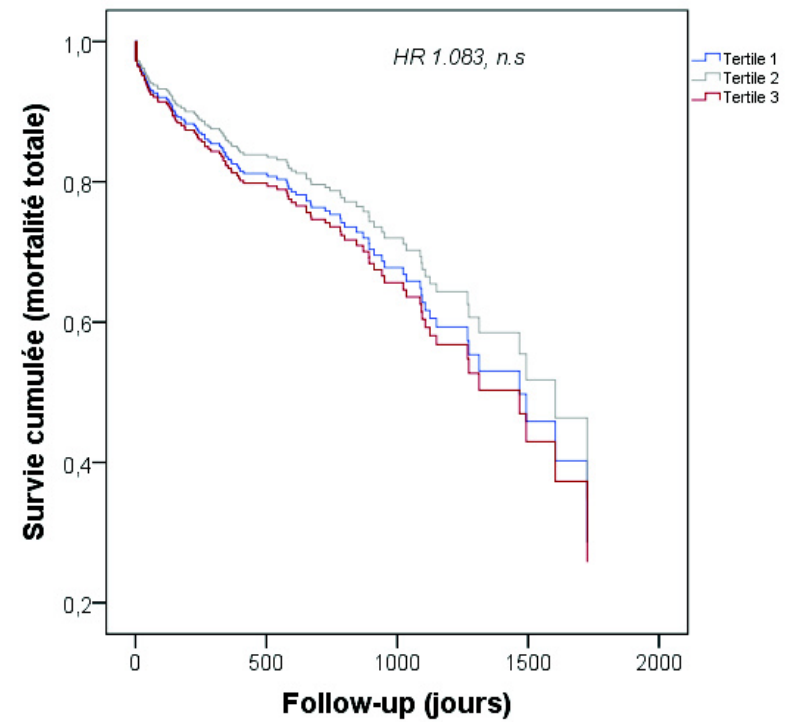
CAT = volume de calcifications de l'aorte thoracique, CAA = volume de calcifications de l'aorte thoracique ascendante, CAD = volume de calcifications de l'aorte thoracique descendante.

FIGURE 11a. Mortalité cardiovasculaire : courbe de survie ajustée en fonction de chaque tertile de volume de calcifications de l'aorte thoracique (CAT) après analyse multivariée selon le modèle de Cox.



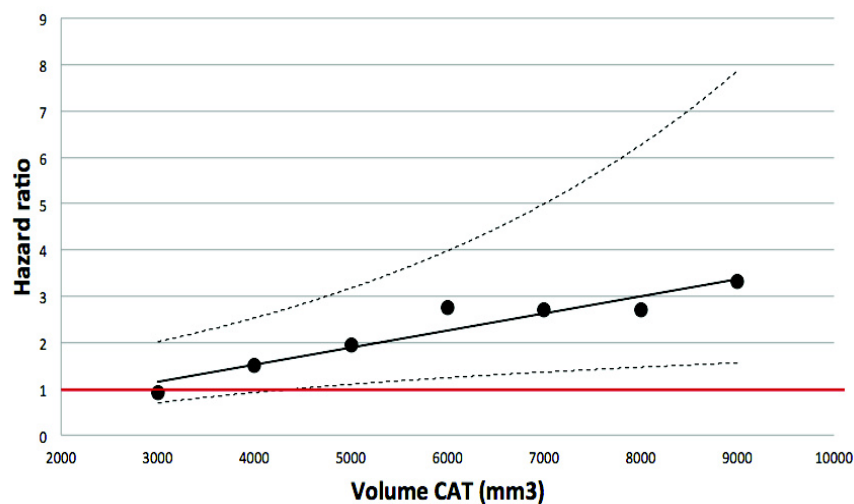
Analyse ajustée sur le gradient moyen aortique pré TAVI, le Logistic Euroscore, l'antécédent d'angioplastie coronaire et l'antécédent de Fibrillation Atriale.

FIGURE 11b. Mortalité toute cause : courbe de survie ajustée en fonction de chaque tertile de volume de calcifications de l'aorte thoracique (CAT) après analyse multivariée selon le modèle de Cox.



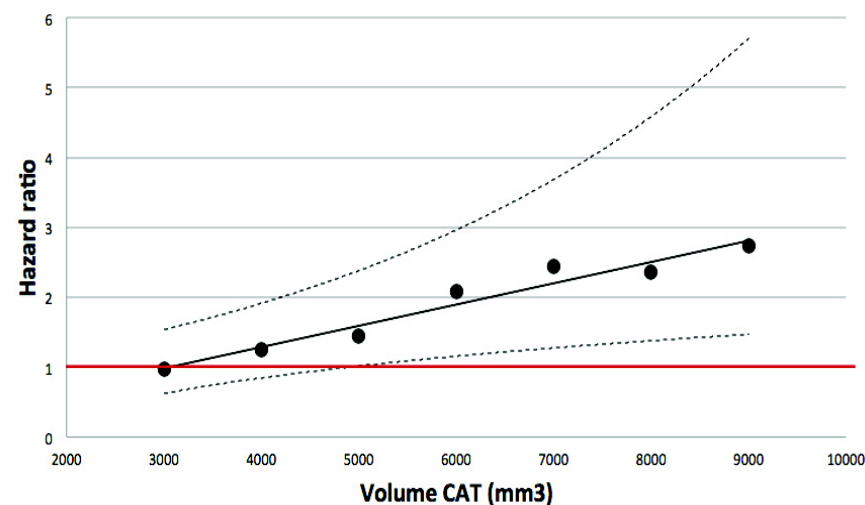
Analyse ajustée sur le gradient moyen aortique pré TAVI, le Logistic Euroscore, l'antécédent d'angioplastie coronaire et l'antécédent de Fibrillation Atriale.

FIGURE 12a. Mortalité cardiovasculaire : évolution de l'Hazard ratio par rapport à des seuils croissants de volumes de calcifications de l'aorte thoracique (CAT), après analyses multivariées selon le modèle de Cox.



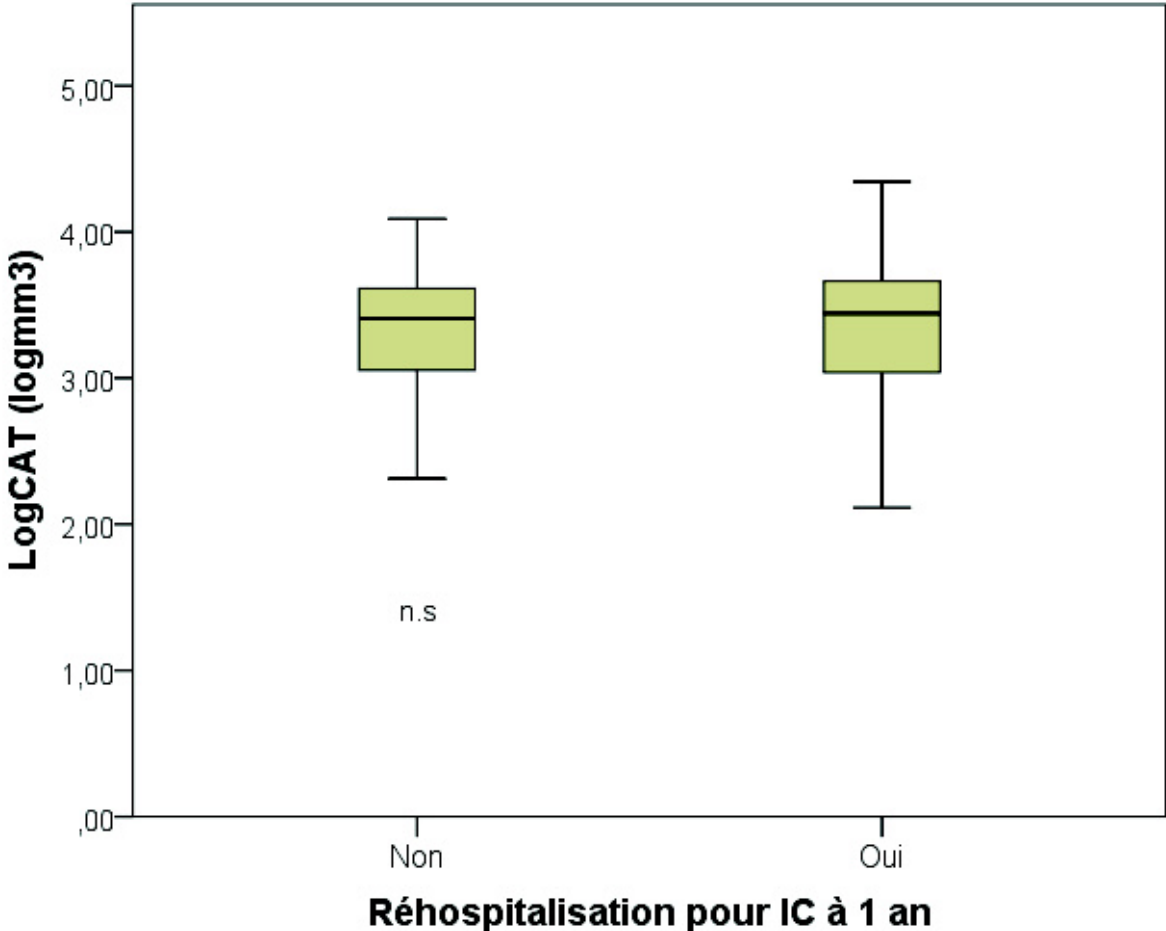
Analyse ajustée sur le gradient moyen aortique pré TAVI, le Logistic Euroscore, l'antécédent d'angioplastie coronaire et l'antécédent de Fibrillation Atriale.

FIGURE 12b. Mortalité toute cause : évolution de l'Hazard ratio par rapport à des seuils croissants de volumes de calcifications de l'aorte thoracique (CAT), après analyses multivariées selon le modèle de Cox.



Analyse ajustée sur le gradient moyen aortique pré TAVI, le Logistic Euroscore, l'antécédent d'angioplastie coronaire et l'antécédent de Fibrillation Atriale.

FIGURE 13 : Volume de calcifications de l'aorte thoracique exprimé en log, en fonction de la réhospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an post TAVI (n=308).



CAT = volume de calcifications de l'aorte thoracique ; IC = insuffisance cardiaque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011.
2. Iung B, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. juill 2003;24(13):1231-43.
3. Freeman RV, et al. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation*. 21 juin 2005;111(24):3316-26.
4. Roberts WC et al. Comparison of Valve Structure, Valve Weight, and Severity of the Valve Obstruction in 1849 Patients Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Valve Stenosis (With or Without Associated Aortic Regurgitation) Studied at 3 Different Medical Centers in 2 Different Time Periods. *Circulation*. 20 déc 2005;112(25):3919-29.
5. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 1 oct 2012;33(19):2451-96.
6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. août 2006;48(3):e1-148.
7. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical Profile and Natural History of 453 Nonsurgically Managed Patients With Severe Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg*. déc 2006;82(6):2111-5.
8. Cribier A, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*. 10 déc 2002;106(24):3006-8.
9. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-1607.
10. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 9 juin 2011;364(23):2187-98.

11. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2485-2491.
12. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 20;385(9986):2477-84.
13. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG, et al. Health-Related Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 1 nov 2011;124(18):1964-72.
14. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Williams M, Zajarias A, et al. Health-Related Quality of Life After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. août 2012;60(6):548-58.
15. Cribier A, Durand E, Eltchaninoff H. Patient selection for TAVI in 2014: is it justified to treat low- or intermediate-risk patients? The cardiologist's view. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. sept 2014;10 Suppl U:U16-21.
16. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 28 avr 2016;374(17):1609-20.
17. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, et al. One-Year Outcomes of Cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: The European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN Valve. *Circulation*. 26 juill 2011;124(4):425-33.
18. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreur K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1705-1715.
19. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. nov 2011;58(20):2130-8.
20. Baron SJ, Arnold SV, Herrmann HC, Holmes DR, Szeto WY, Allen KB, et al. Impact of Ejection Fraction and Aortic Valve Gradient on Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. mai 2016;67(20):2349-58.
21. Ben-Dor I, Gaglia MA, Barbash IM, Maluenda G, Hauville C, Gonzalez MA, et al. Comparison between Society of Thoracic Surgeons Score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med*. nov 2011;12(6):345-9.

22. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler P-Y, Bessou J-P, et al. Performance Analysis of EuroSCORE II Compared to the Original Logistic EuroSCORE and STS Scores for Predicting 30-Day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol.* mars 2013;111(6):891-7.
23. Puri R, Iung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 21 juill 2016;37(28):2217-25.
24. Lindman BR, Alexander KP, O’Gara PT, Afilalo J. Futility, Benefit, and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* juill 2014;7(7):707-16.
25. Arai T, Lefèvre T. Who is the right patient for TAVI? *J Cardiol.* mars 2014;63(3):178-81.
26. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society. *J Am Geriatr Soc.* oct 2012;60(10):1957-68.
27. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol.* mars 2010;55(13):1318-27.
28. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *J Am Coll Cardiol.* févr 2014;63(7):636-46.
29. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2 févr 2010;121(4):505-11.
30. Weber T, et al. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 20 janv 2004;109(2):184-9.
31. Harbaoui B, Courand P-Y, Milon H, Fauvel J-P, Khettab F, Mechtouff L, et al. Association of various blood pressure variables and vascular phenotypes with coronary, stroke and renal deaths: Potential implications for prevention. *Atherosclerosis.* nov 2015;243(1):161-8.
32. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. Reduced Systemic Arterial Compliance Impacts Significantly on Left Ventricular Afterload and Function in Aortic Stenosis: Implications for Diagnosis and Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 19 juill 2005;46(2):291-8.
33. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, Aitken S, Bolton CE, Munnery M, et al. Aortic Calcification Is Associated With Aortic Stiffness and Isolated Systolic Hypertension in Healthy Individuals. *Hypertension.* 1 mars 2009;53(3):524-31.
34. Brahim Harbaoui, Pierre-Yves Courand, Nicolas Girerd, Pierre Lantelme. Aortic Stiffness Complex Evaluation But Major Prognostic Significance Before TAVR. *J Am Coll Cardiol.* sept 2015;66(13):1521.

35. Brahim Harbaoui, Pierre-Yves Courand, Paul Charles, Raphael Dauphin, Loic Boussel, Olivier Jegaden, et al. Aortic Calcifications Present the Next Challenge After TAVR. *J Am Coll Cardiol.* mars 2015;65(10):1057-8.
36. Harbaoui B, Montoy M, Charles P, Boussel L, Liebgott H, Girerd N, et al. Aorta calcification burden: Towards an integrative predictor of cardiac outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Atherosclerosis.* mars 2016;246:161-8.
37. Parker KH. A brief history of arterial wave mechanics. *Med Biol Eng Comput.* févr 2009;47(2):111-8.
38. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic Stiffness. *J Am Coll Cardiol.* avr 2011;57(14):1511-22.
39. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 25 sept 2006;27(21):2588-605.
40. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* mars 2012;30(3):445-8.
41. Londono Hoyos FJ, Bossuyt J, Segers P, Van Bortel L. An easy and intuitive web interface for the assessment of measurements of carotid-femoral pulse wave velocity and local arterial stiffness relative to the reference values database. *ARTERY RESEARCH.* Artery 15. 2015;p. 43.
42. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic Diameter, Aortic Stiffness, and Wave Reflection Increase With Age and Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension.* 1 avr 2005;45(4):652-8.
43. Courand PY, Lantelme P. Mesure de la pression centrale: y a-t-il un intérêt en pratique? *Réal Cardiol.* oct 2012;289:28-31.
44. Zieman SJ, et al. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24 févr 2005;25(5):932-43.
45. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236-1241.
46. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39(1):10-15.
47. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, Metabolic, and Genetic Mechanisms of Vascular Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 avr 2014;34(4):715-23.
48. Ladich E, Yahagi K, Romero ME, Virmani R. Vascular diseases: aortitis, aortic aneurysms, and vascular calcification. *Cardiovasc Pathol.* sept 2016;25(5):432-41.

49. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J.* 1 juin 2014;35(23):1515-25.
50. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 1 juill 2009;20(7):1453-64.
51. Atkinson J. Aging of arterial extracellular matrix elastin: etiology and consequences. *Pathol Biol (Paris).* sept 1998;46(7):555-9.
52. Bobryshev YV, Lord RSA, Warren BA. Calcified deposit formation in intimal thickenings of the human aorta. *Atherosclerosis.* 1 nov 1995;118(1):9-21.
53. Elliott RJ, McGrath LT. Calcification of the human thoracic aorta during aging. *Calcif Tissue Int.* 1994;54(4):268-273.
54. Demer LL, Tintut Y. Mineral Exploration: Search for the Mechanism of Vascular Calcification and Beyond The 2003 Jeffrey M. Hoeg Award Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 10 janv 2003;23(10):1739-43.
55. Tohno S, Tohno Y. Age-related differences in calcium accumulation in human arteries. *Cell Mol Biol Noisy-Gd Fr.* déc 1998;44(8):1253-63.
56. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial Stiffness and Hypertension: Emerging Concepts. *Hypertension.* 1 janv 2010;55(1):9-14.
57. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G, et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens.* août 2013;31(8):1517-26.
58. Dao H, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: Impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res.* 1 mai 2005;66(2):307-17.
59. Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of Medial Elastic Fibers and Aortic Elasticity. *Hypertension.* 4 janv 1997;29(4):999-1006.
60. Essalihi R, Dao HH, Yamaguchi N, Moreau P. A new model of isolated systolic hypertension induced by chronic warfarin and vitamin K1 treatment. *Am J Hypertens.* févr 2003;16(2):103-10.
61. Ng K, Hildreth CM, Phillips JK, Avolio AP. Aortic stiffness is associated with vascular calcification and remodeling in a chronic kidney disease rat model. *AJP Ren Physiol.* 1 juin 2011;300(6):F1431-6.
62. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 7 janv 2000;15(7):1014-21.

63. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71(8):802-807.
64. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. *Geriatr Gerontol Int.* sept 2009;9(3):246-52.
65. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 30 oct 2007;23(2):586-93.
66. Cho I-J, Chang H-J, Park H-B, Heo R, Shin S, Shim CY, et al. Aortic calcification is associated with arterial stiffening, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction in elderly male patients with hypertension. *J Hypertens.* août 2015;33(8):1633-41.
67. Sekikawa A, Shin C, Curb JD, Barinas-Mitchell E, Masaki K, El-Saed A, et al. Aortic stiffness and calcification in men in a population-based international study. *Atherosclerosis.* juin 2012;222(2):473-7.
68. Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienczyk PJ. Arterial Stiffening Relates to Arterial Calcification But Not to Noncalcified Atheroma in Women. *J Am Coll Cardiol.* mars 2011;57(13):1480-6.
69. Cecelja M, Hussain T, Greil G, Botnar R, Preston R, Moayyeri A, et al. Multimodality Imaging of Subclinical Aortic Atherosclerosis: Relation of Aortic Stiffness to Calcification and Plaque in Female Twins. *Hypertension.* 1 mars 2013;61(3):609-14.
70. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand L-G. Assessment of Aortic Valve Stenosis Severity. *Circulation.* 22 févr 2000;101(7):765-71.
71. Pibarot P, Dumesnil JG, Mathieu P. Nouveautés sur le rétrécissement valvulaire aortique. *MS Rev.* 2007; 23:81-7
72. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic Hypertension in Low Gradient Severe Aortic Stenosis with Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 16 août 2013;CIRCULATIONAHA.113.003071.
73. Dumesnil JG, Pibarot P. Letter by Dumesnil and Pibarot Regarding Article, « Systemic Hypertension in Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction ». *Circulation.* 1 juill 2014;130(1):e5.
74. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the Valvuloarterial Impedance to Predict Adverse Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 8 sept 2009;54(11):1003-11.
75. Baumgartner H, Otto CM. Aortic Stenosis Severity. *J Am Coll Cardiol.* sept 2009;54(11):1012-3.

76. Yotti R, Bermejo J, Gutiérrez-Ibañes E, Pérez del Villar C, Mombiela T, Elízaga J, et al. Systemic Vascular Load in Calcific Degenerative Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* févr 2015;65(5):423-33.
77. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler P-Y, Bessou J-P, et al. Transfemoral aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN and Edwards SAPIEN XT prosthesis using exclusively local anesthesia and fluoroscopic guidance: feasibility and 30-day outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* mai 2012;5(5):461-7.
78. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* nov 2012;6(6):366-80.
79. Jayalath RW, Mangan SH, Golledge J. Aortic Calcification. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* nov 2005;30(5):476-88.
80. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation.* 20 mars 2001;103(11):1529-34.
81. Bowden DJ, Aitken SRI, Wilkinson IB, Dixon AK. Interobserver variability in the measurement of abdominal aortic calcification using unenhanced CT. *Br J Radiol.* 1 janv 2009;82(973):69-72.
82. Jayalath RW, et al. Letter to the Editor: Quantification of Abdominal Aortic Calcification on CT. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 déc 2005;26(2):429-30.
83. Gotzmann M, Czauderna A, Aweimer A, Hehnen T, Bösche L, Lind A, et al. B-type natriuretic peptide is a strong independent predictor of long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Dis.* sept 2014;23(5):537-44.
84. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* sept 2003;18(9):1731-40.
85. Jacobs PC, Gondrie MJ, Mali WP, Oen AL, Prokop M, Grobbee DE, et al. Unrequested information from routine diagnostic chest CT predicts future cardiovascular events. *Eur Radiol.* août 2011;21(8):1577-85.
86. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, Ruge H, Krane M, Deutsch M-A, et al. The evolution and prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in predicting 1-year mortality in patients following transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol.* janv 2013;25(1):38-44.
87. Nombela-Franco L, Trigo M del, Morrison-Polo G, Veiga G, Jimenez-Quevedo P, Abdul-Jawad Altisent O, et al. Incidence, Causes, and Predictors of Early (≤ 30 Days) and Late Unplanned Hospital Readmissions After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* nov 2015;8(13):1748-57.

88. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet Lond Engl.* 8 nov 1997;350(9088):1349-53.
89. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med.* sept 2001;111(4):274-9.
90. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* sept 2008;10(9):824-39.
91. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 4 mars 2015;350:h910.
92. Spargias K, Polymeros S, Dimopoulos A, Manginas A, Pavlides G, Balanika M, et al. The predictive value and evolution of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels following transcatheter aortic valve implantation. *J Intervent Cardiol.* oct 2011;24(5):462-9.
93. Koskinas KC, O'Sullivan CJ, Heg D, Praz F, Stortecky S, Pilgrim T, et al. Effect of B-type Natriuretic Peptides on Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 15 nov 2015;116(10):1560-5.
94. Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, D'Amico M, Biondi Zoccai G, et al. Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 1 nov 2014;114(9):1447-55.
95. O'Neill BP, Guerrero M, Thourani VH, Kodali S, Heldman A, Williams M, et al. Prognostic Value of Serial B-Type Natriuretic Peptide Measurement in Transcatheter Aortic Valve Replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol.* 1 mai 2015;115(9):1265-72.
96. Vizzardi E, D'Aloia A, Fiorina C, Bugatti S, Parrinello G, De Carlo M, et al. Early regression of left ventricular mass associated with diastolic improvement after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* oct 2012;25(10):1091-8.
97. Zakkar M, Alassar A, Lopez-Perez M, Roy D, Brecker S, Sharma R, et al. Left ventricular remodeling after transcatheter aortic valve implantation: one-year follow-up study. *Innov Phila Pa.* févr 2015;10(1):44-7.
98. Magalhaes MA, Koifman E, Torguson R, Minha S 'ar, Gai J, Kiramijyan S, et al. Outcome of Left-Sided Cardiac Remodeling in Severe Aortic Stenosis Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 15 août 2015;116(4):595-603.

99. Lindman BR, Stewart WJ, Pibarot P, Hahn RT, Otto CM, Xu K, et al. Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations. *JACC Cardiovasc Interv.* juin 2014;7(6):662-73.
100. Koifman E, Magalhaes MA, Ben-Dor I, Kiramijyan S, Escarcega RO, Fang C, et al. Impact of Pre-Procedural Serum Albumin Levels on Outcome of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol.* 1 mai 2015;115(9):1260-4.
101. Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R, et al. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T (hsTNT) levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Cardiovasc Ther.* 6 juill 2016; 10.1111/1755-5922.12208
102. Safar ME. De-stiffening drug therapy and blood pressure control. *Integr Blood Press Control.* 2010;3:1-9.
103. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, for the REASON Project coordinators and investigators. Improvement in Blood Pressure, Arterial Stiffness and Wave Reflections With a Very-Low-Dose Perindopril/Indapamide Combination in Hypertensive Patient. A Comparison With Atenolol. *Hypertension.* 2001; 38: 922-926
104. Bulpitt CJ, Webb R, Beckett N, Peters R, Cheek E, Anderson C, et al. Antihypertensive treatment decreases arterial stiffness at night but not during the day. Results from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *Blood Press.* 22 août 2016;1-6.

RESUME

Introduction : Le transcatheter aortic valve implantation (TAVI) a révolutionné la prise en charge du rétrécissement aortique serré ces quatorze dernières années. Quelques procédures paraissent néanmoins futiles au vue du peu de bénéfice obtenu. Les calcifications de l'aorte thoracique, reflet de la rigidité aortique, pourraient être un facteur prédictif d'évènements cardiovasculaires post TAVI.

Objectif : L'objectif de notre étude est de valider un logiciel semi-automatique pour le calcul du volume des calcifications de l'aorte puis de tester la valeur pronostique de ces calcifications en terme de mortalité et d'insuffisance cardiaque.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, non interventionnelle et monocentrique. L'angioscanner du bilan pré TAVI a été analysé pour 331 patients implantés d'un TAVI au CHU de Rouen entre janvier 2010 et décembre 2014. Pour chaque patient les volumes de calcifications de l'aorte thoracique ascendante (CAA), descendante (CAD) et thoracique totale (CAT) ont été déterminés grâce à un logiciel semi-automatique crée pour le projet.

Résultats : La reproductibilité intra et inter-observateur des mesures à l'aide du logiciel ainsi que la corrélation des résultats avec les mesures manuelles de référence sont excellentes. Le suivi moyen des patients a été de 706 ± 433 jours. Après analyse multivariée avec ajustement sur les facteurs confondants, CAT apparaît comme facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire pour des seuils élevés de volumes de calcifications, situés entre 4000 et 5000 mm³, (HR(seuil4000)=1,51, IC95%[0,89-2,56], p=0,124 ; HR(seuil5000)=1,94, IC95%[1,08-3,47], p=0,026). CAD est un facteur prédictif indépendant de NTproBNP élevé pré TAVI ($\beta=0,11$, p=0,046), post TAVI immédiat ($\beta=0,12$, p=0,051) et post TAVI à un an ($\beta=0,19$, p=0,030). Par contre, aucune relation significative n'a été retrouvée entre les calcifications aortiques et le critère « réhospitalisation pour insuffisance cardiaque à un an post TAVI ».

Conclusion : CAT est un paramètre rapide à mesurer, grâce au logiciel validé par notre travail, n'ajoutant ni examen ni coût supplémentaire au bilan pré TAVI. Ce paramètre paraît prometteur pour la stratification du risque après TAVI. Une validation supplémentaire dans des cohortes indépendantes est nécessaire.

Mots clés : Rétrécissement aortique, TAVI, calcifications aortiques, rigidité aortique, NTproBNP, facteur pronostique.

ABSTRACT

Background : Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has markedly changed the therapeutic management of severe aortic stenosis in the last ten years. Yet, some procedures remain futile given their poor outcome. Thoracic aorta calcifications, a surrogate of aortic stiffness, seem to predict cardiovascular events after TAVI.

Purpose : In the present study, we aimed at validating a semi-automatic software to measure aortic calcification volume; the second aim was to test the prognostic value of aortic calcifications on mortality and heart failure.


Methods : This is a prospective, non-interventional, single-center study. Multidetector computer tomography (MDCT) was analyzed for 331 patients implanted in Rouen University Hospital between January 2010 and December 2014. For each patient, calcification volume of ascending thoracic aorta (CAA), descending thoracic aorta (CAD) and total thoracic aorta (CAT) were determined using a semi-automatic software designed for this study.

Results : The intra and inter-observer reproducibilities of the semi-automatic measurements as well as the correlation with manual measurements were excellent. Average follow-up was 706 ± 433 days. After multivariate analysis adjusting for confounding factors, CAT appeared as a predictor of cardiovascular mortality for high thresholds of calcifications, between 4000 and 5000mm³ (HR (thresholds4000) = 1,51, 95% CI [0.89 -2.56], p = 0.124; HR (thresholds5000) = 1,94, 95% CI [1.08 to 3.47], p = 0.026). CAD was an independent predictor of high NTproBNP level before TAVI ($\beta = 0.11$, p = 0.046), immediately after TAVI ($\beta = 0.12$, p = 0.051) and one year after TAVI ($\beta = 0.19$, p = 0.030). No significant relationship was found between aortic calcifications and rehospitalization for heart failure.

Conclusions : CAT is easy to measure, with the software validated by our study, without adding more exam or extra cost before TAVI. This parameter seems promising for risk stratification after TAVI. Further validation in independent cohorts is warranted.

Key words : severe aortic stenosis, TAVI, aortic calcifications, aortic stiffness, NTproBNP, predictor factor.



 06 01 99 75 70

contact@imprimerie-mazenod.com

www.thesesmazenod.fr