HAL
open science

Le rétrécissement aortique en 2017 : revue des connaissances et évolution dans la prise en charge 15 ans après la première implantation d'une valve aortique par voie percutanée chez l'homme. Analyse de la cohorte rouennaise, suivi à long-terme durabilité

Guillaume Avinée

To cite this version:

Guillaume Avinée. Le rétrécissement aortique en 2017 : revue des connaissances et évolution dans la prise en charge 15 ans après la première implantation d'une valve aortique par voie percutanée chez l'homme. Analyse de la cohorte rouennaise, suivi à long-terme durabilité. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01665282

HAL Id: dumas-01665282

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01665282v1

Submitted on 15 Dec 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.

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

ANNÉE 2017 N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

Guillaume AVINÉE
Né le 11 Février 1988 à Amiens

Soutenue publiquement le 24 octobre 2017

Le rétrécissement aortique en 2017 : revue des connaissances et évolution dans la prise en charge 15 ans après la première implantation d'une valve aortique par voie percutanée chez l'Homme. Analyse de la cohorte rouennaise, suivi à long-terme durabilité .

Présidente du jury
et directrice de thèse : **Madame le Professeur Hélène ELTCHANINOFF**
Membres du Jury : **Monsieur le Professeur Fabrice BAUER**
Monsieur le Professeur Jean-Nicolas DACHER
Monsieur le Professeur Éric DURAND
Monsieur le Professeur Pierre-Yves LITZLER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

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 Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	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
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
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	Hépato-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** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
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 - Vénéréologie
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
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	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
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
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé 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
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
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	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

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** (Professeur émérite)	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
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
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

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
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 Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

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** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

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.

À Madame le Professeur Hélène Eltchaninoff,
Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de diriger ce travail. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée.
Votre humanité, reconnue par vos pairs, le personnel paramédical, les étudiants et surtout par les patients est un exemple pour nous. Je suis très heureux d'avoir l'opportunité de poursuivre mon parcours au sein de votre service et d'avoir la chance de pouvoir participer aux projets de recherche transversaux que vous avez initiés.

À Monsieur le Professeur Eric Durand,
Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée aux cours des travaux que nous avons menés, pour ta sympathie et ton amitié.
Il va de soi que je te suis également infiniment reconnaissant pour tes conseils stylistiques !

À Monsieur le Professeur Fabrice Bauer,
Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Je te remercie pour ton expertise et ta spontanéité. Je te remercie également de m'avoir concocté un stage d'échographie sur mesure à Dieppe, je ne regrette pas cette expérience.

À Monsieur le Professeur Pierre-Yves Litzler,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre accueil et les échanges instructifs que nous avons eu pendant mon stage en chirurgie cardiaque.

À Monsieur le Professeur Jean-Nicolas Dacher,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre enthousiasme et votre expertise dans le domaine de l'imagerie cardiaque. La facilité avec laquelle se passent les échanges entre radiologie et cardiologie sous votre impulsion participe grandement à la qualité des soins apportés à nos patients. Enfin, je vous remercie de vous être prêté au « jeu du SIRC » en participant activement à la préparation et à la tenue de notre séminaire de formation.

À Monsieur le Professeur Alain Cribier,
Pour votre esprit d'innovation et l'épopée passionnée et passionnante du TAVI qui se poursuit et continue de faire briller le service.

À Annick Troniou, pour ton aide indispensable à la réalisation de ce travail, pour les heures que tu ne comptes jamais, pour ton accessibilité et ta générosité infinie. L'aide que tu m'as apportée illustre, s'il le fallait encore, le rôle crucial que tu joues dans le service. Et pour ce road trip dont on avait rêvé et qui a clairement été le moment le plus sympathique de ce travail, les patients s'en souviendront longtemps et moi aussi !

À Mélanie Touet, pour ton aide dans le suivi et le recueil des données, je n'y serai pas arrivé sans toi.

Et plus largement à tous ceux qui ont œuvré à l'élaboration et l'entretien de la base de données alors que je n'étais même pas encore un bébé docteur.

Au Service de Cardiologie du CHU

Ce qui n'en sont plus (ou plus autant) :

À Bertrand, mon premier chef, pour cette partie de cache-cache passionnante, la CV de 18h30 et pour ton goût prononcé pour la littérature du 19ème siècle dont tu l'auras remarqué, je m'inspire énormément ! Mais surtout, je te remercie pour tout ce que j'ai découvert après, la passion de la pizza estivale, du tennis, de perdre ses clés. Et pour la chaussette, évidemment.

À Romain, pour ton dynamisme, ton humour, ta disponibilité, ce petit côté tendre et ferme à la fois, et ce « je ne sais quoi » parisien !

À Kevin, pour tes connaissances et la facilité que tu as de les transmettre, ton accessibilité.

À Alexandre, Camille, Bastien !

Ceux que je vais retrouver :

À Frédéric, pour ces footings qui ont révolutionné mon approche de la cardiologie et ton implication acharnée dans notre formation à l'électro !

À Arnaud, pour ta passion et ta curiosité, tu fais bouger les choses. Si ça continue, un interne de cardio va finir infectiologue.

À Bénédicte, pour ta sympathie, ta disponibilité et ton implication.

Au Docteur Tron, ou Christophe ? Vous ? Tu ? Pour ces petits instants de philosophie, ce pragmatisme et le sens de l'empirisme ! « T'y crois toi à Christophe Tron ? »

À Najime, pour ton second degré (quand on prie pour que ça en soit !), pour tes petits gestes d'encouragement à travers la vitre du kt !...

À Nicolas, notamment pour ton expertise des accents de la francophonie !

À Guillaume Viart, que je suis tellement heureux de retrouver bientôt. Ton avis est toujours bon à prendre et tes conseils précieux.

Au Service de Cardiologie du Centre Hospitalier Jacques Monod

À Philippe Bonnet, pour ton accueil lors du premier semestre, ton flegme et ta sympathie.

À Emmanuel Lecluse, pour ton « C'est toi le chef » et la bouffée d'adrénaline à chaque majoration de dose des IEC, et surtout pour le fameux « OK, coro », jamais négocié !

À Elena Popscu, pour tes qualités professionnelles et humaines infinies, tes enseignements compliqués délivrés avec simplicité et pour ton assistance dans la gestion de mon premier orage rythmique !

À Isabelle Cheradame, pour ta sympathie et ces visites mémorables à l'USIC !

À Tudor Salca pour ton expertise dans le domaine de l'anaphylaxie !

À Mohamed Sekri pour ta sympathie et ta disponibilité.

À Jean-Pierre Favier, pour mon initiation à l'échographie.

Au Service de Chirurgie Cardiaque

À Arnaud, pour tes fiches d'internat toujours bien rangées dans le cerveau, ta passion et ta sympathie.

À Catherine Nafeh – Bizet et Michel Redonnet.
À Jean-Paul Bessou, François Bouchart, Pierre-Yves Litzler, Fabien Doguet, Vincent Le Guillou pour leur accueil chaleureux et les échanges passionnants.

À l'équipe d'anesthésie, mention spéciale à Caroline pour l'enseignement du cathétérisme jugulaire et de l'échographie cardiaque en réanimation !

Au Service de réanimation de Dieppe

À Jean-Philippe Rigaud, pour l'enseignement de la rigueur, du raisonnement médical et bien sûr pour la découverte du Botran !

À Jean-Pierre Eraldi, pour ton empirisme réanimatoire hallucinant, ton humeur constante, ta patience et ton humour !

À François Bougerole, pour ta folie, ton humour raffiné et la (les) passion(s) qui t'anime(nt) ! Et aux Aliens…

À Julien Dehay, Pierre-Louis Declercq et Stéphanie Gelinotte.

Au Service de Cardiologie de Dieppe

À Ali Farhat, pour ta disponibilité et ta sympathie.

À Marc Peignon, pour ta folie.

À Caroline Lasgi, pour ta prise en charge globale, ton amour des patients, ton dévouement !

Carlos Sanchez, pour ta sympathie légendaire et ta bonne humeur !

Au service de Cardiologie de Toulouse

À Monsieur le Professeur Carrié, pour votre accueil, votre confiance, votre expertise et vos précieux conseils.

À Thibault Lhermusier, pour ta sympathie, ta confiance, tes cours accélérés de coronarographie et pour m'avoir toujours pardonné les quelques prises d'initiative maladroites ! Et surtout pour ton accent bien ancré qui manque dans le grand nord !

À Nicolas Boudou, pour ta passion transmissible du microcatheter et ton envie de la transmettre. Je ne me suis toujours pas mis aux nanards mais je ne me passe plus de Tame Impala !

À Fran Campello, pour ta patience et ton accessibilité.

À Frédéric Bouisset, pour ton sens de la didactique, pour ton amour de l'Impella et pour ne pas m'avoir transmis l'amour du cathlon !

À Meyer Elbaz, pour vos frappes nucléaires préventives qui rappellent le droit chemin, et à la confiance que vous avez su m'accorder à l'usage !

À Jérome Roncalli, El Professor, pour ma première dilat' –il n'y en n'a qu'une ! – pour votre côté intimidant qui cache une réelle accessibilité et pour votre humour et votre accent chinois légendaire !

À Romain André, pour ta patience, ta sympathie et ton application impressionnante !

À Marine Quillot ! Pour m'avoir accepté dans la famille, pour ton amitié précieuse, ton amour fracassant du glaçon, du rock, de la montagne et de chéri chéri ! Let's keep in touch !

À l'équipe paramédicale, à cette famille qui m'a accueilli pendant 6 mois si généreusement. Pour la confiance que vous m'avez accordée, pour ces moments partagés qui sont pour moi inoubliables. Vos qualités humaines et professionnelles respectives sont un rouage essentiel qui permettent la cohésion et l'excellence du service.

Au Service de Réanimation Médicale du CHU, pour cette fin d'internat en apothéose !

Au Professeur Benoit Misset.

À Madame le Professeur Fabienne Tamion ! Pour votre immense sympathie, votre passion et votre accessibilité.

À Steven Grangé, pour ton amitié, pour ton amour de la natrémie, pour ton mépris de la chlorémie, pour toutes ces choses intelligentes que tu dis et que je ne comprends pas, pour être encore à ma portée au karting (le vrai), et pour tes cheveux bouclés dans le vent qui ont fait rêver des générations d'internes. Et pour m'avoir permis de débuter une brillante carrière grâce à ce certificat médical sans lequel rien n'aurait été possible.

À Gaetan Beduneau, pour avoir été le premier fan de ma carrière de chanteur, pour ta sympathie et ton pragmatisme.

À Dorothée Carpentier, pour ta sympathie, pour m'avoir transmis ton amour de la trachéotomie et pour ta réceptivité timide mais palpable à notre humour !

À Christophe Girault, pour votre méfiance justifiée envers la compétence d'un cardiologue dans le domaine de la réanimation médicale, pour avoir toléré cette promotion d'internes psychiatriquement altérés.

À Maximilien Grall, pour ta réceptivité à l'humour déviant de tes internes et pour m'avoir laissé faires quelques ETO !

À Caroline Lemaitre, représentante en chef de la culture chti qui aurait perdue son accent mais qui a naturellement choisi le chemin de la foie. *Oui c'est un jeu de mot hépatologique.*

À Laurie Lagache, au plaisir d'avoir travaillé avec toi ! Bon courage pour la suite, en espérant te revoir dans la région !

À Elisabeth Surlemont, pour ta passion de l'échographie et ta volonté d'aller jusqu'au bout des dossiers.

Aux co internes !

LH :
Aux résidents de l'internat du Havre, à ce premier semestre épique, aux thèmes de soirées sans cesse renouvelés (ou pas !) et à Brenda qui m'y remplaçait le plus souvent !

La cardio :
À Guillaume Cellier, acolyte de Lenègre et de la chir card, pour ton amitié, le plaisir et la facilité que j'ai eu à travailler avec toi et ton coaching à l'arrivée au CHU !

À Amandine Secq, notre mère à tous !

À Maxime pour les bons moments, et les moins bons qu'on a oublié !

À Anne-Sophie, ma future co-chef ! J'ai tellement hâte d'y être ! #bialetti

À Camille, Dark Caussin !

À Thibaut, à la Procalcitonine, à ton avenir radieux et à toutes ces choses INCROYABLES ! Bosser avec toi a été un plaisir, promis après la thèse on retourne rouler !

À Pierre, le loveur retraité !

À Olivier, notre nounours mascotte, j'ai plus de photos de toi dans mon portable que de poils sur le torse. Ton enterrement d'interne va pas être compliqué !

À Adrian, le cerveau de la bande

À Sofiène, l'atout charme. A quand une petite sortie vélo ?

À Florence, droite dans ses bottes.

À Amandine, la pile à roulettes.

À Victoria, l'extra-terrestre.

À Julien, on s'est connu trop tard !

À Grégoire, « Salut bonhomme ! »

À Bastien, l'homme au tableur infini.

À Madame Huché !

Et aux plus vieux et aux plus jeunes que j'ai moins connus !

La team de Dieppe :
À Benoit, le diamant de la réanimation ! <3

À Raphaël, le bricoleur, le kiteur, le mec à qui on ne la fait pas ! Nos sessions kite sont trop peu nombreuses, il faut que ça change !

À Vincent, le fou, le papa bientôt ! Ça va nous faire du changement, ou peut-être pas ?

À Vero, Véronique pour les intimes, et à ton sanibroyeur !

La bande à Philou :
À Laurent, le clottal, le charmant et surprenant, promis un jour je chronomètre un 50.

À Recton, le plus beau des gastros, merci d'être ce que tu es ! Tu rends ses lettres de noblesse à ta spécialité malodorante.

À Laure, *Los Pechos* comme on l'appelle au pays.

À Alban, et à toutes ses sœurs. La famille Mauger semble être un monde parallèle merveilleux

À Xavier, le noblesse réanimatoire, le mont chauve majestueux.

À Boris, l'urgentiste en costume trois pièce qui ne te laisse jamais dans la merde. Merci pour les madeleines.

À Ségolène, pneumurgien ou chirmologue ? Le côté obscur t'habite mais tu luttes admirablement.

Au Docteur Philochard, pour votre savoir infini, votre amour de faire des croix sur des press de dialyse et ce qu'on a fait de toi en quelques mois… La néphro n'a qu'à bien se tenir !

À Céline, pour ta sympathie, ton humeur constante et ton amour du Full Contact.

Aux amis !

À Alexis, on n'est pas nés dans le même berceau mais c'est pas loin. J'ai du mal à réaliser qu'on se côtoie depuis si longtemps (probablement avant même ta naissance !). L'Histoire a finalement pris un tournant irrémédiable lorsque nos chemins se sont retrouvés parallèles sur les bancs de la fac. Je t'admire car tu es à la fois extrêmement brillant, intègre et juste. Je t'aime car tu es un Homme de principes et que tu m'autorises à ne pas (toujours) les respecter ! On aura vécu les rockets du nouvel an rue Jean Froissart, les parties de Goldeneye, la sensation de l'adrénaline, l'amour de la montagne… Il y aura des tempêtes mais on sera toujours là !

À Camille, parce que tu seras toujours là, y a peu de rescapés de ces années mais l'essentiel y est. Pour ton amour des gens, pour tout ce que m'apporte notre amitié et pour ce que tu me pardonnes toujours !

À Benjamin, je culpabilise de ne pas assez t'appeler. Pour toute l'affection que j'ai pour toi et pour ce que j'admire ton courage.

À Nathanaël, pour ton intégrité, tes idées et l'énergie que tu mets dans leur réalisation. Pour cette bataille épique pour le trône de l'internat où la violence du combat a fini par nous rappeler que finalement, l'internat ça se gagne avec une bonne paire d'obus bien placés, le reste ne sont que des mots ! Aussi pour toutes ces confessions qui me donnent l'impression de parler à mon journal intime. Je sais que même sous la torture, avec une batterie de 205 GTI et les pinces crocos sur les sacoches tout ça moisira en toi jusque dans la tombe. Et à Julie, qui a généreusement accepté de me laisser une place dans ton cœur et enfin à ta descendance qu'on a hâte d'accueillir. I <3 Bayard.

À Antonin, ô Capitaine mon capitaine ! Pawé à viwer ! Sans toi la voile est moins musicale, j'espère que notre petite tradition va perdurer !

À Marion, ma cointerne du premier jour. J'ai tellement de chance d'avoir croisée ta route ! De t'avoir vue t'épanouir et te voir faire autant de projets. Pour tout ce qu'on a vécu depuis avec Jojo et Roméo !

À Jocelyne et Bruno, pour votre accueil au Cergne, la découverte des gratons et des andouilles au beurre, et surtout : Le saviez-vous ? « L'histoire des bougies un soir de décembre… »

À Jordan, « Molo Choco ! » Du canapé au Dr Goyé, ton décès à Etretat et puis la renaissance… Pour ta constance, ton calme à toute épreuve, pour l'estime que je te porte et le bonheur que j'ai de bientôt pouvoir en témoigner.

À Antoine, tu ne me transmettras pas la passion du welsh ni des clubs sur mesure mais là n'est pas l'essentiel ! Pour ton petit côté indigné et ton ramage qui tient le coup mine de rien ! Et surtout parce que tu es un ami qui dit tout, même quand on n'a pas envie de l'entendre et ça signifie beaucoup.

À Agathe, pour nos débats houleux, pour ta conduite exemplaire, pour cette lumière qui brille en toi (et je ne parle pas encore de ça) ! Et pour la maman que tu vas bientôt devenir (ça y est j'en parle), je te pardonne de ne pas me désigner parrain (pour cette fois).

À Quentin, mon acolyte des premiers jours rouennais, hâte de t'y revoir ! J'attends ton guide du routard spécial bars, boites, salles de concerts !

À Clément et Julie, pour votre amitié, les petits diners et le plaisir que j'ai toujours à vous retrouver !

À Jean pour cette année qu'on a partagé avec tant d'autre que j'ai déjà remerciés. *(Ça donnera l'envie à certains de lire mon mémoire de master j'imagine)*

À Pierre, le nouveau de la bande. Le BG de l'internat, petite pépite réanimatoire. Pour ta spontanéité et ton sens du rythme. Pour tes exploits en skate et pour le petit nounours qui se cache dans ce corps d'athlète !

Et à Jean Doud ! Tu réalises avec une autre nos projets ! Goujat ! De toute façon un jour j'épouserai Moana et tu seras deg ! On est en train de perdre notre tradition avec Laura mais les diners au Rotamagus et les kite trip c'est pas mal non plus !

À la famille

À mon Grand-Père, Michel Cazé
J'aurais voulu partager ce moment avec toi.
Pour l'exemple que tu es pour moi.
Parce que tu m'accompagnes chaque jour.
Et pour tout ce que je n'écrirai pas ici. Et pour les pommes…

À ma Grand-Mère, Josiane Cazé, pour l'amour que tu fais rayonner sur ceux qui t'entourent, pour la force dont tu fais preuve.

À mes grands-parents, Jean-Claude et Monique Avinée, pour l'amour et la fierté que vous nous renvoyez, pour votre humour et vos coups de gueule.

À mes frères, Christophe et Nicolas, pour tout ce qu'on a vécu, pour ce qu'on s'est tanné le cuir, pour le bébé en vue et ceux qui pourraient suivre.

À mes parents, Pierre et Maryline pour votre amour, votre confiance et votre soutien. Pour avoir nourri la curiosité et pour l'éducation que vous nous avez donnée. Pour nous avoir écouté sans jamais nous brider. Pour nous avoir guidé. Ich bin glücklich, euch als Eltern zu haben!

Plan

Introduction et Objectifs 3

Généralités 3
Epidémiologie 3
Anatomie 5
Histopathologie 8
Physiopathologie 12
Signes fonctionnels 14
Signes cliniques 15
Examens paracliniques 16
Formes particulières 21
Traitement du rétrécissement aortique 23
Traitement médical *23*
Traitement chirurgical *24*
Traitement percutané *26*
Dégénérescence de bioprothèse 40
Thrombose valvulaire 42

Matériel et Méthodes 45
Patients 45
Recueil des données 46
Procédures 46
Définition des évènements 49
Analyses statistiques 51

Résultats 53
Population 53
Procédures 57
Complications per procédure 58
Résultats à 30 jours 60
Survie à long-terme 69
Endocardite 73
Dégénérescence valvulaire 74
Thrombose valvulaire 78

Discussion 80

Limitations 105

Perspectives 105

Conclusion 106

Table des illustrations 107

Références 108

Annexe 1 : Critères VARC 2 115

Annexe 2 : Caractéristiques des patients à l'admission 117

Annexe 3 : Caractéristiques per et post procédure 119

Annexe 4 : Facteurs de risque de mortalité à 30 jours 120

Annexe 5 : Facteurs de risque de mortalité à long-terme 121

Abréviations

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AKT : Acute Kidney Injury

BMP2 : Bone Morphogenic Protein 2

CI95% : Intervalle de Confiance à 95%

ETO : Echocardiographie TransOesophagienne

ETT : Echocardiographie TransThoracique

IA : Insuffisance Aortique

IL1 : InterLeukine 1

ERK : Extracellular Regulated Kinase

HR : Hazard Ratio

LDL : Low Density Lipoprotein

MMP : MetalloProtéases Matricielles

OD : Oreillette Droite

OG : Oreillette Gauche

TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

TGFß : Tumor Growth Factor Beta

TM : Temps – Mouvement

VARC : Valve Academic Research Consortium

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

Introduction et Objectifs

Le rétrécissement aortique est aujourd'hui la valvulopathie aortique la plus fréquente dans les pays occidentaux, touchant principalement les patients les plus âgés (1). Jusqu'à un temps récent, près d'un tiers des patients ne pouvaient bénéficier d'une prise en charge optimale de cette valvulopathie, le plus souvent compte-tenu d'une contre-indication à la prise en charge chirurgicale (2). Depuis la première implantation d'une valve aortique par voie transcatheter (TAVI) chez l'Homme par le Professeur Alain Cribier et son équipe dans notre centre (3), la technique s'est très largement répandue et le champs de ses indications a rapidement évolué (4).

L'extension progressive des indications du TAVI pose la question primordiale du devenir à long-terme des patients et notamment de la durabilité des prothèses implantées. De par son caractère pionnier, notre centre présente la cohorte la plus ancienne de patients implantés par cette technique.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur le rétrécissement aortique, sa physiologie et les évolutions dans sa prise en charge en s'appuyant sur l'analyse de la série globale de notre centre pionnier incluant les patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve percutanée entre le 16 avril 2002 et le 16 avril 2017. Nous détaillerons leurs caractéristiques, les résultats à court et long-terme et en particulier la survenue de dégénérescence des bioprothèses.

Généralités

Epidémiologie

Deux phénomènes concourent à la forte prévalence du rétrécissement aortique dégénératif au sein du spectre des valvulopathies : d'une part la diminution de l'incidence des

valvulopathies rhumatismales grâce au traitement des angines streptococciques par amoxicilline ; d'autre part, le vieillissement de la population.

En effet, la prévalence du rétrécissement aortique augmente avec l'âge. D'après le dernier rapport annuel de l'American Heart Association, la prévalence du rétrécissement aortique calcifié dans la population américaine de plus de 75 ans est de 2,8% (1). Une étude épidémiologique norvégienne publiée en 2013 détaille l'augmentation de la prévalence de la maladie avec l'âge (5). Elle montre que dans la décennie qui précède les 60 ans, la prévalence du rétrécissement aortique n'est que de 0,2%, puis 1,3% de 60 à 69 ans, 3,9% de 70 à 79 ans et enfin 9,8% chez les plus de 80 ans. Dans cette même étude, les auteurs mettent également en évidence le phénomène d'accélération dans l'évolution de la maladie. Après une période d'évolution initiale lente, au fur et à mesure du développement de la sténose, l'évolution annuelle du gradient s'accélère.

Avant l'âge de 65 ans, la sténose aortique est très largement associée à la bicuspidie aortique qui constitue une entité différente du **rétrécissement aortique calcifiée dégénératif**, ou **maladie de Mönckeberg**. La prévalence de la bicuspidie aortique dans la population générale est de 1 à 2 % (1). Elle peut évoluer vers le rétrécissement aortique ou l'insuffisance aortique, avec ou sans dilatation de l'aorte ascendante. Dans une étude publiée en 2008 portant sur le suivi des patients porteurs d'une bicuspidie aortique asymptomatique non « dégénérée » ou présentant des signes mineurs de dégénérescence diagnostiquée à l'occasion d'un examen de routine, la survie à 20 ans est de 90%, le taux de recours à la chirurgie à 20 ans est de 24% (dans 68% des cas pour une dégénérescence sténosante de la valve bicuspide). Enfin, l'âge moyen au temps de la chirurgie était de 49 ans (6).

Anatomie

La fonction mécanique du cœur est étroitement liée à celle des valvules cardiaques, leur fonction étant d'assurer la circulation unidirectionnelle antérograde du flux sanguin. Le cœur présente 4 valvules. Deux valvules auriculoventriculaires, à droite la valve tricuspide composée de 3 feuillets, à gauche la valve mitrale composée de deux feuillets. Leur fonction est en partie assurée par l'existence d'un appareil sous valvulaire (cordages et piliers) arrimant le bord libre des valves au versant endoventriculaire permettant d'assurer leur continence. Les deux valvules « ventriculo-artérielles » présentent une structure différente des deux précédentes. Elles ne mettent en jeu aucun appareil sous valvulaire, leur continence étant assurée par la structure semi-lunaire de chacune des trois valves qui les composent.

La valve aortique saine est donc composée de 3 sigmoïdes (ou cusps, ou valves semi lunaires) formant la valvule aortique. La structure de ces valves est à la fois souple et résistante (Figure 1).

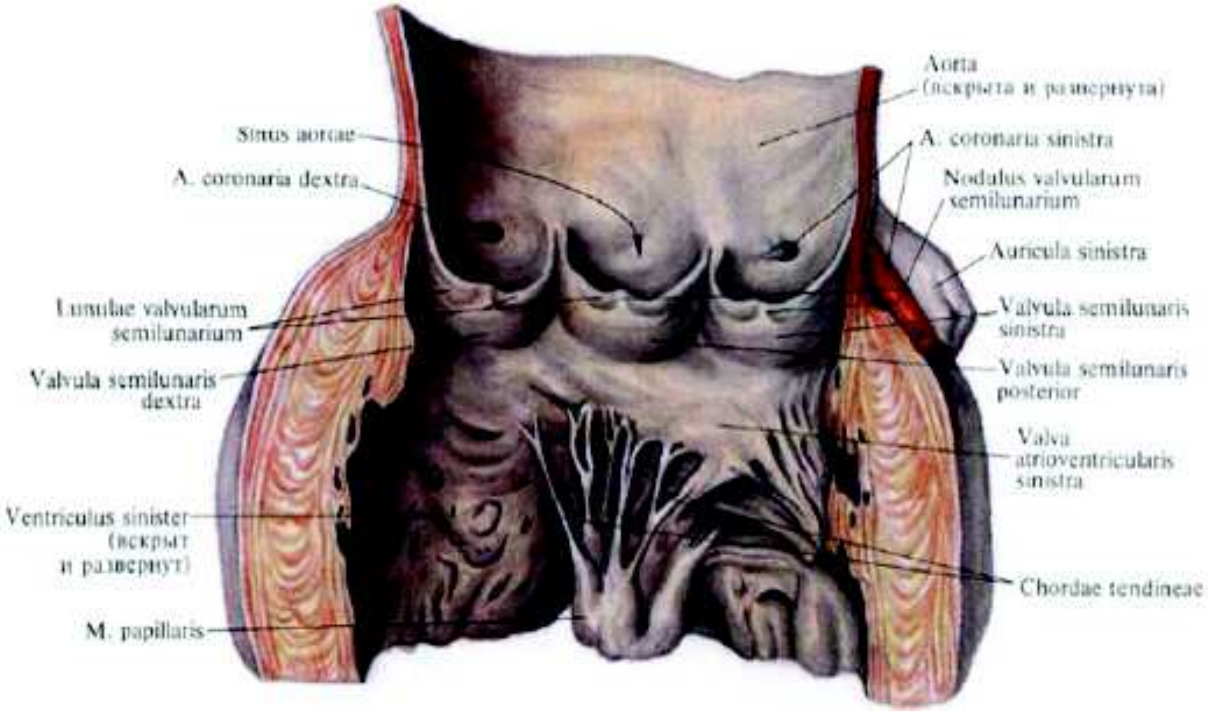


Figure 1 Planche d'anatomie, orifice aortique mis à plat. Incision via la commissure antérieure.

Au cours de la vie, chaque valve est en moyenne soumise à $3x10^9$ mouvements répétitifs d'ouverture et de fermeture à l'occasion desquels elle doit résister à plusieurs types de contraintes : compression, tension biaxiale, flexion, cisaillement.

Leur structure histologique essentiellement avasculaire est organisée en trois couches (7). La couche centrale, appelée **spongiosa** est une couche de tissu conjonctif associant fibroblastes, myofibroblastes et matrice extra-cellulaire riche en collagène non fibrillaire et protéoglycanes. Elle assure la régénération des couches superficielles. Le versant aortique de la valve est appelé **fibrosa**. Elle est composée d'une couche de cellules endothéliales vasculaires couvrant une matrice extra-cellulaire composée essentiellement de fibres de collagène alignées de manière circonférentielle parallèlement au bord libre, la rendant résistante aux contraintes mécaniques diastoliques.

Le versant ventriculaire est appelé **ventricularis**. Elle est composées d'une couche de cellules endothéliales vasculaires couvrant une matrice extra-cellulaire essentiellement composée de fibres d'élastine disposées de manière radiale perpendiculairement au bord libre de la valve garantissant son élasticité (8).

Il existe différentes formes de maladies sténosantes de l'orifice aortique. Elles peuvent être sous-valvulaire, sus-valvulaire ou valvulaire.

<u>Les rétrécissements sous-valvulaires</u> sont généralement en lien avec une anomalie congénitale du tractus aortique ou en lien avec un obstacle dynamique provoqué par une anomalie trophique du muscle cardiaque (cardiomyopathie obstructive).

Le rétrécissement aortique sus-valvulaire est le plus souvent en lien avec un atrésie aortique congénitale. Ces obstacles sus- et sous-valvulaires sont très rares est représentent des entités très différentes de la maladie aortique valvulaire dégénérative.

La maladie sténosante de la valve aortique apparaît le plus souvent sur des valves aortiques tricuspides ne présentant pas d'altération détectable sur un plan macroscopique chez l'adulte jeune. La maladie se déclare généralement après l'âge de 60 ans. Des anomalies histologiques proches peuvent être rencontrées à un stade plus précoce de la vie en cas d'anomalie congénitale de la morphologie valvulaire. Il s'agit généralement d'anomalies du nombre de cusps formant la valvule aortique dont la classification selon Sievers est résumée dans la Figure 2. Au premier rang de ces anomalies morphologiques, la bicuspidie aortique de type 1 désigne la fusion de deux cusps au niveau de leur commissure, formant un raphé (Figure 3). Plus rarement la bicuspidie peut être dite de type 0 (absence de raphé) ou de type 2 (lorsque deux commissures sont fusionnées). La monocuspidie est rarissime et s'assimile le plus souvent à la sténose aortique sous valvulaire congénitale.

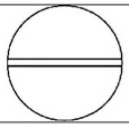
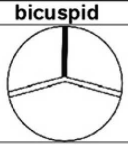
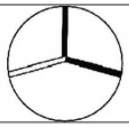
Commonly used terms		quadricuspid	tricuspid	bicuspid		
Scheme of morphological appearance						
functional characteristics	No of cusps	4	3	2	2	2
morphological characteristics	No of raphes	0	0	0	1	2
	No of cusps	4	3	purely bicuspid*	potentially tricuspid*	
				2	3 anlagen, (2 under- and 1 fully developed)	3 anlagen, (2 under- and 1 fully developed)
	Size of cusps	non-equal	equal	equal	non-equal	non-equal
	No of commissures	4	3	2	1 under- and 2 fully developed	2 under- and 1 fully developed

Figure 2 Classification des anomalies morphologiques de la valve aortique selon Sievers et al. (9)

Figure 3 Valve aortique bicuspide. Fusion de la commissure Droit/Gauche.

Enfin le rétrécissement aortique rhumatismale, s'intègre dans une pathologie souvent poly-valvulaire liée au rhumatisme articulaire aigu post streptococcique. Cette entité a quasiment disparu des pays disposant d'un accès facilité aux dérivés de la pénicilline.

Histopathologie

Les feuillets de la valve aortique sont soumis à deux types de forces, les forces hémodynamiques de cisaillement liées à l'écoulement du flux sanguin sur la valve contre le versant ventriculaire en systole et contre le versant aortique en diastole (forces de cisaillement ou shear stress), et les forces liées à la déformation structurelle de la valve au cours du cycle cardiaque (contrainte de plicature ou bending stress).

Au cours de la systole, un gradient de pression s'exerce sur la valve de manière antérograde. Par élasticité la valve s'ouvre, et se raccourcit dans les sens radial et circonférentiel. Le flux éjectionnel qui s'applique sur la valve aortique à l'état normal est laminaire.

Au cours de la diastole, le gradient de pression ventriculo aortique s'annule puis s'inverse. Par élasticité, aidée par l'inversion du gradient de pression, la valve se ferme. L'absorption de l'énergie potentielle aortique se traduit sur la valve aortique par un allongement des cusps dans les sens radial et circonférentiel. Cette caractéristique de la biomécanique valvulaire participe à la continence valvulaire et à la restitution de l'énergie potentielle au temps méso-télé-diastolique. Les forces de cisaillement s'exercent de manières différentes en fonction des cusps. Sur la cusp non coronaire, les forces de cisaillement sont turbulentes, l'effet rebond est maximal. A l'inverse, sur les cusps antéro-droite et antéro-gauche, une partie du flux s'écoule de manière laminaire vers les ostia coronaires, limitant la contrainte exercée par le flux sur la cusp.(10)

Microdissections valvulaires

A la transition entre chaque phase du cycle s'exerce une contrainte de plicature (bending stress) dont l'impact est maximal en regard de l'insertion ventriculaire de la valve (11). Cette contrainte de plicature est à l'origine de phénomènes de microdissections et micro-hématomes intra-valvulaires. Ces phénomènes sont compensés de manière physiologique par les mécanismes de cicatrisation (notion de « blessure – cicatrisation » le plus souvent désigné sous le terme anglo-saxon : « wound – healing »). Ces microlésions mettent en jeu un système physiologique de cicatrisation faisant intervenir les cellules inflammatoires.

Phase inflammatoire

Les macrophages dans la phase initiale inflammatoire de détersion participent à la destruction de la matrice extra-cellulaire altérée via la mise en jeu des métallo-protéases matricielles (MMP) et à la phagocytose des débris cellulaires, matriciels et lipidiques.

Phase de prolifération

A l'occasion de la phase suivante, dite de prolifération, les fibroblastes participent à la régénération de la matrice extra-cellulaire et du pool de cellules interstitielles.

Phase de remodelage

Enfin, la phase de remodelage correspond à la phase tardive de la cicatrisation durant laquelle on observe à l'état physiologique un ralentissement des phénomènes de prolifération, la différentiation des fibroblastes et l'organisation de la matrice extra-cellulaire en rapport avec la fonction du tissu. L'altération de la régulation de ces phénomènes, avec persistance de l'activité des métallo-protéases matricielles et la prolifération cellulaire, est à l'origine d'une inflammation disproportionnée qui majore le phénomène lésionnel aboutissant à un cercle d'auto-entretien et d'extension des lésions.

L'emballement des mécanismes inflammatoires impliqués dans cette cicatrisation pourraient être à l'origine du développement de la maladie sténosante aortique sans que ce fait soit scientifiquement établi.

Ce qui est connu en revanche est le fait que les modifications phénotypiques, à l'étage cellulaire et tissulaire sont hétérogènes (12). Les lésions histologiques précoces se réunissent en des points particuliers qui concentrent les contraintes maximales. En effet les calcifications valvulaires se concentrent à la face aortique des cusps et en particulier la cusp non coronaire qui est soumise aux contraintes turbulentes les plus importantes (10).

Sur des cultures de cellules endothéliales porcines, les flux turbulents sont à l'origine de l'expression des gènes de l'ostéosynthèse (13), alors qu'à l'inverse, les flux laminaires sont associés à la régulation négative des gènes de l'ostéosynthèse et favorisent l'expression de gènes protecteurs (14). Ces mécanismes semblent pouvoir avoir un rôle à la fois dans

l'initiation de la maladie et dans son emballement favorisé par les modifications de l'hémodynamique locale.

La phase d'activation de la maladie sténosante aortique reste donc à ce jour à clarifier. Cependant les mécanismes d'entretien et de progression de la maladie sont de mieux en mieux connus d'autant qu'ils présentent un nombre important de similarités avec les mécanismes athérosclérotiques.

Lésions valvulaires initiales

Les lésions valvulaires initiales sont caractérisées par un aspect histologiquement proche de la strie lipidique vasculaire qui se dispose généralement au niveau de la spongiosa, proche du versant aortique. Ces lésions sont composées de cellules spumeuses, macrophages plus ou moins proches de l'apoptose chargés en Low Density Lipoprotein (LDL) oxydées. Elles sont associées à des dépôts d'éléments issus du sang circulant, notamment la ferritine issue de la dégradation des érythrocytes accumulés à l'occasion des phénomènes de « wound-healing ». Durant la phase de prolifération de la maladie, les mécanismes inflammatoires mettent en jeu la participation de cytokines pro-inflammatoires dont les principales sont représentées par le *tumor growth factor ß* (TGFß) et l'*interleukine 1* (IL1). Ces signaux pro-inflammatoires activent plusieurs voies de signalisation. Les voies génétiques principales mises en jeux sont :

- *L'extracellular-regulated kinase* (ERK) et *Akt* pour la promotion de l'inflammation et des métallo-protéases matricielles.
- SMAD2 pour la promotion de l'inflammation et de la fibrose ainsi que l'activation de la voie de l'angiotensine.
- La voie du *bone morphogenic protein 2* (BMP2) pour le recrutement de cellules ostéoblastiques.

L'origine des cellules « osteoblast-like » valvulaire est discutée mais il est de plus en plus reconnu que celle-ci serait mixte, dérivant du compartiment médullaire d'une part et de la différentiation locale de myofibroblastes d'autre part. Le recrutement et l'activation de ces cellules ostéoblastiques est à l'origine d'une modification de la matrice extra-cellulaire valvulaire avec notamment un déséquilibre de la balance pyruvate ionisé / pyrophosphate ionisé en faveur du pyruvate. Ce déséquilibre est à l'origine d'un dépôt d'hydroxyapatite qui initie le phénomène de calcification (15).

Il a été également démontré qu'il existe une synthèse locale d'angiotensine II au niveau des valves aortiques remaniées via l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ces phénomènes sont principalement co-localisés avec les zones de dépôts de LDL. La synthèse locale d'angiotensine II et l'augmentation locale du nombre de récepteurs de type I de l'angiotensine participe à la promotion de la fibrose (16).

Dans la phase suivante du développement de la maladie, le dépôt lipidique s'organise au sein de structures histologiquement proches des plaques d'athéromes autour desquelles se développent la prolifération cellulaire fibroblastique et les phénomènes de calcification qui participent à l'épaississement et à la rigidification de la valve.

Physiopathologie

La post-charge ventriculaire correspond aux forces d'aval qui s'opposent à l'éjection. A l'état physiologique, celle-ci est essentiellement représentée par la pression sanguine systémique, reflet des résistances vasculaires (17). L'épaississement et la rigidification de la valve aortique est à l'origine de la création d'un obstacle à l'éjection ventriculaire gauche. Cet obstacle génère un gradient de pression ventriculo-aortique en systole qui **majore la post-charge** ventriculaire. La rigidification des feuillets valvulaires est également fréquemment associée à

un défaut de coaptation valvulaire au temps diastolique qui fait le lit de la maladie aortique (associant rétrécissement et insuffisance aortique).

Loi de Laplace :

$$Tension\ pariétale = \frac{(Pression \times rayon)}{2 \times épaisseur}$$

Conformément à la loi de Laplace (18), cette élévation de post-charge entraine une **augmentation de la contrainte pariétale**. L'adaptation ventriculaire à cette modification de charge met en jeu un phénomène d'**hypertrophie myocardique concentrique** par réplication des sarcomères en parallèle (augmentation de l'épaisseur myocardique avec modification minime du rayon de la cavité ventriculaire) qui permet une compensation mécanique au stade initial de la maladie.

L'augmentation de la masse myocardique a pour conséquence une **ischémie myocardique relative** avec baisse de la réserve coronaire. Ce phénomène est multifactoriel. Dans un premier temps, l'augmentation de la masse myocardique entraine une diminution de la densité capillaire (augmentation de la masse myocardique sans augmentation du nombre de vaisseaux), dans un second temps, l'augmentation de la contrainte pariétale diminue le gradient de pression diastolique entre le lit coronaire et le l'aorte, notamment au niveau sous endocardique (où la pression musculaire myocardique est maximale). Cette ischémie favorise notamment la fibrose myocardique qui entretient le phénomène et accélère la survenue de la dysfonction systolique et diastolique.

Au stade tardif de la maladie, l'adaptation physiologique ventriculaire est dépassée. On constate à ce stade de la maladie une **dysfonction systolo-diastolique** avec baisse du débit cardiaque en aval et une élévation de la pression pulmonaire post-capillaire en amont.

L'hypertension pulmonaire post-capillaire qui en découle entraine un remaniement de la microcirculation, dans un premier temps via des mécanismes de vaso-réactivité (hypertension pulmonaire post-capillaire réactive) puis par un remaniement fixé du réseau vasculaire pulmonaire avec fibrose micro-vasculaire et augmentation de ses résistances.

Au stade terminal de la maladie, lorsque tous les mécanismes de compensation sont dépassés, on arrive au stade d'**insuffisance cardiaque globale**.

Signes fonctionnels

Dyspnée

Le signe fonctionnel le plus constant du rétrécissement aortique est la dyspnée. Initialement la dyspnée d'effort traduit l'incapacité du myocarde à majorer son débit, le travail myocardique de repos étant déjà augmenté du fait de l'élévation des résistances à l'éjection ventriculaire. Avec l'évolution de la maladie et l'épuisement des mécanismes de compensation, apparaît une dyspnée de repos.

Angor

Dans le contexte du rétrécissement aortique, l'angor peut survenir chez un patient indemne de coronaropathie. Comme explicité dans le chapitre *physiopathologie*, il existe une baisse relative et absolue du débit coronaire chez le patient porteur d'une sténose aortique.

Syncope

Dans le contexte de rétrécissement aortique, la syncope survient généralement à l'effort. A l'occasion d'un effort physique, les résistances vasculaires baissent de manière physiologique, dans le cas du rétrécissement aortique cela engendre une augmentation du gradient de pression ventriculo-aortique qui n'est pas compensée par une augmentation du débit cardiaque, ce qui aboutit à une chute de pression vasculaire systémique et à la syncope. A l'extrême, ce mécanisme peut aboutir au désamorçage de la pompe ventriculaire et à l'arrêt cardiaque.

Plus rarement, la syncope peut être liée aux troubles du rythme ventriculaire auquel le patient ne survit que rarement. Ces troubles du rythme ventriculaires sont favorisés par l'ischémie, l'hypertrophie, la fibrose et l'insuffisance cardiaque.

Palpitations

Avec l'évolution de la maladie, l'augmentation de la pression atriale gauche entraine la dilatation de celle-ci. Cette dilatation des structures atriales s'accompagne d'une fibrose atriale qui favorise la survenue de troubles du rythme supra-ventriculaires, notamment la fibrillation atriale qui peut s'exprimer sous forme de palpitations et majorer la dyspnée.

Signes cliniques

Signes auscultatoires

Les signes cliniques du rétrécissement aortique sont dominés par les signes auscultatoires. Le principal élément auscultatoire est le **souffle systolique**. Son intensité est maximale en méso-systole. Il débute après le premier bruit et se termine avant le second. Son timbre est classiquement décrit comme intense, rude et râpeux et irradie vers les carotides. Son intensité est mal corrélée à la sévérité de la maladie car elle dépend du degré de sténose aortique et

du volume d'éjection systolique, ce dernier ayant tendance à diminuer au stade tardif de la maladie. Au stade serré on observe généralement une diminution voire une **abolition du deuxième bruit cardiaque**.

Enfin, on peut rencontrer les bruits de galop en rapport avec les signes d'insuffisance cardiaque.

Autres signes cliniques

Lorsque la sténose est serrée, les signes suivants peuvent être retrouvés :

- Le pouls artériel est ralenti et son amplitude est diminuée ;
- Le choc apexien est dévié vers le bas et la gauche ;
- Le frémissement systolique est ressenti à la palpation du manubrium sternal et des espaces intercostaux adjacents. Il témoigne d'un souffle de très forte intensité.
- Rarement, le rétrécissement aortique peut révéler des angiodysplasies digestives qui se compliquent d'hémorragies digestives généralement à bas bruit souvent découvertes par une anémie ferriprive. Le mécanisme de ces saignements est en rapport avec une altération mécanique du facteur de Willbrand. Ce tableau clinique porte le nom de Syndrome de Heyde.

Examens paracliniques

Electrocardiogramme

Cet examen peut rester normal jusqu'au stade tardif de la maladie. Cependant, on observe dans la majorité des cas des signes en rapport avec l'hypertrophie ventriculaire gauche : l'augmentation de l'indice de Sokolow et les troubles de repolarisation dans les dérivations précordiales gauches.

Des signes électriques d'hypertrophie atriale gauche sont généralement présents avec un élargissement de l'onde P dont la composante négative prédomine en V1.

Les troubles du rythme sont fréquents. A l'étage supraventriculaire, la fibrillation atriale est fréquente. A l'étage ventriculaire, les extrasystoles ventriculaires en rapport avec l'hypertrophie ventriculaire sont fréquentes, les arythmies soutenues le sont moins. Ces arythmies ventriculaires sont d'autant plus fréquentes que la fraction d'éjection est altérée.

Le rapport étroit qui existe entre l'anneau aortique calcifié et les voies de conduction, notamment le faisceau de His, peut être à l'origine de troubles de conduction auriculo ventriculaires de tous degrés.

Epreuve d'effort

Compte-tenu des risques que présente une épreuve d'effort maximale chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré, cet examen est contre-indiqué en cas de rétrécissement aortique serré symptomatique.

Cependant en cas de rétrécissement aortique asymptomatique, cet examen garde un grand intérêt lorsque se pose la question de l'indication chirurgicale. Il doit alors être réalisé dans des conditions de surveillance particulièrement étroites. Les critères de positivité de l'épreuve d'effort dans ce contexte sont la survenue d'une dyspnée, d'un angor ou d'une syncope, la chute de pression artérielle à l'effort de plus de 10 mmHg ou la survenue d'une arythmie ventriculaire sévère.

Echocardiographie transthoracique (ETT)

Le Tableau 1 résume les critères échographiques consensuels dans le diagnostic de rétrécissement aortique. Cet examen est la pierre angulaire de la prise en charge. Il est l'examen de référence dans le diagnostic de la sténose et dans le suivi de son évolution.

Tableau 1 Critères de sévérité échographique du rétrécissement aortique selon les recommandations européennes et américaines de 2009 (19)

	Aortic sclerosis	Mild	Moderate	Severe
Aortic jet velocity (m/s)	≤2.5 m/s	2.6–2.9	3.0–4.0	>4.0
Mean gradient (mmHg)	–	<20 (<30[a])	20–40[b] (30–50[a])	>40[b] (>50[a])
AVA (cm^2)	–	>1.5	1.0–1.5	<1.0
Indexed AVA (cm^2/m^2)		>0.85	0.60–0.85	<0.6
Velocity ratio		>0.50	0.25–0.50	<0.25

[a]ESC Guidelines.
[b]AHA/ACC Guidelines.

L'échocardiographie permet une évaluation multiparamétrique du rétrécissement aortique (19).

Dans un premier temps en mode 2 dimensions, l'ETT permet une évaluation morphologique de la valve, notamment le nombre de feuillets, l'épaississement valvulaire et l'altération de sa cinétique. Cependant, la planimétrie de la valve aortique en 2 dimensions n'est pas une mesure fiable de la surface aortique compte-tenu de l'anatomie valvulaire. Non réalisée en pratique courante, la charge calcique de la valve peut être approchée par quantification de l'échogénicité de la structure valvulaire (backscatters).

En mode temps-mouvement (TM) la coupe parasternale grand axe permet la mesure de la distance inter-sigmoïdienne en systole. Un chiffre inférieur à 8 mm est le reflet d'une sténose aortique sévère, cependant cette mesure manque de fiabilité et il n'est pas recommandé de porter le diagnostic sur cette donnée.

La sévérité de la sténose aortique est évaluée de façon précise en ETT grâce au recours au mode Doppler qui permet l'étude de la vitesse du flux sanguin au niveau de la valve aortique. Le gradient de pression auquel ces vitesses correspondent est déterminée par la formule suivante :

$$Gradient\ (mmHg) = 4\times vitesse\ (m/s)^2$$

Un rétrécissement aortique est dit serré lorsque la vitesse maximale du flux éjectionnel aortique est supérieure à 4 $m.s^{-1}$. La mesure de l'intégrale temps/vitesse transaortique permet de mesurer le gradient moyen transvalvulaire, une mesure supérieure à 40 mmHg définissant la sténose sévère.

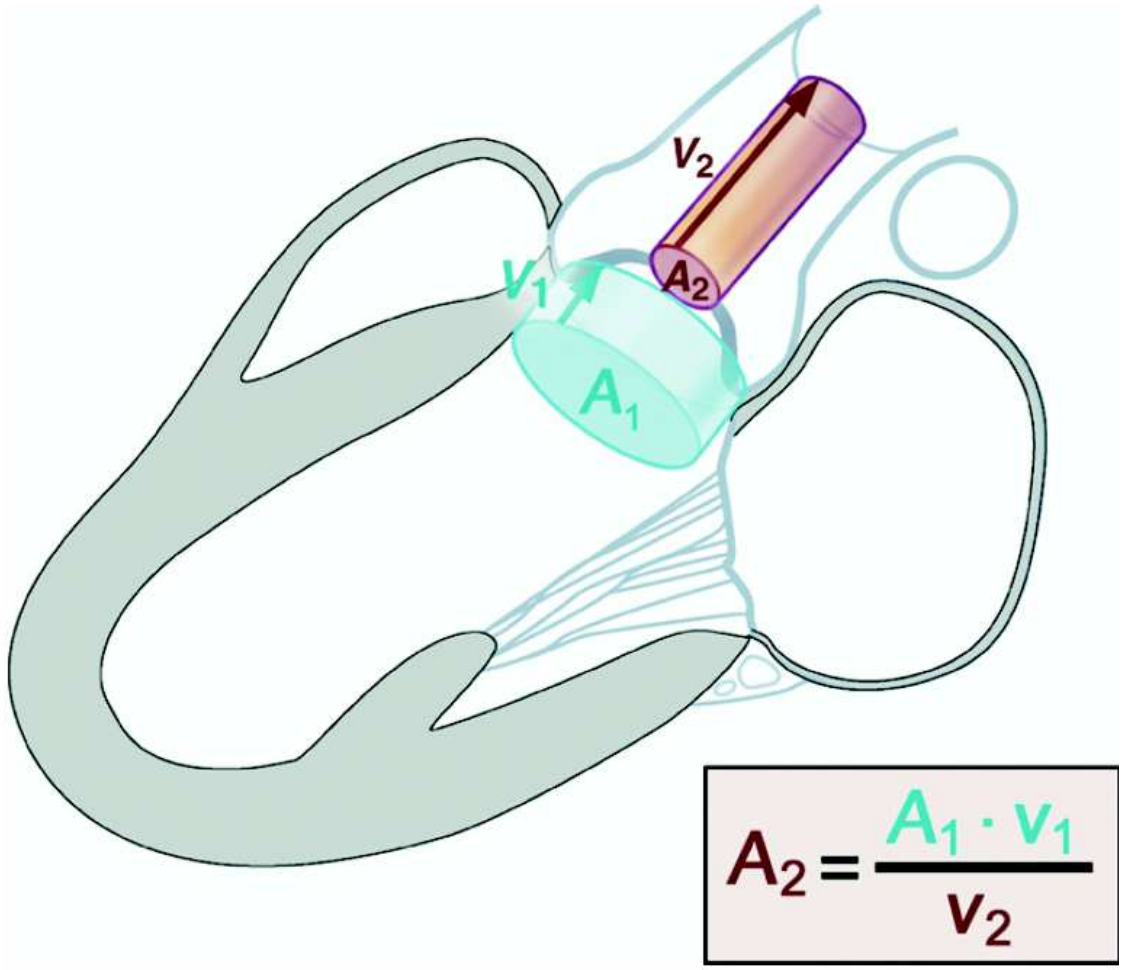


Figure 4 Schématisation de l'équation de continuité selon les recommandation européennes et américaines de 2009 (19)

L'équation de continuité permet de déterminer de façon précise et reproductible la surface aortique fonctionnelle. Le principe de base de cette mesure est la conservation du débit sanguin entre la chambre de chasse du ventricule gauche et l'orifice aortique. La mesure du diamètre de la chambre de chasse (diamètre sous-aortique) est réalisée en coupe parasternale grand axe et permet l'approximation de la surface du cercle qu'elle représente. L'intégrale temps/vitesse du flux sous aortique est déterminée grâce au Doppler pulsé sous aortique et correspond à la hauteur de sang déplacée. Ces deux mesures permettent le calcul du volume sanguin éjecté à chaque systole.

Le Doppler continu au travers de l'orifice aortique permet de déterminer l'intégrale temps/vitesse maximale du flux, correspondant à la zone de surface la plus faible. Ainsi, l'équation de continuité donne :

$$Surface\ aortique\ fonctionnelle\ (cm^2) = \frac{\pi \times (\frac{D_{CCVG}}{2})^2 \times ITV_{CCVG}}{ITV_{Ao}}$$

D_{CCVG} : Diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (cm)

ITV_{CCVG} : Intégrale temps vitesse de la chambre de chasse ventriculaire gauche (cm)

ITV_{Ao} : Intégrale temps vitesse maximale transaortique (cm)

Une mesure de surface fonctionnelle aortique inférieure à 1 cm^2 définit un rétrécissement serré. Cette mesure peut être normalisée sur la surface corporelle du patient, notamment en cas de poids extrêmement bas. Le seuil bas retenu est alors 0,6 cm^2/m^2.

L'ETT atteste également d'une potentielle insuffisance aortique associée, quantifie l'hypertrophie ventriculaire, détermine l'altération ou non de la fraction d'éjection et permet

d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique notamment par mesure du gradient de pression VD/OD par la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide qui en est le reflet.

Deux entités cliniques se distinguent par leur inadéquation entre le gradient transaortique maximal non élevé et la mesure de la surface aortique basse par l'équation de continuité, il s'agit du rétrécissement aortique en bas débit et du rétrécissement aortique à bas gradient paradoxal.

Formes particulières

Rétrécissement aortique en bas débit

Cette entité clinique réunit les trois conditions suivantes :

- Fraction d'éjection <40%
- Gradient moyen transaortique <40 mmHg
- Surface aortique calculée via l'équation de continuité inférieure à 1 cm^2 ou 0,6 cm^2/m^2

Dans cette situation, l'existence d'un bas débit cardiaque peut expliquer l'existence d'une sténose serrée associée à un bas gradient, cependant le bas débit peut amener à surévaluer la sténose aortique, correspondant à une pseudo sténose liée au bas débit aortique.

Afin de s'assurer du caractère serré de la sténose, on peut faire appel à l'échographique sous faibles doses de DOBUTAMINE. Cet examen permet de recruter la réserve contractile ventriculaire gauche (correspondant à une élévation de 20% ou plus de la fraction d'éjection ventriculaire).

En cas d'authentique sténose aortique, la surface aortique calculée ne varie pas et le gradient transvalvulaire augmente.

En cas de pseudo sténose aortique, la surface calculée augmente et le gradient transaortique ne varie pas ou peu.

Dans certains cas, l'absence de réserve contractile compromet la contribution de cet examen. Les dernières recommandations européennes ont clarifié la conduite à tenir chez ces patients (4). Lorsque la réserve contractile permet de faire le diagnostic formel, l'intervention est recommandée (Classe I). Lorsqu'il n'y a pas de réserve contractile, il est recommandé de recourir au scanner cardiaque et de calculer le score calcique valvulaire. Un score élevé conduira à envisager l'intervention (Classe IIa).

Rétrécissement aortique à bas gradient paradoxal

Cette entité clinique a été décrite plus récemment et répond à la définition suivante (20) :

- Fraction d'éjection >50%
- Volume d'éjection <35 mL/m^2
- Surface aortique calculée par l'équation de continuité < 1 cm^2 ou 0,6 cm^2/m^2
- Gradient transaortique moyen <40mmHg

Ce tableau clinique s'explique par une baisse du volume d'éjection en lien avec une diminution du volume de la cavité ventriculaire gauche par l'hypertrophie concentrique. Les femmes et les patients hypertendus sont plus susceptibles de développer ce tableau clinique. Le diagnostic formel repose sur la prise en compte des données cliniques, échographique et éventuellement du score calcique valvulaire mesuré eu scanner.

Le pronostic de ces patients est controversé mais leur indication opératoire lorsque le rétrécissement aortique est symptomatique est consensuelle (Classe IIa) (4).

Traitement du rétrécissement aortique

Traitement médical

Il n'existe pas à ce jour de traitement médicamenteux capable de freiner ou faire régresser la sclérose ou la calcification aortique. Les études randomisées étudiant le traitement par statine dans cette indication ne montrent pas d'amélioration du pronostic chez ces patients quand bien même ils sont introduits à un stade précoce de la maladie (21,22). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'ont pas montré d'efficacité franche sur l'évolution de la sténose aortique mais il semble exister cependant un effet bénéfique sur la limitation du remodelage pathologique du ventricule gauche sous l'effet de ces molécules (23–26).

Dans tous les cas, il est recommandé de procéder au contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires du patient, notamment en ce qui concerne la pression artérielle. Cependant, dans cette population particulière, on veillera à éviter d'induire un hypotension artérielle iatrogène qui majore les symptômes et favorise les syncopes.

Enfin, une étude pilote récente propose le traitement par la vitamine K, via un mécanisme d'action lié à la Matrix Gla Protein et son effet vasculaire anti-calcifiant (27).

Chez le patient asymptomatique, lorsqu'il n'existe pas d'altération de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection > 50%), il n'est pas recommandé de procéder au remplacement valvulaire aortique (4). Une surveillance simple est recommandée, rythmée en fonction de la sévérité de l'atteinte valvulaire et de son évolution.

Chez les patients symptomatiques dans l'attente d'une prise en charge invasive ou en cas de contre-indication à celle-ci, le traitement médical est purement symptomatique. En première ligne, les traitements diurétiques de l'anse comme le FUROSEMIDE ou BUMETANIDE permettent de diminuer les symptômes liés à la congestion pulmonaire secondaire à l'insuffisance ventriculaire gauche. En parallèle le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine est recommandé lorsque des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent pour favoriser le remodelage bénéfique et retarder la fibrose myocardique.

Les dérivés nitrés sont classiquement contre-indiqués dans le rétrécissement aortique. En effet, ils favorisent une chute importante de la pression sanguine systémique qui peut mener au désamorçage de la pompe ventriculaire gauche.

Cependant, aucun de ces traitements n'a montré une efficacité sur le pronostic lorsque le patient symptomatique ne peut bénéficier d'une prise en charge invasive. Dans les études ayant comparé la prise en charge médicale à l'implantation d'une valve percutanée chez les patients inopérables, le pronostic des patients traités médicalement est particulièrement défavorable avec une mortalité toute causes de 50% à 1 an et de 80% à 3 ans (28).

Traitement chirurgical

Le traitement invasif du rétrécissement aortique est une évolution récente à l'échelle de l'histoire de la médecine. Jusqu'aux années 60 et l'avènement des premières prothèses aortiques chirurgicales, le rétrécissement aortique était une maladie incurable (29).

La première génération de valve aortique correspond à la valve de Starr-Edwards, valve présentant une cage métallique enfermant une bille de silicone sur le versant d'aval, l'ouverture et la fermeture de l'orifice dépendant du mouvement de la bille dans cette cage en fonction du mouvement cardiaque. Cette valve pouvait être implantée en position aortique ou mitrale. Sa première implantation a eu lieu en 1960, permise notamment par le développement de la circulation extracorporelle. La seconde génération de valves mécaniques est représentée par les valves à ailettes, simple ou double ailette, dont le porte-drapeau est la valve double ailettes Saint Jude introduite en 1977. Leurs propriétés mécaniques et hémodynamiques sont plus performantes que les valves à bille et mieux tolérées par le patient

grâce à l'absence de nuisance sonore chez la plupart des patients (30). Quelle-que soit la génération de valves mécaniques, celles-ci présentent toute l'inconvénient de nécessiter une anticoagulation curative par anti vitamine K au long cours.

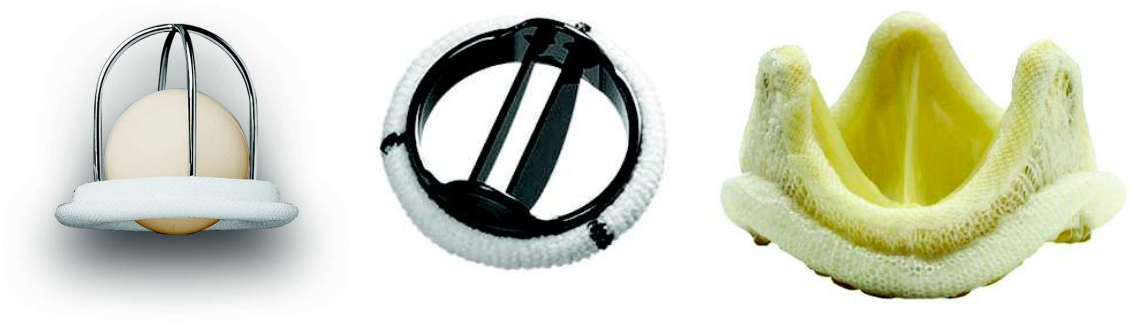


Figure 5 Modèles emblématiques des prothèses chirurgicales : A gauche, Valve Starr Edwards (1960). Au milieu : Valve Saint Jude (1977). A droite : Valve Carpentier Edwards (1968)

Les valves biologiques datent de la deuxième moitié des années 60 (31,32). Le Professeur Alain Carpentier a joué un rôle majeur dans leur développement. L'objectif principal était d'améliorer l'hémodynamique des valves prothétiques et de sursoir au traitement anticoagulant et à ses nombreux effets secondaires potentiels. En effet, le tissu biologique issu du péricarde (porcin puis bovin) neutralisé sur un plan antigénique par le formaldéhyde permet la composition de cusps prothétiques montées sur un anneau métallique couvert d'un revêtement favorisant l'épithélialisation de l'armature de la prothèse. Ces valves biologiques présentent l'avantage considérable de ne pas nécessiter d'anticoagulation. Cependant leur structure biologique les rend susceptible de dégénérer avec le temps malgré leur préparation en amont par un procédé anti-calcifiant.

Jusqu'à un temps récent, l'implantation d'une valve biologique était donc généralement réservée aux patients les plus âgés ou aux patients présentant un contre-indication au traitement anti-coagulant au long cours. Les patients les plus jeunes, généralement avant 65 ans bénéficiaient en majorité de l'implantation d'une valve mécanique (2).

Traitement percutané

Valvuloplastie aortique au ballon

Une étude épidémiologique européenne publiée en 2003 (2), avant la généralisation de l'accès aux techniques d'implantation percutanée montrait que près de 32% des patients présentant une valvulopathie sévère n'était pas opérés. La raison principale de ce non recours à la chirurgie était l'âge avancé des patients. Comme nous l'avons détaillé dans le chapitre *Traitement médical*, le pronostic des patients symptomatiques non opérés est grevé d'une très importante mortalité.

Partant de ce constat et de la nécessité de développer des solutions thérapeutiques adaptées aux populations les plus fragiles, le Professeur Alain Cribier a orienté ses travaux dans ce sens à partir des années 1980. Alors que sont développés les premiers dispositifs d'angioplastie coronaire percutanée, il s'en inspire pour imaginer le traitement percutané, « mini-invasif » de la valvulopathie aortique.

La première technique à voir le jour dans cette indication est la valvuloplastie percutanée au ballon. Elle consiste à élargir l'orifice aortique avec un ballonnet monté sur un guide par voie artérielle rétrograde. Le ballon était gonflé deux à trois fois à basse pression en augmentant progressivement la taille du ballon. Dans les premiers temps, la dilatation valvulaire aortique était réalisée avec des ballons de petit diamètre (8, 10 et 12 mm) (33,34). Désormais cette technique a évolué. Elle s'effectue avec des ballons de plus large diamètre (18 à 25 mm) adapté à la morphologie et l'anneau valvulaire du patient. Elle est réalisée sous stimulation ventriculaire droite rapide (180 – 200 /min) via une sonde de stimulation introduite par voie veineuse fémorale afin de faciliter le maintien en place et la stabilité du ballon durant son inflation.

Cette technique a initialement connu un très fort engouement compte-tenu de sa simplicité et des résultats immédiats très satisfaisants. Cependant rapidement ont été décrits des cas de resténose relativement précoce (35). Le suivi à long-terme local (36,37) et les registres internationaux (38) ont permis de confirmer ce taux élevé de resténose, persistant malgré les stratégies de dilatation itératives (39). Cette technique a donc été rapidement laissée au second plan, réservée à des situations de « sauvetage » en pont vers une intervention chirurgicale ou réalisée à titre palliatif. Dans certains cas elle peut être réalisée avant un chirurgie extra-cardiaque urgente.

Valves percutanées, les premières étapes

Le développement de la valve percutanée prend ses racines dans l'échec de la valvuloplastie aortique à soulager durablement les patients récusés pour une intervention chirurgicale de remplacement valvulaire. Afin de rendre pérenne le bénéfice hémodynamique de la dilatation valvulaire, Alain Cribier développe une structure inspirée des stents vasculaires sur laquelle sont cousus les trois cusps issues de péricarde bovin et assurant la fonction valvulaire. Les études réalisées chez des cadavres mettent en évidence que l'impaction du stent dans les calcifications valvulaires et annulaires permettent le maintien en place de la valve prothétique.

La première implantation chez l'homme a lieu le 16 avril 2002 (3) après une longue phase d'expérimentation animale chez la brebis (40). Il s'agit d'un patient de 57 ans artéritique sévère, atteint de silicose et d'une pancréatite chronique. Après avoir été récusé d'une prise en charge chirurgical de sa sténose aortique serrée compte-tenu de ses comorbidités et du stade avancé de sa cardiopathie (fraction d'éjection 17%), le patient est transféré à Rouen pour dilatation aortique « de sauvetage ». Malgré la valvuloplastie transcutanée, le patient

demeure en choc cardiogénique et la décision est prise de lui faire bénéficier de l'implantation de la valve. Compte-tenu de l'artériopathie sévère du patient, cette procédure est réalisée par voie veineuse fémorale, antérograde. Cette technique nécessitait alors un abord vasculaire de 24F (8mm), une ponction trans-septale et l'externalisation d'un long guide par voie fémorale artérielle controlatérale. La valve était sertie sur une ballon de valvuloplastie cheminant le long du guide par voie veineuse antérograde pour être enfin déployée avec l'inflation du ballon.

Les cinq cas suivants ont été réalisés avec une valve ayant bénéficié de quelques évolutions avec notamment la conception d'une structure du stent plus résistante et le remplacement du tissu biologique par du péricarde équin (41). Toujours réalisé par voie veineuse antérograde, cette étape du développement de la technique est celle de l'introduction de la stimulation ventriculaire rapide qui permet de stabiliser la valve lors de son déploiement en annulant transitoirement l'hémodynamique ventriculaire (Figure 6).

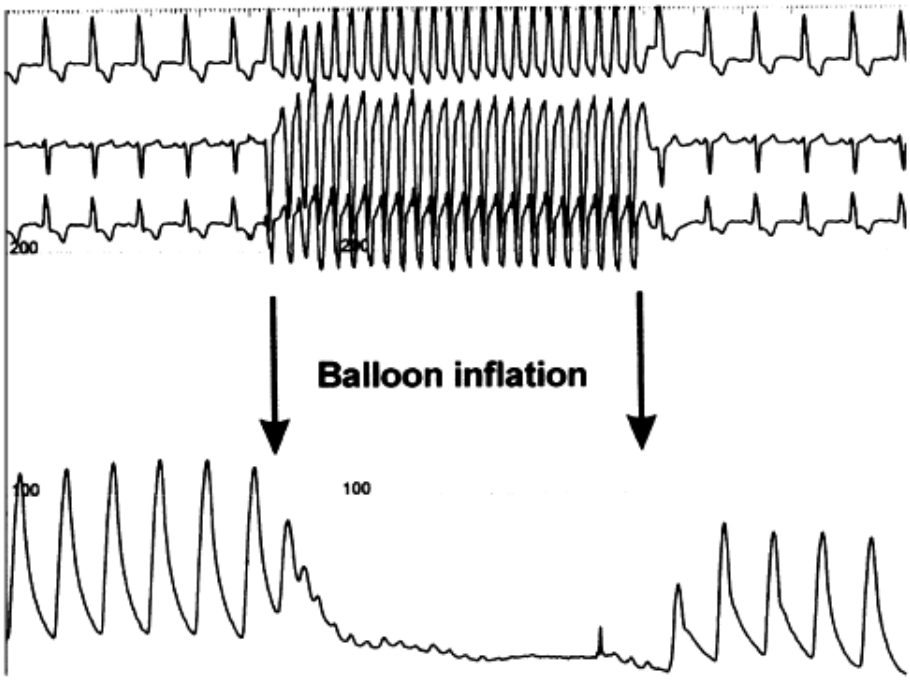


Figure 6 Electrocardiogramme (en haut) et courbes de pression aortique (en bas). Stimulation ventriculaire rapide à 200 battements par minute.

Durant la stimulation ventriculaire rapide (autour de 200/min) le raccourcissement extrême de la durée du cycle cardiaque est à l'origine d'une adiastolie quasi complète (absence de remplissage ventriculaire) qui annule l'hémodynamique ventriculaire de manière réversible.

À l'issue de cette expérience initiale ayant porté sur 6 patients, commence le premier registre intitulé I-REVIVE (Initial Registry of EndoVascular Implantation of Valves in Europe trial) suivi de l'étude RECAST (Registry of Endovascular Critical Aortic Stenosis Treatment trial) après le rachat de la startup Percutaneous Valve Technologies par le groupe Edwards LifeSciences, Irvine, USA. Ce registre recense les 35 cas suivants ayant bénéficié de l'implantation d'une valve Cribier-Edwards (42). Durant cette étape est expérimentée pour la première fois chez un nombre limité de malades la voie rétrograde artérielle toujours utilisée actuellement.

La généralisation de cet abord rétrograde artériel est permise par l'évolution du matériel d'implantation avec l'apparition d'un cathéter capable d'être angulé à son extrémité distale via une mollette manipulable durant l'intervention et permettant un meilleur alignement de la prothèse avec l'anneau aortique. Une série de 18 patients non opérables publiée en 2006 par l'équipe de Vancouver au Canada permet de valider cette technique et ouvre la voie aux études de grands volumes (43).

En cette même année 2006, la voie transapicale fait son apparition (44,45). Elle permet une approche mini invasive chez les patients à haut-risque chirurgical et ne pouvant pas bénéficier d'un abord fémoral compte-tenu d'une difficulté d'accès vasculaire. L'abord chirurgical se résume à une étroite thoracotomie à l'apex du ventricule gauche, la réalisation d'une bourse à l'apex et à l'introduction d'une cathéter rigide serti de la valve prothétique implantée alors par voie antérograde (Figure 7).

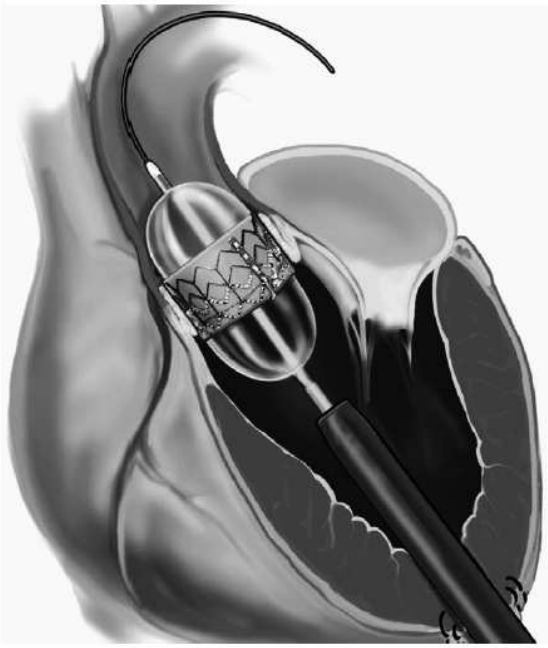


Figure 7 Système d'implantation par voie transapicale. Vue en coupe longitudinale du ventricule gauche.

En 2004 a lieu la première implantation chez l'Homme d'un autre dispositif dans cette indication, développé par l'entreprise CoreValve Inc, Irvine, USA (avant d'être acquis par la société Medtronic). Il s'agit d'une valve auto-expansible délivrée par voie artérielle rétrograde. Cette valve en Nitinol est sertie sur son cathéter et maintenue en place par une gaine. Elle prend spontanément sa forme définitive avec le retrait de la gaine. Son ancrage sur le site d'implantation se fait par un mécanisme différent de celui de la valve de Cribier puisqu'elle s'appuie à la fois sur l'anneau aortique et sur l'aorte ascendante sus coronaire via le renflement de son extrémité supérieure, une partie de la structure du stent passant alors en regard des ostia coronaires. Les feuillets valvulaires sont composés de péricarde de porc (Figure 8).

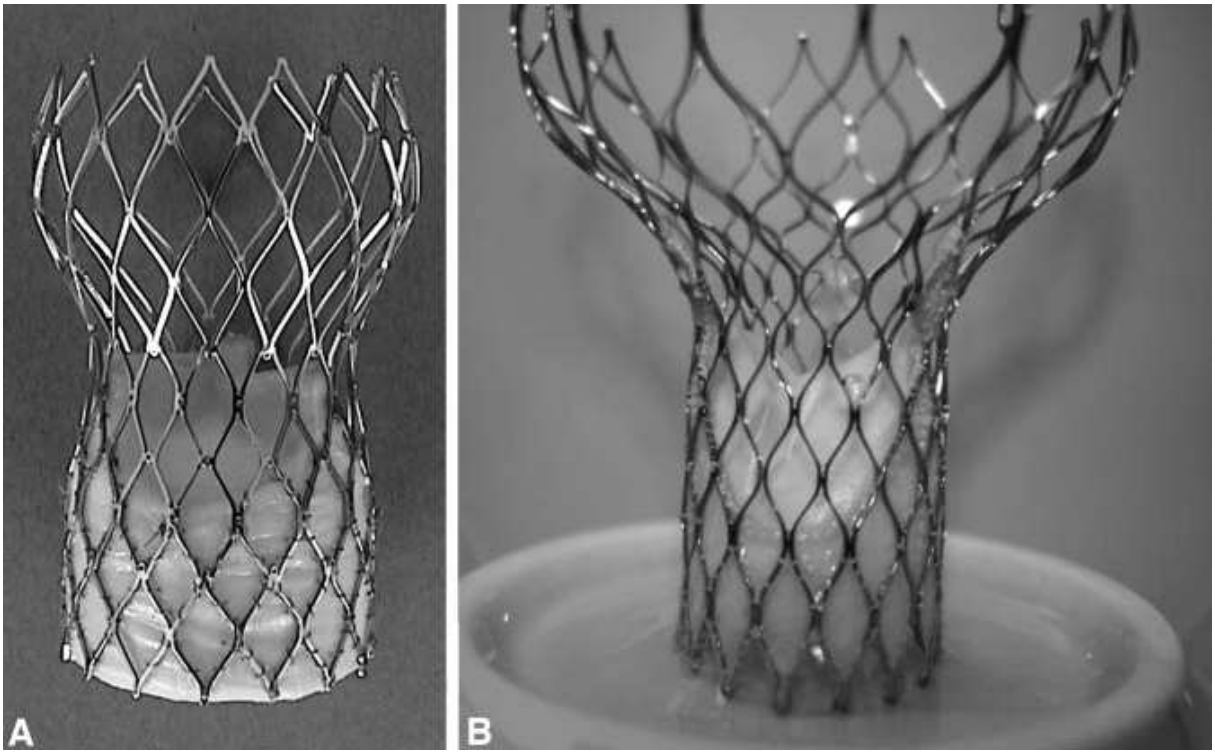


Figure 8 CoreValve Revalving System de première et seconde génération.

La première étude multicentrique à grande échelle permettant la mise sur le marché d'une première génération de valve, valve SAPIEN, Edwards Lifesciences, est l'étude PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves). Les patients ont été inclus de 2007 à 2009. L'étude était divisée en 2 cohortes. La valve étudiée est une valve de seconde génération dénommée SAPIEN. Elle présente des caractéristiques générales proches de la valve initiale, constituée d'un stent d'acier inoxydable déployé par ballonnet et d'une bioprothèse en péricarde bovin. La taille des introducteurs est de 22 à 24F en fonction de la taille de la valve.

La cohorte B étudiait les patients non opérables, 179 patients randomisés dans le groupe TAVI et 179 dans le groupe traitement médical (46). Le suivi de ces patients à deux ans montre un très net bénéfice en terme de mortalité en faveur du bras TAVI, bénéfice persistant à 5 ans (Figure 9) (28).

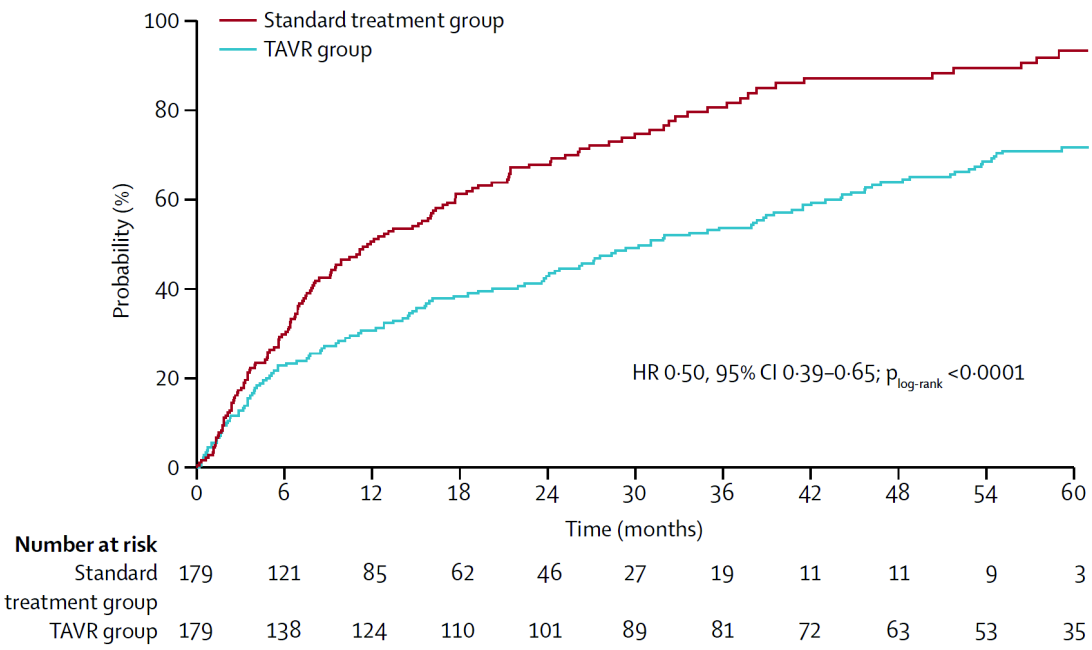


Figure 9 Courbes de survie comparant TAVI contre Traitement médical seul chez les patients non opérables (PARTNER Cohort B) (28)

En parallèle de ce net bénéfice au TAVI en matière de mortalité, cette étude démontre également un bénéfice important en termes de symptomatologie avec une nette amélioration du statut NYHA des patients perdurant dans le temps (Figure 10).

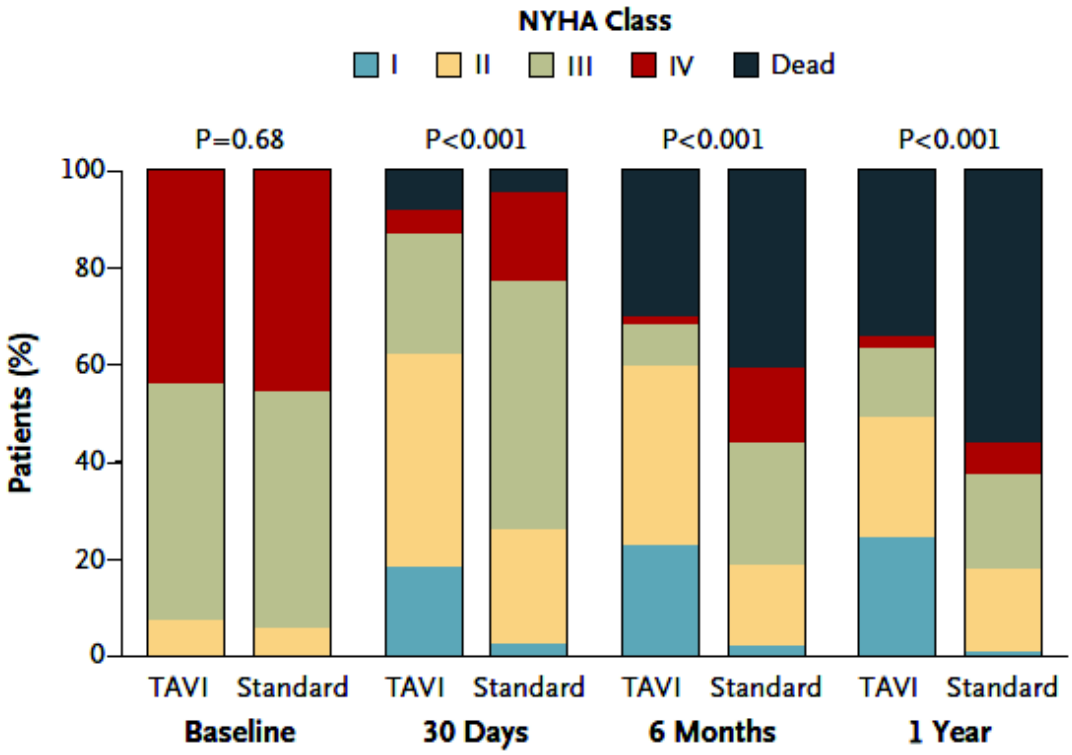


Figure 10 Classe NYHA des patients en fonction du temps et du bras de traitement. PARTNER Cohort B

La cohorte A correspondait aux patients à haut-risque chirurgical, 348 patients étaient inclus dans le groupe TAVI contre 351 inclus dans le groupe chirurgical (47). Les résultats de cette étude sont également concluants puisqu'ils permettent de montrer la non infériorité de la procédure TAVI par rapport à la chirurgie dans ce groupe de patient sur le critère de mortalité toute cause à un an (Figure 11).

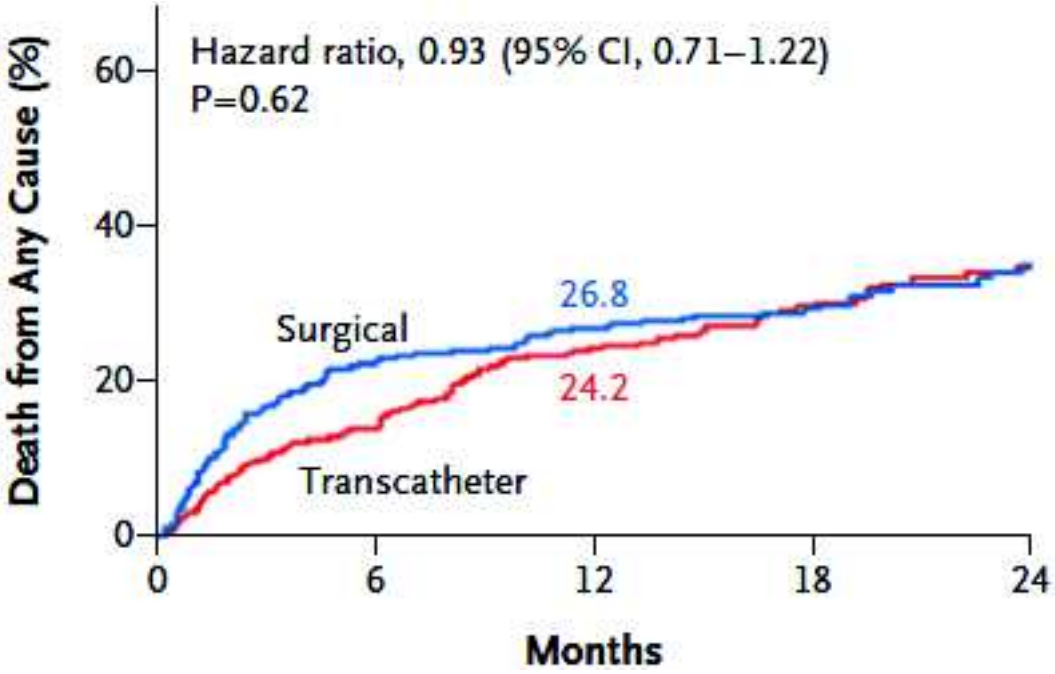


Figure 11 Courbes de survie comparant TAVI contre chirurgie conventionnelle chez les patients à haut-risque chirurgical (PARTNER Cohort A)

Sur un plan symptomatique, il n'y a également pas de différence entre les deux groupes, mais une tendance à la récupération plus rapide en termes de dyspnée dans les suites du TAVI (Figure 12).

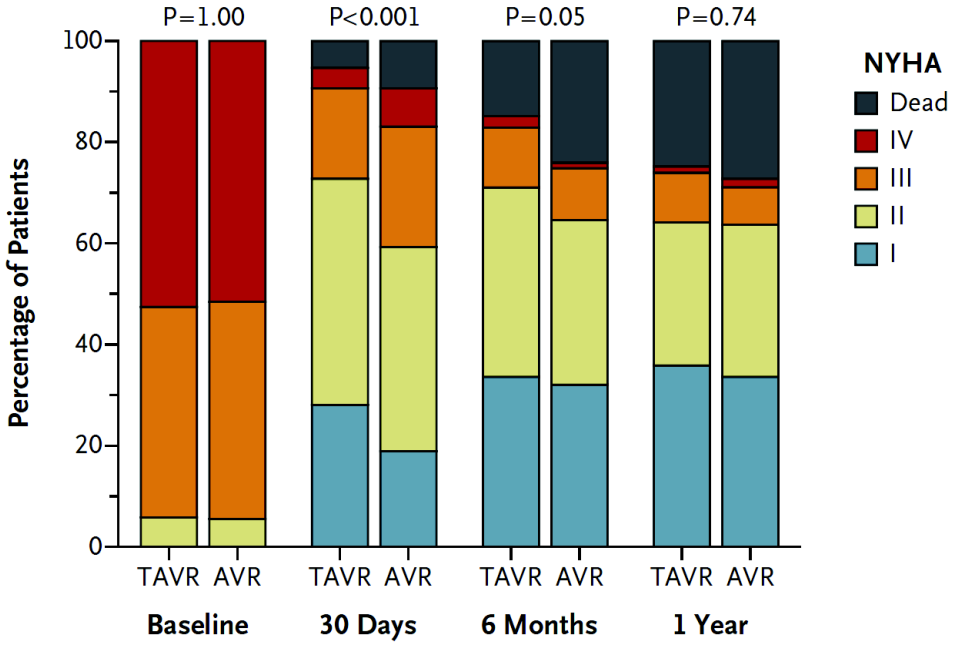


Figure 12 Classe NYHA en fonction du temps et du bras de traitement. PARTNER Cohort A.

Les conclusions positives de ces études ont permis la mise sur le marché de la valve et l'inscription de ces procédures aux seins des recommandations européennes dès 2012 (48). La mise sur le marché aux Etats Unis du second type de valve percutanée CoreValve intervient en 2015 après validation du dispositif dans les études cliniques multicentriques (49).

Fuites paravalvulaires

L'existence de fuites paravalvulaires n'étaient pas rares avec les premières générations de valves percutanées et plus fréquentes qu'après implantation de bioprothèses chirurgicales (47). Une méta analyse datant de 2013 éclaircissait plusieurs points clés (50). Cette étude regroupait 45 publications regroupant la plupart des publications issues des premières séries d'implantations de valves percutanées. L'incidence poolée d'insuffisance aortique modérée à sévère était de 11,7 % (16% après implantation d'une CoreValve et 9,1% après l'implantation d'une SAPIEN).

La première conclusion de cette étude est le fait que l'existence d'une fuite paraprothétique n'est pas anodine. En effet, à partir du grade modéré, l'insuffisance aortique augmente la mortalité avec un hazard-ratio significativement élevé : HR = 1,94 (95% CI 1,09 à 3,452).

Plusieurs facteurs favorisants sont identifiés :

- Le sous dimensionnement de la prothèse, ce qui a amené à revoir les standards de choix des tailles de bioprothèses
- Le volume de calcification aortique. En effet, les calcifications aortiques laissent libres des interstices entre l'anneau aortique et la prothèse lors de l'impaction de celle-ci dans la valve native. Ce phénomène une fois identifié a motivé l'évolution des dispositifs pour contrecarrer ce phénomène.
- La profondeur d'implantation. La nécessité absolue de ne pas entrer en conflit avec les ostia coronaires pousse le praticien à implanter la valve à distance de celle-ci et donc plus profondément vers le ventricule gauche. Or l'implantation trop basse de la valve est un important pourvoyeur de fuites paraprothétiques puisque le plan des cusps prothétiques peut alors dépasser le plan de l'anneau valvulaire.
- La CoreValve. Le caractère auto expansible de la CoreValve peut être à l'origine de l'incidence plus élevée de fuites paraprothétiques. En effet, la force radiale de cette valve étant moins importante, le déploiement spontané de la valve peut se faire de manière non optimale en fonction des caractéristiques morphologiques de l'anneau natif et des calcifications. Cette constatation a eu pour conséquence de recourir plus souvent à la post dilatation au ballon de ces prothèses (notamment en cas de score calcique d'Agatston supérieur à 3000) et certaines évolutions sur le matériel ont permis de réduire l'incidence de cette complication.

Evolution des dispositifs :

Le dispositif initial a connu plusieurs évolutions depuis la mise sur le marché. La première évolution est la mise sur le marché de la valve SAPIEN XT en 2009, son stent en cobalt-chrome présentant de meilleures propriétés mécaniques. A partir de cette génération les valves SAPIEN sont de nouveau composées de péricarde bovin. Disponible initialement dans les tailles 23 et 26 mm, avec un calibre des introducteurs réduit à 18 et 19F respectivement, les tailles 29 et 20 mm ont été développées secondairement pour permettre une meilleure adaptation aux morphologies des patients.

La seconde évolution est l'actuelle valve SAPIEN 3 dont les caractéristiques principales sont la nouvelle diminution de calibre des introducteurs (14 à 16F) et le développement d'une jupe externe à la base de la valve qui permet de colmater les éventuels interstices paraprothétiques (Figure 13).

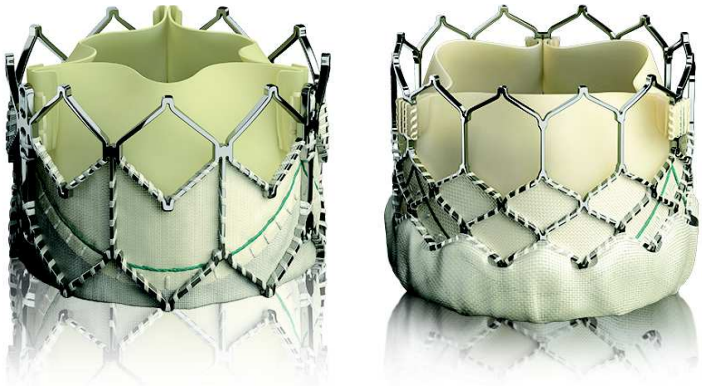


Figure 13 A gauche : Valve SAPIEN XT. A droite : Valve SAPIEN 3.

D'autres dispositifs sont arrivés ou arrivent actuellement sur le marché, parmi lesquels (51) :

- La seconde génération commercialisée de la CoreValve, EvolutR (52).
- La valve LOTUS et LOTUS Edge (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA). Valve autoexpandable, recapturable (53).
- La valve PORTICO (St Jude Medical, Minneapolis, MN, USA) (54). Sa structure est proche de celle de la CoreValve.

- La valve Acurate Neo (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA). Autoexpansible, recapturable et bénéficiant d'une collerette limitant les fuites paravalvulaires (55).
- La JenaValve (JenaValve Technology Inc, Jena, Germany). Autoexpansible, elle est conçue pour mieux respecter l'anatomie originale et la position des cusps aortiques. Son implantation nécessite la réalisation d'une ponction transapicale (56).

Extension des indications

En quelques années, le TAVI s'est imposé comme le nouveau standard de traitement chez les patients à haut-risque chirurgical. Cet important engouement pour la technique permet de se poser la question des extensions progressives des indications aux patients plus jeunes et à risque intermédiaire pour la chirurgie. Cependant plusieurs questions restent à éclaircir avant de franchir cette étape.

En effet, des études de grande ampleur portant sur la valve SAPIEN XT (57), SAPIEN 3 (58) et la CoreValve (59) ont pu évaluer la faisabilité d'implanter ce type de valve chez des patients à risque intermédiaire.

L'expérience menée comparant près de 1000 patients à risque intermédiaire bénéficiant de l'implantation d'une valve SAPIEN XT contre environ 1000 patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire chirurgical montre l'absence de différence de mortalité/accident vasculaires toute cause à deux ans. Les gradients transvalvulaire étaient meilleurs avec la valve percutanée qu'avec la valve chirurgicale. Cependant l'incidence des fuites paravalvulaires était plus importante dans le groupe TAVI, et il s'agit d'un facteur de risque de mauvaise évolution après l'implantation. L'intérêt principal montré par cette étude était une durée d'hospitalisation plus courte avec retour rapide à l'autonomie.

Afin d'étudier le même sujet avec la SAPIEN 3, dans l'étude PARTNER2 S3, les auteurs ont choisi de comparer des patients à risque intermédiaire implantés d'une valve SAPIEN 3 avec les patients de la cohorte chirurgicale issue de l'étude précédente appariés à l'aide d'un score de propension (58). Cette technique permet de ne pas avoir à recourir à la randomisation, en limitant le nombre de patient à inclure et en limitant le biais lié à l'absence de randomisation. Cette étude inclus environ 1000 nouveaux patients à risque intermédiaire. On y retrouve un bénéfice en matière de mortalité, statistiquement significatif, en faveur du TAVI à 1 an. Bien que la proportion de fuites paravalvulaires significatives après TAVI reste supérieure comparativement au remplacement chirurgical, cette donnée n'affecte pas la mortalité dans cette étude. Une des données les plus intéressante de cette étude est le faible taux d'accident vasculaire cérébral dans l'année suivant l'intervention dans le bras TAVI comparativement au bras chirurgical.

L'étude SURTAVI portant sur le dispositif CoreValve a inclus environ 800 patients dans chaque groupe (TAVI vs. Chirurgie) (59). Le suivi à 30 jours, 1 et 2 ans démontre là aussi la non infériorité du dispositif sur un critère combiné associant la mortalité toute cause et les accidents vasculaires cérébraux débilitants. A noter que l'essentiel de l'essai (84%) a été réalisé avec les CoreValve de la génération précédente, le reste par la génération EvolutR.

Dans ces trois études, le risque intermédiaire est défini par un score STS (Society of Thoracic Surgery) estimant la probabilité de décès périopératoire en chirurgie cardiaque supérieur à 3 ou 4% respectivement pour les essais portant sur la CoreValve et les SAPIEN. Les patients pouvaient également être classés en risque intermédiaire en fonction de leurs comorbidités.

Malgré un score de risque abaissé, l'âge moyen des patients inclus dans ces études reste relativement élevé, proche de 80 ans. L'extension des indications, qui semble licite si on ne

prend en compte que les données à court-terme, pose cependant la question de la durabilité des prothèses à l'heure où on s'apprête à faire bénéficier de cette technique à des patients plus jeunes.

Recommandations actuelles

Les recommandations européennes ont été mises à jours en août 2017 (4). Les tableaux importants sont présentés en Figure 14 et Figure 15. Désormais, à partir du risque intermédiaire (STS score > 4% ou EuroSCORE Logistique > 10%), la « Heart Team » doit prendre en compte une série de paramètres qui permettront le choix de la procédure chirurgicale ou percutanée. Un poids moins important est accordé aux scores de risque par rapport à l'expérience des équipe multidisciplinaires dans le choix des procédures.

SAVR is recommended in patients at low surgical risk (STS or EuroSCORE II < 4% or logistic EuroSCORE I < 10% and no other risk factors not included in these scores, such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation).	**I**	**B**
TAVI is recommended in patients who are not suitable for SAVR as assessed by the Heart Team.	**I**	**B**
In patients who are at increased surgical risk (STS or EuroSCORE II ≥ 4% or logistic EuroSCORE ≥ 10% or other risk factors not included in these scores such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation), the decision between SAVR and TAVI should be made by the Heart Team according to the individual patient characteristics, with TAVI being favored in elderly patients suitable for transfemoral access.	**I**	**B**

Figure 14 Modalités de choix de la procédure en selon les recommandations européennes de 2017 (4)

	Favours TAVI	Favours SAVR
Clinical characteristics		
STS/EuroSCORE II <4% (logistic EuroSCORE I <10%)[a]		+
STS/EuroSCORE II ≥4% (logistic EuroSCORE I ≥10%)[a]	+	
Presence of severe comorbidity (not adequately reflected by scores)	+	
Age <75 years		+
Age ≥75 years	+	
Previous cardiac surgery	+	
Frailty[b]	+	
Restricted mobility and conditions that may affect the rehabilitation process after the procedure	+	
Suspicion of endocarditis		+
Anatomical and technical aspects		
Favourable access for transfemoral TAVI	+	
Unfavourable access (any) for TAVI		+
Sequelae of chest radiation	+	
Porcelain aorta	+	
Presence of intact coronary bypass grafts at risk when sternotomy is performed	+	
Expected patient–prosthesis mismatch	+	
Severe chest deformation or scoliosis	+	
Short distance between coronary ostia and aortic valve annulus		+
Size of aortic valve annulus out of range for TAVI		+
Aortic root morphology unfavourable for TAVI		+
Valve morphology (bicuspid, degree of calcification, calcification pattern) unfavourable for TAVI		+
Presence of thrombi in aorta or LV		+

Figure 15 Paramètres à prendre en compte dans la discussion collégiale pour le choix du type de procédure selon les recommandations européennes de 2017 (4)

Dégénérescence de bioprothèse

La dégénérescence des bioprothèses est un phénomène bien connu dans le domaine des valves chirurgicales. Cependant, on ne peut pas appliquer aux valves percutanées l'expérience issue des valves chirurgicales. En effet, la structure valvulaire différente, la population et la modalité d'implantation notamment liée à la nécessité de sertir la valve sur un cathéter de faible diamètre nécessite d'évaluer la survenue des dégénérescences sur cette population spécifique.

Plusieurs registres retracent l'évolution naturelle des bioprothèses aortiques chirurgicales au-delà de 20 ans (60–62). Les données issues de ces études se basent essentiellement sur la survenue d'une réopération pour dégénérescence sévère de bioprothèse. D'après les données de ces registres, l'estimation de Kaplan-Meier retrouve un risque de réopération pour remplacement valvulaire aortique compris entre 5 et 10% à 10 ans. Ce taux est majoré chez les patients plus jeunes. En prenant en compte le risque compétitif de décès, le risque de survenue d'une réintervention pour dégénérescence de bioprothèse chirurgical est estimé à 13% dans l'étude de Bourguignon (60).

La limite de ces analyses est le fait que de nombreux patients porteurs d'une authentique dégénérescence de bioprothèse ne peuvent pas bénéficier d'une réintervention compte-tenu de leur risque opératoire et de leurs comorbidités.

La problématique de la dégénérescence des bioprothèses chirurgicales a été ramenée sur le devant de la scène ces dix dernières années compte-tenu de dégénérescences précoces survenues sur la valve MitroFlow 12A/LX, Sorin Group Inc, dont les cusp ne bénéficiaient pas d'un traitement anti-calcifiant. Le suivi des patients réalisés à l'institut du thorax de Nantes retrouvait une taux de survenue de dégénérescence de cette bioprothèse de 8,4% à 5 ans(63). Les patients porteurs de ce type de valve sont en cas de dégénérescence généralement référés à la chirurgie ou au TAVI valve-in-valve en fonction de leur risque opératoire et de la faisabilité des gestes. Cependant un certain nombre de patients ayant reçu une valve de petit diamètre (19 et 21 mm) ne peuvent bénéficier d'une intervention percutanée et ne sont souvent éligibles qu'au traitement médical. Cette situation pose un important questionnement technique et éthique quant à la prise en charge de ces patients et soulève l'importance de

l'évaluation de la durabilité du matériel valvulaire implanté par voie percutanée avant l'extension des indications aux populations à risque faible ou intermédiaire d'âge moyen.

Les données disponibles sur le long-terme sont actuellement limitées. Les données à 5 ans issues de l'étude PARTNER (28) sont rassurantes puisqu'aucun patient de cette série n'a nécessité le recours à une réintervention pour dégénérescence structurelle de la prothèse. L'un des centres pionniers, Vancouver, a publié en 2013 les données dont ils disposaient à 5 ans, soit une série de 111 patients. 3,4% des patients présentaient des signes de dégénérescence modérée de la prothèse, aucune dégénérescence sévère n'était signalée (64). Dans une étude multicentrique italienne portant sur le suivi à 5 ans d'une série de 353 patients traités par CoreValve, au terme d'un suivi à 5 ans, 5 (1,4%) dégénérescences sévères de bioprothèses étaient constatées aboutissant à une réintervention par voie percutanée dans 2 cas (65).

Thrombose valvulaire

La thrombose de prothèse valvulaire était jusqu'à un temps très récent considérée comme un phénomène marginal, rapporté de manière occasionnelle (66,67). L'étude d'une nouvelle valve percutanée avant sa mise sur le marché dont le protocole prévoyait la réalisation de scanner 4D systématiques a permis de mettre en évidence le risque de thrombose, à la fois sur cette valve de nouvelle génération et sur des valves déjà commercialisées. Ces constatations ont fait l'objet d'une série multicentrique portant sur les patients de l'étude PORTICO et des patients des registres RESOLVE et SAVORY (68).

Ce travail retrouvait une incidence de thrombose infraclinique d'environ 20%. Le délai médian entre l'implantation et la mise en évidence de la thrombose était compris entre 1 et 3 mois. Ce phénomène se manifeste par une diminution du mouvement d'une ou plusieurs cusp de la

valve prothétique associée à une image hypodense plus ou moins mobile sur le versant aortique de la valve. De façon surprenante, ce phénomène ne s'accompagne généralement pas d'une élévation significative du gradient transvalvulaire. La disparition de cette image et la restauration de la mobilité valvulaire après un traitement anticoagulant d'un mois permet de s'assurer que le mécanisme initial est bien la thrombose, et que celle-ci n'était pas secondaire à une perte de mobilité dégénérative de la valve.

Une série de cas publiée en 2015 retrouvait le phénomène de thrombose valvulaire chez plusieurs patients dont l'autopsie révélaient une structure valvulaire intact (69). Dans cette série de cas, certains patients présentaient une élévation significative des gradients transvalvulaire, et s'il était mis en œuvre, un traitement anticoagulant permettait la normalisation du gradient transprothétique.

Les revues récentes de la littérature résument les enjeux actuels en rapport avec cette problématique. Il semble que chez les patients présentant une altération de l'hémodynamique valvulaire au cours du suivi, il convient de proposer une imagerie telle que le scanner 4D à la recherche d'un épaississement valvulaire hypodense évocateur d'un thrombus. Si le thrombus est objectivé ou si l'examen n'est pas réalisable, un traitement probabiliste par anticoagulant de 3 à 6 mois semble justifié avant réévaluation. Enfin, cette problématique relance le débat sur la nécessité ou non de couvrir par un traitement anticoagulant l'implantation d'une bioprothèse, notamment pour la phase initiale suivant l'implantation, les phénomènes de thrombose survenant le plus souvent dans les trois premiers mois. Toutefois, le caractère généralement asymptomatique de ce phénomène et le risque de saignement souvent élevé des patients bénéficiant de l'implantation d'une valve prothétique plaide en faveur d'un traitement électif, orienté par les examens

complémentaires (70,71). De nombreuses études randomisées sont ou vont être lancées autour de cette problématique du traitement optimal.

Matériel et Méthodes

Patients

Depuis la première implantation chez l'Homme réalisée dans notre service le 16 avril 2002 et jusqu'au 16 avril 2017, tous les patients ayant bénéficié d'une implantation valvulaire par voie percutanée dans les services de Cardiologie ou de Chirurgie Cardiaque du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen ont été inclus de manière prospective dans une base de données institutionnelle. Certains patients notamment étrangers admis pour l'intervention n'étaient pas inclus dans l'analyse compte-tenu de l'impossibilité de réaliser le suivi. Néanmoins, leurs caractéristiques de base étaient collectées ainsi que le suivi intrahospitalier.

Six groupes de patients ont été individualisés selon la technique utilisée :

- Les patients implantés de la première génération de valve (PVT, Cribier-Edwards) par voie trans-septale après ponction veineuse fémorale percutanée.
- Les patients implantés de la première génération de valve (Cribier-Edwards et SAPIEN) par voie artérielle fémorale rétrograde après dénudation chirurgicale de l'artère.
- Les patients implantés de la valve SAPIEN XT par voie transfémorale percutanée sans dénudation.
- Les patients implantés de la valve SAPIEN 3 par voie transfémorale percutanée sans dénudation.
- Les patients implantés de la valve CoreValve par voie transfémorale percutanée sans dénudation.
- Les patients implantés par non fémorale : voie transapicale, carotidienne ou aortique (abord chirurgical sous anesthésie générale).

Ces groupes permettent d'analyser l'évolution des résultats dans l'usage des valves expansibles au ballon et de les différencier de ceux de la valve autoexpansible et des voies nécessitant un abord chirurgical.

Recueil des données

Cette base de données regroupait les caractéristiques de base des patients, les données relatives à l'intervention et aux éventuelles complications, le suivi per opératoire et post opératoire. Le suivi clinique et échographique était réalisé avant la sortie d'hospitalisation, à 30 jours puis annuellement. Tous les patients capables de se déplacer ou d'être véhiculés étaient suivis au sein de notre institution, les autres étaient référés à leur cardiologue de proximité et un contact annuel était pris par courrier ou téléphone auprès du praticien ou du patient. Lorsque le patient n'était pas en capacité de consulter son cardiologue, une échographie au domicile a était proposée et réalisée par nos soins dans le cadre de ce travail. En cas d'altération de la fonction valvulaire, un scanner cardiaque 4D était proposé pour rechercher des signes de thrombose valvulaire. Lorsque le scanner n'était pas réalisable, une anticoagulation d'épreuve était conduite avant réévaluation échographique.

En cas de perte de vue des patients, une enquête était réalisée auprès du médecin traitant et au besoin de la mairie de naissance pour recueillir le devenir des patients et une éventuelle date de décès. Un patient était considéré perdu de vue à la date de point si son statut décédé ou non n'était pas connu dans les 400 jours précédents.

Procédures

Le bilan préopératoire comprenait systématiquement un électrocardiogramme, une échocardiographie transthoracique et un angioscanner thoracique et des axes abdominaux et

iliaques (ou à défaut une angiographie, notamment chez les plus anciens patients implantés avant 2006). Ce bilan était réalisé en hôpital de jour en amont de l'hospitalisation.

Les techniques utilisées pour l'implantation ont évolué avec les générations successives des dispositifs, l'évolution des connaissances, des techniques et du recrutement des patients.

Les interventions étaient réalisées sous anesthésie locale. La première voie utilisée était la voie veineuse antérograde, employé chez le premier patient compte-tenu de ses multiples comorbidités, en particulier son artériopathie. La ponction veineuse était réalisée par voie percutanée et une fois le désilet mis en place, la ponction trans-septale était réalisée à l'aide d'un cathéter dédié. Le franchissement des valve mitrale et aortique par le guide était réalisée par voie antérograde avant l'externalisation de celui-ci par l'artère fémorale controlatérale par la technique du lasso afin de stabiliser la valve au moment de son déploiement à un temps où les cathéters n'étaient pas aussi performants et où la stimulation ventriculaire rapide n'était pas encore utilisée.

Avec l'évolution du matériel (acquisition de la start-up PVT par Edwards Lifesciences en 2004), la voie fémorale artérielle est devenue la voie principale. Jusqu'en 2009 et l'introduction de la valve SAPIEN XT, l'abord de l'artère était réalisé par dénudation chirurgicale. Le franchissement de la valve aortique était réalisé par voie rétrograde à l'aide d'un guide droit avant échange avec un guide rigide. La valve était sertie sur le cathéter dédié et acheminée le long du guide avant d'être déployée par inflation du ballonnet.

Les procédures transfémorales étaient réalisées sous anesthésie locale par XYLOCAINE et sédation légère par MIDAZOLAM ± NALBUPHINE en salle de cathétérisme cardiaque ou en salle hybride. La ponction artérielle était réalisée sous contrôle scopique et une pré-fermeture

par un système de suture percutanée (PROSTAR, Abbott, Illinois, USA) était réalisée en début de procédure.

D'autres voie d'abord étaient employées en fonction de la morphologie et de l'atteinte pathologique des axes vasculaires : la voie transapicale, transcarotidienne ou transaortique.

Les interventions par voie transapicale, transcarotidienne ou transaortique étaient réalisées au bloc opératoire, puis en salle hybride depuis 2015, sous anesthésie générale. La voie transapicale nécessite la réalisation d'une mini-thoracotomie permettant d'aborder l'apex cardiaque et d'y réaliser une bourse avant la mise en place de l'introducteur. Durant cette intervention, la valve aortique est franchie de manière antérograde. La voie transaortique nécessite la réalisation d'une mini-sternotomie permettant l'abord de l'aorte ascendante sans avoir recours à une circulation extracorporelle. La voie transcarotidienne nécessite la dénudation chirurgicale de la carotide. Dans les cas de ces deux dernières voies, le franchissement de la valve aortique est rétrograde.

L'échocardiographie transoesophagienne n'était utilisée que lors de procédures non transfémorales réalisées sous anesthésie générale, elle permet le repérage de l'apex ventriculaire gauche, le guidage pour le franchissement de la valve et de s'assurer de l'absence d'insuffisance aortique en fin de procédure. Le choix du type et de la taille de la valve à implanter était guidée par l'indication, l'échographie cardiaque transthoracique et l'angioscanner thoracique préopératoire. L'incidence de repérage pour l'implantation était choisie avec l'aide du scanner thoracique et le logiciel HeartNavigator (Philips, Amsterdam, Pays-Bas) pour les patients les plus récents. Le positionnement final était réalisé par fluoroscopie. Les calcifications valvulaires étaient utilisées comme repère pour localiser le plan de l'anneau. Depuis 2005 et l'introduction de la SAPIEN XT permettant un abord percutané, le chirurgien cardiaque n'est plus présent en salle de cathétérisme pour les

implantations transfémorales. Entre de 2009 (le début de l'abord artériel percutané) et juin 2013, les patients étaient pré-chargés par ASPIRIN 160 mg et CLOPIDOGREL 300 mg avant l'intervention. Le CLOPIDOGREL 75 mg était poursuivi 1 mois et l'ASPIRINE 75 mg indéfiniment. Depuis juin 2013, les patients ne reçoivent plus la dose de charge de CLOPIDOGREL qui est débutée à la dose de 75 mg au décours immédiat de l'intervention. Une dose de charge d'Héparine non fractionnée (70UI/Kg) est administrée immédiatement après l'insertion du désilet artériel et systématiquement neutralisée en fin de procédure par le Sulfate de Protamine à partir de 2013. A partir de 2007, tous les patients bénéficiaient de la mise en place d'une sonde de stimulation ventriculaire droite par voie veineuse fémorale pour effectuer la stimulation ventriculaire rapide durant la pré-dilatation et l'implantation de la valve. En l'absence d'apparition et de persistance d'un bloc atrio-ventriculaire en fin d'intervention, cette sonde était retirée. La surveillance post interventionnelle étaient réalisée en soins intensifs de cardiologie pour les premières 24 heures au minimum. La durée d'hospitalisation était adaptée à chaque patient.

Les détails techniques de la procédure de TAVI ont évolué avec le matériel et ne sont pas détaillés ici.

Définition des évènements

La mortalité toute cause et les complications (accident vasculaire cérébral, saignement, insuffisance rénale aiguë, infarctus du myocarde, complications vasculaires étaient rapportées à 30 jours en respectant la classification mise à jour éditée par le Valve Academic Research Consortium (VARC-2) (72). Le détail de ces définitions est présenté dans l'Annexe 1.

Les autres critères de jugement étaient le succès de procédure, la classe NYHA, le gradient trans prothétique et la présence et la sévérité d'une fuite aortique en échocardiographie Doppler toujours en application de la classification VARC-2.

Les complications rénales sont classées en fonction de leur sévérité conformément à la classification VARC-2. Elles sont classées en 4 classes AKI (Acute Kidney Injury) selon le Tableau 2.

Classe 0

- Pas d'insuffisance rénale aiguë

Classe 1

- Majoration de la créatininémie de 150 à 199% ou diurèse < 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12 h.

Classe 2

- Majoration de la créatininémie de 200 à 299% ou diurèse < 0,5 mL/kg/h pendant 12 à 24h

Classe 3

- Majoration de la créatininémie de plus de 300% ou créatininémie > à 354 mmol/L avec une augmentation de plus de 44 mmol/L ou diurèse < 0,3 mL/kg/h pendant > 24h ou anurie > 12h.

Tableau 2 Classement standardisé des insuffisances rénales aiguë (AKI)

L'existence d'une dégénérescence ou d'une dysfonction valvulaire était définie par les nouveaux critères standardisés de l'European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), l'European Society of Cardiology (ESC) et l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (73).

Cette définition distingue trois situations résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 Classification des atteintes des valves prothétiques selon le consensus de 2017 de l'EAPCI, ESC et EACTS (73).

Dégénérescence structurelle hémodynamique modérée

- Gradient moyen transvalvulaire > 20 et < 40 mmHg
- Et/ou majoration du gradient transvalvulaire > 10 mmHg
- Et/ou majoration ou nouvelle insuffisance aortique > grade 1/4

Dégénérescence structurelle hémodynamique sévère

- Gradient moyen transvalvulaire > 40 mmHg
- Et/ou majoration du gradient transvalvulaire > 20 mmHg
- Et/ou majoration ou nouvelle insuffisance aortique > grade 2/4

Dysfonction de bioprothèse ("Bioprosthetic valve failure")

- Anomalie fonctionnelle symptomatique de la valve prothétique
- Remplacement valvulaire ou seconde implantation
- Quel que soit la cause (dégénérescence, thrombose, endocardite...)

Analyses statistiques

Les variables continues sont présentées en moyenne ± déviation standard (SD). Les variables catégorielles sont présentées en tant que fréquences et pourcentages. La comparaison entre les groupes indépendants a été réalisée par le test de Kruskal-Wallis et le test exact de Fisher pour les variables continues et catégorielles respectivement. Les taux de survie ont été estimées par Kaplan-Meier et les comparaisons réalisées par le test du Logrank. La variation dans le temps des paramètres échographiques a été appréciée par un test de Friedman ANOVA. Les différences étaient considérées statistiquement significatives pour une valeur de P inférieure à 0,05. L'analyse des facteurs de risque de décès à 30 jours a été réalisée par un test de régression logistique binaire univariée puis multivariée. L'analyse des facteurs de risque de décès à long-terme a été réalisée par un modèle de Cox univarié puis multivarié. Les patients décédés avant un mois n'étaient pas inclus dans l'analyse des facteurs de risque à

long-terme. Seuls les facteurs présentant un $p < à 0,10$ en analyse univariée ont été inclus dans l'analyse multivariée.

Les analyses statistiques précédemment décrites étaient réalisées avec le logiciel SPSS (Version 23, IBM).

Concernant l'analyse de la probabilité de survenue d'une dégénérescence de la prothèse, la méthode de Kaplan Meier n'était pas adaptée car compte-tenu du risque compétitif de décès, la probabilité rendue étant majorée (diminution de la population à risque) (74). Pour prendre en compte ce risque compétitif, la probabilité de survenue d'une dégénérescence en fonction du temps a été analysée au moyen du package *cmprsk* du logiciel R (version 3.4.1). L'effet de l'âge d'implantation a été analysé par le test de Gray pour l'égalité de la fonction d'incidence cumulée. Trois groupes d'âge à l'implantation ont été comparés : ≤ 75 ans, 76 à 85 ans et ≥ 86 ans.

La date de point était fixée au 16 Avril 2017. Elle correspond à la date utilisée pour réaliser les analyses et le calcul des perdus de vue notamment.

Résultats

Population

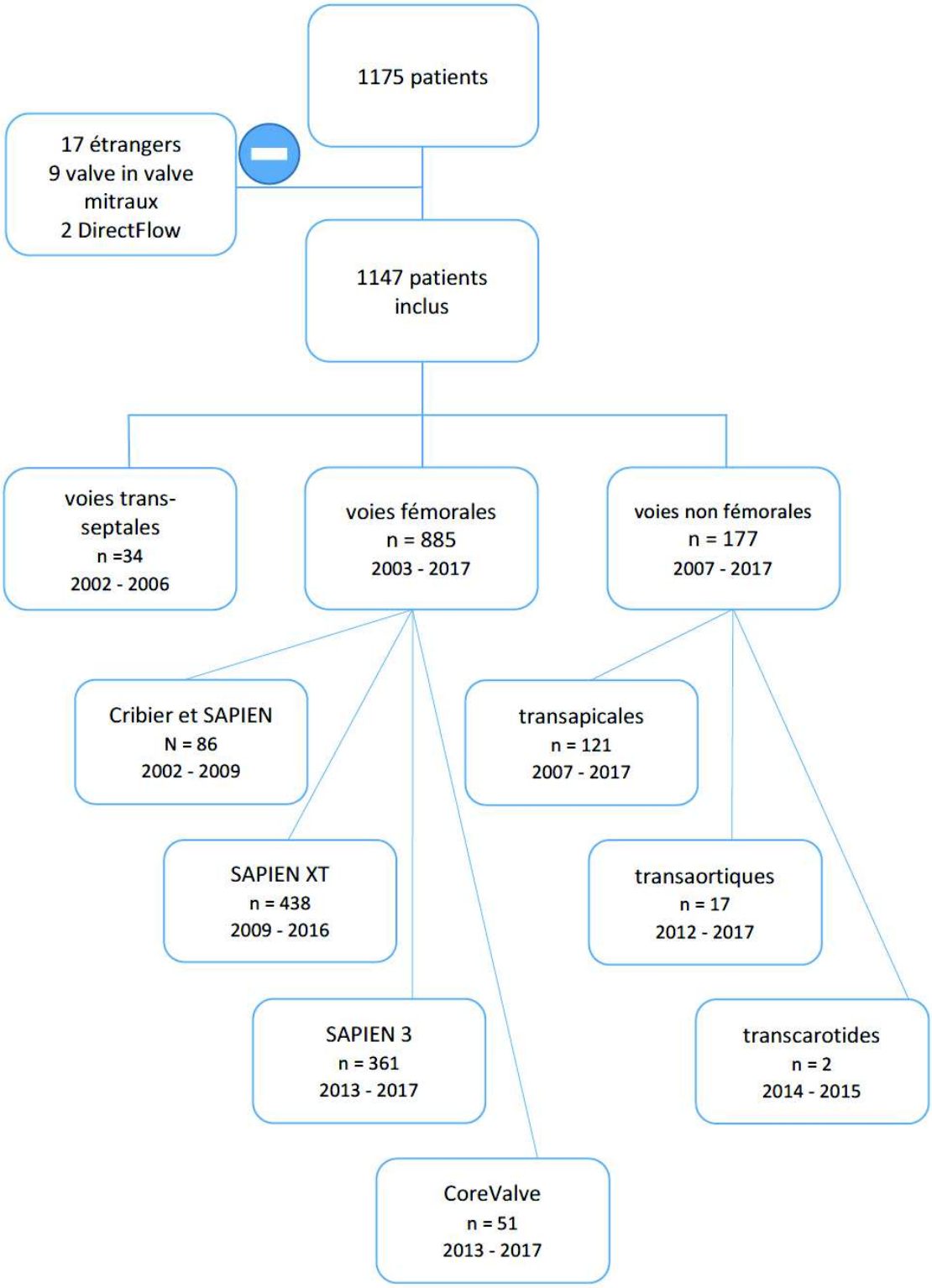


Figure 16 Diagramme de flux de la population de l'étude.

Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans la Figure 16. Entre le 16 avril 2002 et le 16 avril 2017, 1175 patients ont bénéficié de l'implantation d'une valve percutanée au CHU de Rouen. 17 patients étaient référés par des centres étrangers et n'ont pas été suivis au sein de notre registre. Neuf patients ont bénéficié de l'implantation d'une valve en position mitrale (valve in valve ou valve in ring) en ne feront pas l'objet de notre analyse. Deux patients ont bénéficié de l'implantation d'une valve DirectFlow dans le cadre d'un registre dédié à cette nouvelle prothèse et ne sont pas inclus dans l'étude.

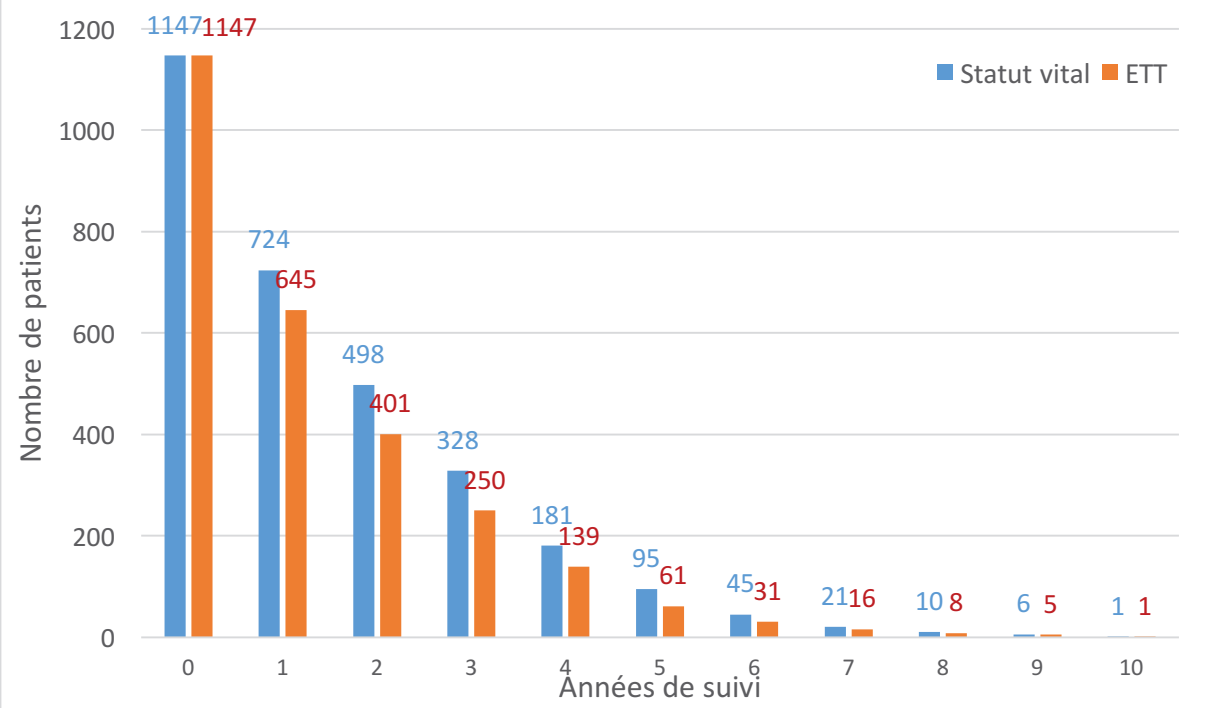


Figure 17 Nombre de patients suivis (statut vital et échographie)

La Figure 17 présente le nombre de patients dont les données relatives au statut vital ou l'échocardiographie étaient disponibles. Au total 1147 patients sont donc analysés dans ce travail. Dix (0,8%) sont considérés comme perdus de vue (statut vital non connu dans les 400 jours avant la date de point), et parmi eux, un seul était perdu de vu depuis plus de deux ans. Le suivi échographique n'était pas disponible dans l'année précédant l'analyse ou dans l'année précédant la date du décès pour 146 patients (12,7%).

Durant la période de l'étude, les patients étaient le plus souvent inclus dans des études ou registres dont les détails figurent dans le Tableau 4.

Tableau 4 Protocoles et registres en vigueur dans le service en fonction du temps.

Protocole	Dates	Nombre de patients
I REVIVE	2003- 2004	14
REVIVE	2006 – 2007	27
RECAST	2004 - 2007	24
PARTNER	2007	12
SOURCE	2008 – 2009	66*
FRANCE	2009	22*
PREVAIL	2009 – 2010	19*
SOURCE XT	2010 – 2011	91*
SOURCE 3	2015	51*
FRANCE 2	2010 – 2012	Tous sur la période*
FRANCE TAVI	2013 – 2017	Tous sur la période*

** certains patients inclus dans les registres FRANCE étaient également inclus dans les registres SOURCE et PREVAIL*

Les caractéristiques initiales de la population sont présentées dans l'Annexe 2. L'âge moyen à l'implantation était de 83,8 ±6,5 ans, stable dans le temps à l'exception des premiers patients et des patients implantés par les voies non fémorales qui malgré un âge plus jeune présentaient un score de risque opératoire (EuroSCORE) plus élevé. En effet, le risque opératoire calculé par l'EuroSCORE logistique était de 30,8% ±19,1 pour les tout premiers patients implantés par voie trans-septale contre 15,1% ±8,6 pour les patients plus récents implantés d'une valve SAPIEN 3 par voie transfémorale.

Dans le groupe des patients implantés par voie non fémorale, l'EuroSCORE évolue également à la baisse. Les patients implantés par une valve SAPIEN, SAPIEN XT et SAPIEN 3 présentaient respectivement des EuroSCORE logistiques moyens à 30,1% ±16,0, 20,9% ±12,1 et 15,5 ±9,1 ($p < 0,001$). Malgré des EuroSCORE comparables au reste de la population, les patients implantés par voie non fémorale présentaient d'avantage d'exposition aux facteurs de risques cardiovasculaires, notamment en matière de tabagisme et de dyslipidémie, exposition

traduite par un excès d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et d'aorte porcelaine.

La prévalence du diabète et de l'hypertension artérielle était homogène entre les groupes et représentait respectivement environ un quart et trois quarts de la population.

Si la population était homogène en matière d'antécédent d'angioplastie coronaire, il existait cependant plus fréquemment des antécédents d'infarctus du myocarde et de pontage dans les groupes des valves de première génération et dans les voies non fémorales.

L'évolution dans l'inclusion des patients s'est également faite dans le sens de la sélection de patients moins symptomatiques. Initialement, dans les séries compassionnelles, on observe un taux de patients en classe IV de la NYHA proche de 94% avec une fraction d'éjection très altérée à 40,3%. Actuellement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne à l'admission est de 60,1% et 88% des patients sont en classe II ou III de la NYHA (Figure 18)

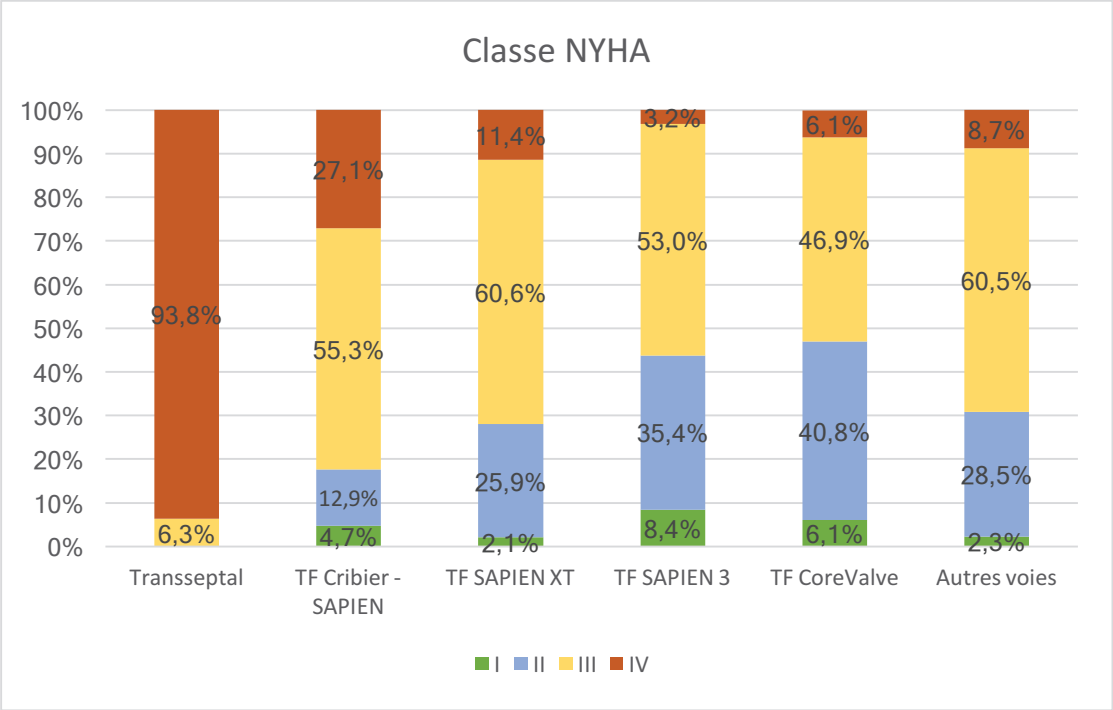


Figure 18 Classe NYHA à l'admission.

Le taux de patients porteurs d'un stimulateur cardiaque à l'admission était stable et représentait 13,3% des patients.

Procédures

Le nombre d'implantations par an était croissant, l'augmentation du volume d'implantation s'est faite essentiellement par l'augmentation du nombre de patients bénéficiant d'une implantation par voie transfémorale (Figure 19). Notons que l'année 2017 est tronquée au 16 avril.

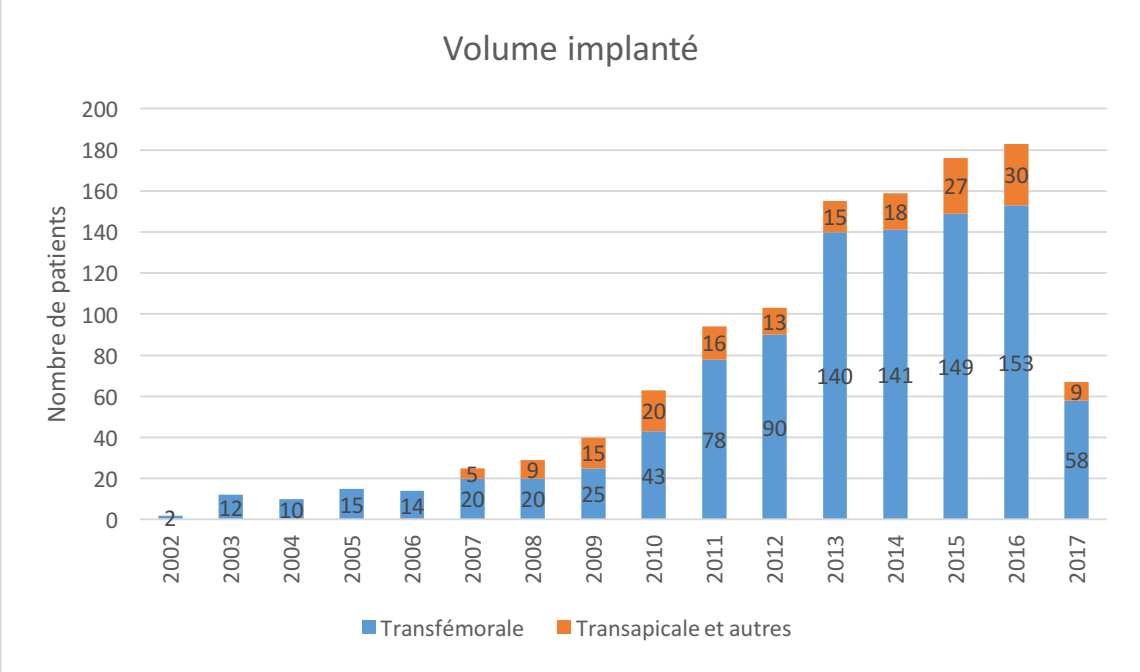


Figure 19 Volume de patients implantés par an en fonction de la voie d'abord.

Les détails des résultats post interventionnels est donné dans l'Annexe 3.

La valve de 23 mm était la seule disponible dans la première série de patients (groupe Trans-septal). Les tailles de valve implantées dans la cohorte étaient essentiellement celles de 23 et 26 mm, représentant chacune 42,4% soit 486 patients. La valve de 20 mm disponible pour le modèle SAPIEN XT a été implantée chez 9 patient (0,9%). Les valves de 29 mm disponibles depuis les modèles SAPIEN XT, SAPIEN 3 et CoreValve ont été implantées chez 13,9% (159 patients) de la cohorte. À noter que cette taille représente 47,1% des CoreValve implantées, cette taille de valve ayant été commercialisée avant le modèle SAPIEN XT. La taille 31 mm

disponible uniquement pour la CoreValve représente 0,6% de la population de la cohorte, soit 7 patients.

Quarante patients (3,5%) ont bénéficié de l'implantation d'une valve dans une bioprothèse aortique chirurgicale dégénérée.

Complications per procédure

Implantation de deux valves

Les cas ayant nécessité l'implantation de deux valves sont rares. Ils représentent 0,8% de la population, soit 9 patients. Les patients présentaient soit une migration de la valve nécessitant la pose d'une seconde prothèse soit une fuite majeure secondaire à une implantation trop basse soit une rupture d'anneau aortique avec tentative de sauvetage par implantation d'une seconde prothèse.

Conversion pour chirurgie cardiaque

L'incidence des conversions pour une chirurgie cardiaque était très faible et grevée d'une forte mortalité. Au total, au sein de notre cohorte, 14 patients ont nécessité le recours à la conversion pour sternotomie soit 1,2%.

Le taux de conversion dans le groupe transfémoral était de 0,8% (8 patients) et de 3,4% (6 patients) dans le groupe des voies non transfémorales (p = 0,0127 ; HR = 4,2 ; CI95% 1,4 – 12,3).

Les causes de conversion chirurgicale étaient les suivantes :

- 5 migrations de valve
- 3 ruptures d'anneau
- 2 insuffisances aortiques massives
- 2 échecs de mise en place
- 1 tamponnade
- 1 occlusion coronaire

Le taux de décès à 30 jours chez les patients convertis pour la chirurgie à cœur ouvert était de 57,1% contre 8,0% dans la population générale (p <0,001 ; HR = 17,4 ; CI95% 5,9 – 51,3).

Rupture d'anneau

La rupture de l'anneau aortique au moment du déploiement de la valve est survenue chez 1,6% des patients. Elle n'a concerné que des patients bénéficiant de l'implantation d'une valve expansible au ballon réalisée par voie transfémorale rétrograde. Cette complication était également grevée d'une mortalité très importante : 66,7% contre 7,0% (p <0,001 ; HR = 26,4 ; CI95% 9,7 – 72,3). Trois patients ayant présenté cette complication ont été convertis pour une chirurgie à cœur ouvert, et seul l'un d'entre eux a présenté une évolution non fatale à 30 jours, après extraction de la valve prothétique et remplacement valvulaire aortique conventionnel. Il était toujours vivant à la date de point de l'étude, plus de 3 ans après l'intervention.

Complications vasculaires

L'incidence globale des complications vasculaires majeures était de 10,5% (118 patients). Elles sont survenues durant la procédure ou l'hospitalisation initiale. La répartition de l'incidence de ces complications n'était pas homogène entre les groupes (p = 0,001). L'incidence était importante dans les premières séries, 11,8% dans le groupe trans-septal, 14,0% et 14,8% pour les groupes SAPIEN et SAPIEN XT par voie transfémorale.

Dans les groupes SAPIEN 3 et CoreValve, nécessitant une taille d'introducteurs plus faible que les générations précédentes, l'incidence des complications vasculaires majeures était respectivement de 5,6% et 4,2%.

Le recours à la chirurgie vasculaire en urgence pour gérer ces complications est devenu exceptionnel grâce à l'usage de systèmes de fermeture percutanées plus performants et au

recours plus fréquent à l'implantation de stent fémoraux couverts. L'incidence globale de la chirurgie vasculaire en urgence était de 2,1% (24 patients). Dans les groupes trans-septal et transfémorale SAPIEN, l'incidence était respectivement de 11,8% et 8,1% alors que dans les groupes SAPIEN XT, SAPIEN 3 et CoreValve cette incidence était respectivement de 1,1%, 1,7% et 0%.

Résultats à 30 jours

Mortalité à 30 jours

La mortalité à 30 jours en fonction du groupe est représentée par la Figure 20. On observe une nette diminution dans le temps de la mortalité à 30 jours.

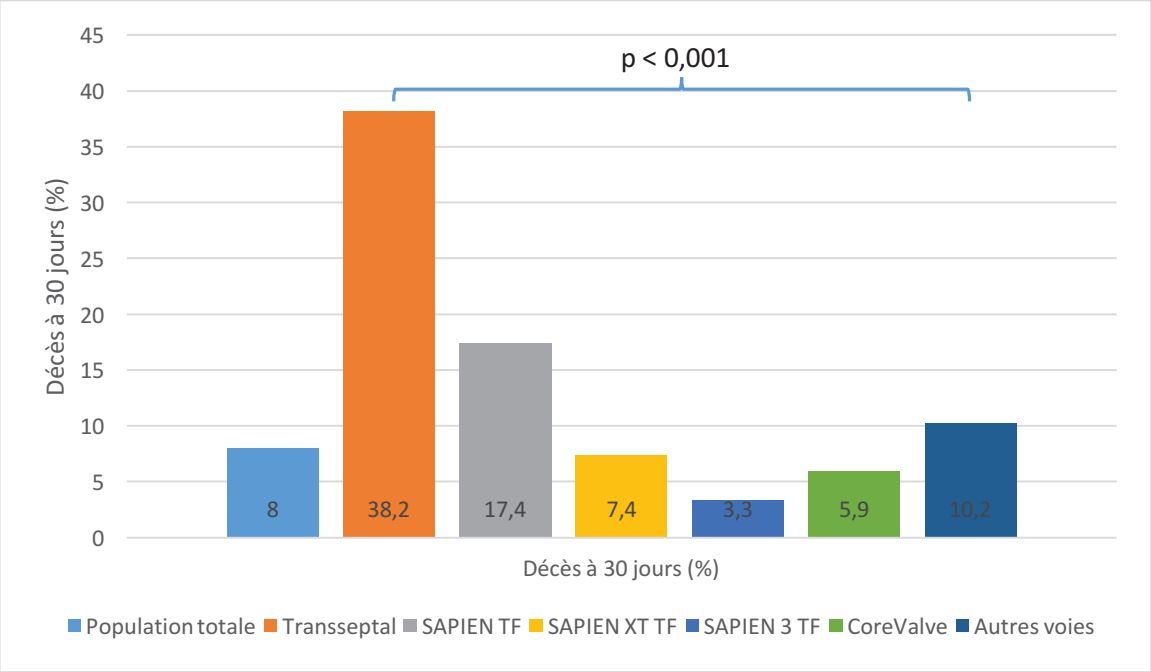


Figure 20 Mortalité à 30 jours en fonction du groupe

Dans la première série de patients compassionnels, une forte mortalité a été rencontrée (38,2% des patients), mais avec la dernière génération de valve et l'évolution dans la sélection des patients, le taux de mortalité à 30 jours est descendue à 3,3%.

La Figure 21 représente le taux de mortalité à 30 jours après implantation d'une valve par voie non transfémorale en fonction du type de valve. La variation de ce taux entre les groupes n'atteint pas le seuil de significativité statistique.

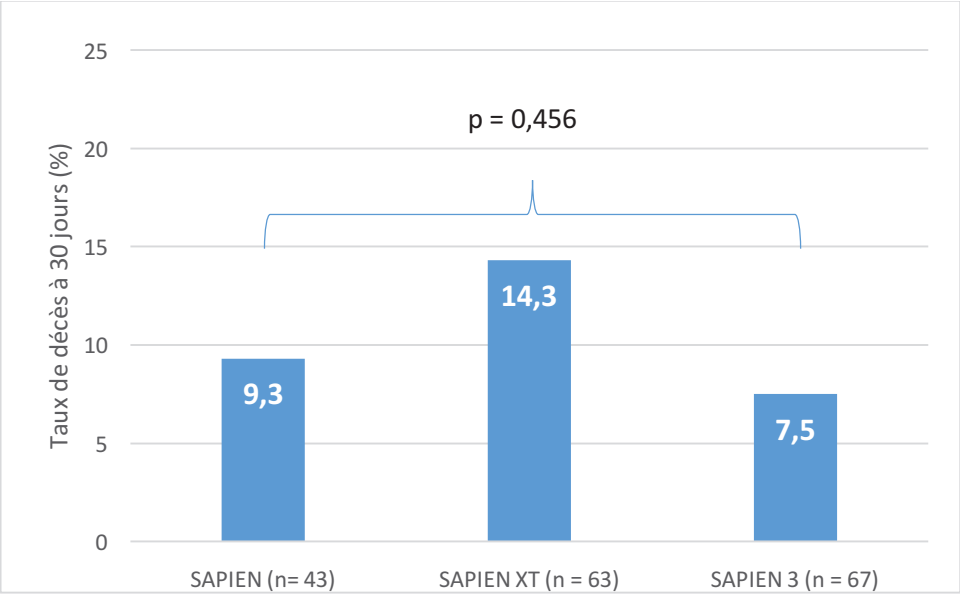


Figure 21 Taux de décès à 30 jours après implantation d'une valve par voie non transfémorale en fonction du type de valve

Facteurs de risque de mortalité à 30 jours

Une analyse exhaustive des données collectées permet de mettre en évidence 4 facteurs de risque indépendants de mortalité à 30 jours sur notre population. Les détails de cette analyse sont présentés dans l'Annexe 4.

Les facteurs de risque identifiés sont :

- L'indice de masse corporelle élevé (p = 0,025 ; HR = 1,1 ; CI95% 1,0 – 1,1)
- La survenue d'un accident vasculaire débilitant (p = 0,007 ; HR = 8,2 ; CI95% 1,8 – 38,5)

- La survenue d'une hémorragie vitale (p = 0,002 ; HR = 4,0 ; CI95% 1,7 – 9,7)
- La survenue d'une rupture d'anneau (p = 0,005 ; HR = 8,6 ; CI95% 1,9 – 40,0)

Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation après implantation a rapidement évolué sur la période de l'étude et est présentée en Figure 22.

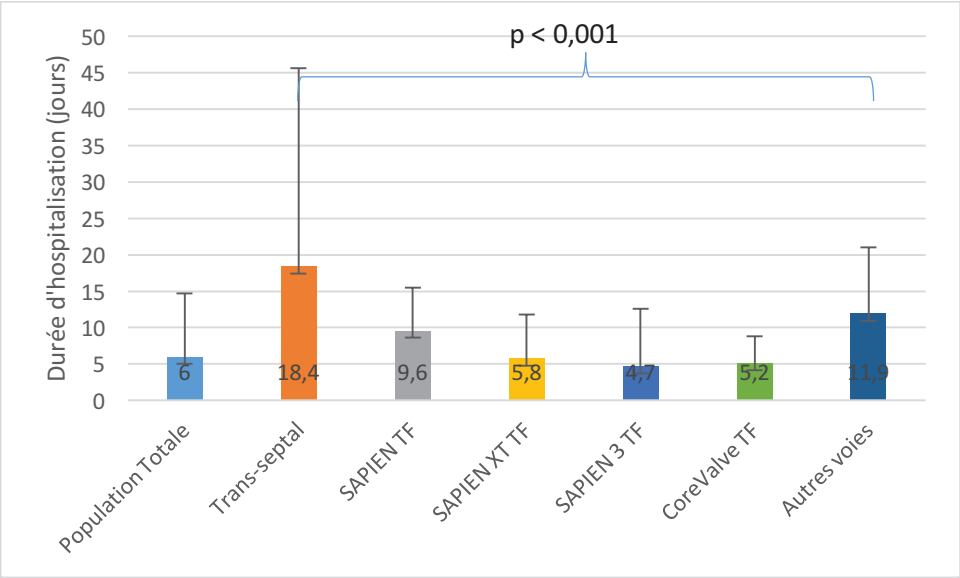


Figure 22 Durée d'hospitalisation en fonction du groupe

A noter que les durées d'hospitalisation ne prennent en compte que les patients sortis vivants de l'hôpital par soucis de cohérence des résultats. En effet, la plupart des patients décédés durant l'hospitalisation initiale sont décédés durant l'intervention ou dans les 2 premiers jours suivants l'implantation et tendent à raccourcir la durée moyenne d'hospitalisation.

La durée moyenne de surveillance en unité de soins intensif était de 2,4 jours (±3,2) dans la population globale, 6,0 (±14,1) dans le groupe trans-septal et 1,8 jours (±1,3) dans le groupe SAPIEN 3 (p <0,001).

La durée d'hospitalisation moyenne était de 6,0 (±8,7) jours. Elle varie significativement entre les groupes. Avec l'évolution des techniques et de la sélection des patients, la durée d'hospitalisation moyenne est passée de 18,4 (±27,2) jours dans le groupe trans-septal à 4,7

(±7,9) jours dans le groupe SAPIEN 3 transfémorale. La prise en charge des patients s'oriente de plus en plus vers une sortie précoce des patients après l'intervention. Dans le groupe SAPIEN XT transfémorale, 171 (39%) des patients étaient sortis au plus tard le 3ème jour. Dans le groupe SAPIEN 3 transfémorale, 18 (4,9%) sont sortis à J1, 157 (43,5%) à J2 et 218 (60,3%) à J3.

Parmi ces 218 patients sortis avant J3 dans le groupe SAPIEN 3, cinq ont été réhospitalisés avant un mois, un seul pour une cause cardiaque.

- Le premier, sorti à J2, était réhospitalisé à J4 pour un bloc atrio-ventriculaire de haut degré alors qu'aucun trouble de conduction n'avait été observé au décours de la procédure. Il a été implanté avec succès d'un stimulateur cardiaque.
- Les 4 autres ont été réhospitalisés entre 19 et 30 jours après l'implantation respectivement pour une insuffisance rénale aiguë, une hypercalcémie, des lombalgies et une pneumopathie.

La durée d'hospitalisation après implantation par voie non transfémorale est représentée dans la Figure 23. On observe une tendance à la limite de la significativité vers une diminution de la durée d'hospitalisation.

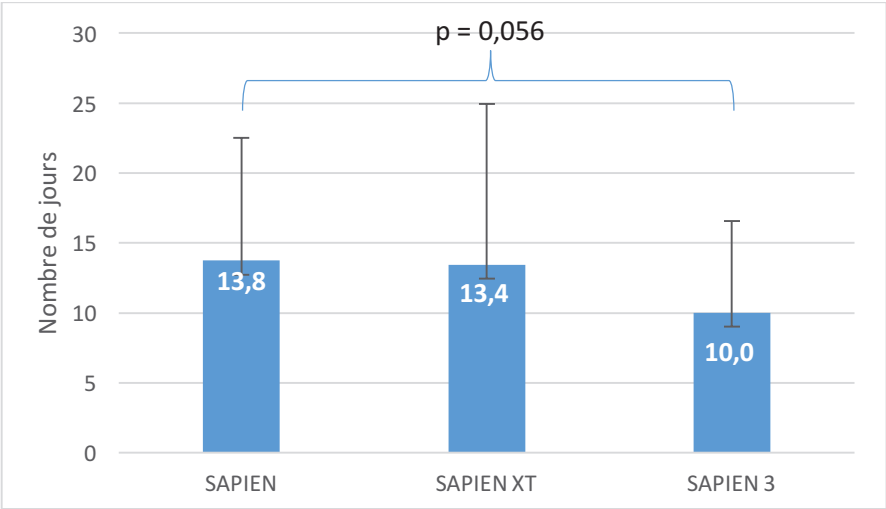


Figure 23 Durée d'hospitalisation après implantation non transfémorale en fonction du type de valve

Complications rénales

L'incidence proportionnelle des 4 grades d'atteinte rénale post interventionnelle est résumé dans la Figure 24.

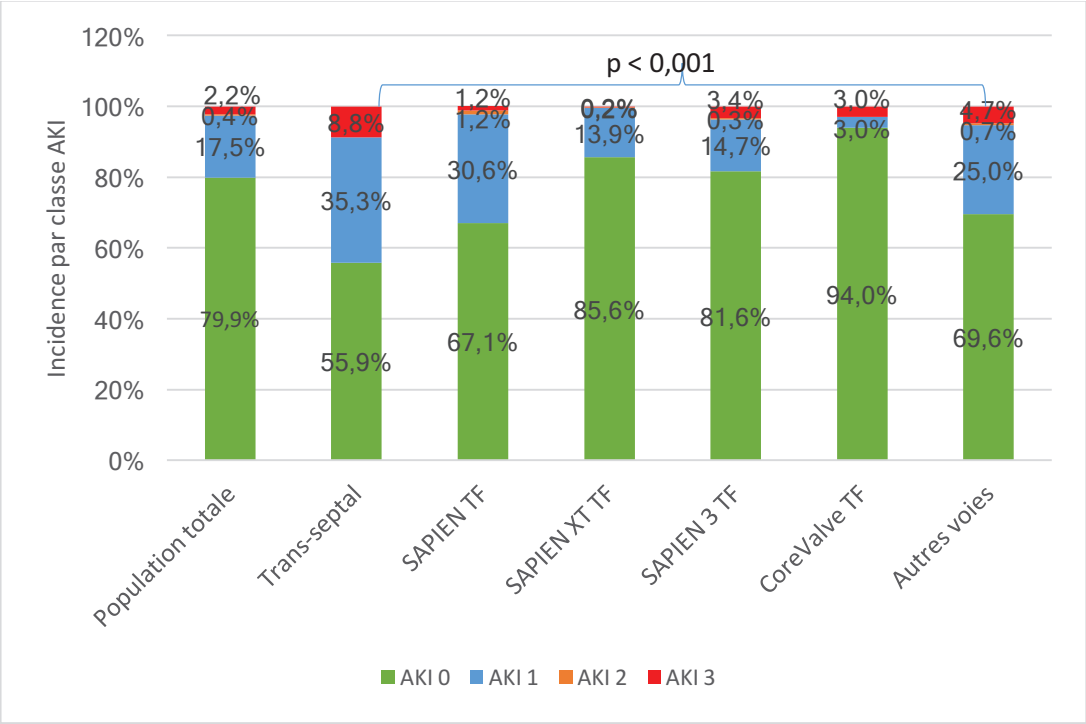


Figure 24 Incidence de l'insuffisance rénale aiguë post implantation selon le groupe.

D'après ces données, il apparaît que l'insuffisance rénale aiguë au décours de l'implantation d'une valve percutanée est une complication rare. Lorsqu'elle se déclare, elle est le plus souvent minime (AKI 1). La distribution de cette complication variait significativement entre les groupes essentiellement en lien avec les groupes les plus anciens et transapicale incluant les patients les plus fragiles.

Implantation d'un stimulateur cardiaque

Considérant la population totale de l'étude, 9,9% (110) ont nécessité l'implantation d'un stimulateur cardiaque au décours de la procédure. Il existe une importante variabilité en fonction du type de valve implantée ($p < 0,001$).

On note qu'il existe une différence statistiquement significative entre le taux d'implantation de stimulateur cardiaque après implantation d'une valve SAPIEN XT et SAPIEN 3, respectivement de 7,0% (30 patients) et 13,4% (47 patients) ($p = 0,003$; HR = 2,0 ; CI95% 1,3 – 3,2).

Le groupe CoreValve transfémorale se démarquait des autres types de valves par un taux plus important d'implantation de stimulateur cardiaque dans ce groupe : 31,3% (15 patients).

Si on compare, toutes les voies d'abord confondues l'incidence de l'implantation d'un stimulateur cardiaque en fonction du type de valve (expansibe au ballon ou autoexpansible), on retrouve un taux respectif de 8,9% et 29,4% ($p<0,001$; HR = 4,3 ; CI95% 2,3 – 8,1).

Une autre analyse secondaire permet d'analyser le taux d'implantation d'un stimulateur cardiaque en fonction de l'expérience acquise de la SAPIEN 3. Pour analyser l'effet de cette expérience nous avons comparé 4 groupes d'expérience en séparant par quartiles chronologiques les patients (107 patients par groupe).

- 1er quartile : aout 2013 – mai 2015
- 2ème quartile : mai 2015 – décembre 2015
- 3ème quartile : décembre 2015 – Juillet 2016
- 4ème quartile : juillet 2016 – Avril 2017

Les taux d'incidence successifs étaient de 17,5%, 7,5%, 13,6%, 11,0%. La distribution ne variait pas de manière statistiquement significative d'un groupe à l'autre (p=0,164). Il est n'est pas retrouvé de tendance entre chaque période de temps d'après le test D de Somers (p=0,384).

Enfin avec la dernière génération de valve, SAPIEN 3, on observe significativement moins d'implantation de stimulateur cardiaque au décours de l'intervention dans les voies non transfémorales : respectivement pour les voies fémorales et non fémorales on observe 13,4% (47 patients) contre 4,9% (6 patients), p = 0 ,008.

Accidents vasculaires cérébraux

L'accident vasculaire est une complication rare. Dans notre série, seuls 1,3% (15 patients) ont présenté cette complication. La distribution de l'incidence de cette complication ne variait pas significativement entre les groupes (p=0,390). Si le pronostic fonctionnel est souvent réservé dans certains cas après cette complication, il existe également une tendance à la surmortalité précoce chez ces patients (20% contre 3,2% à 30 jours) qui n'atteint pas le seuil de significativité statistique (p = 0,160 ; HR = 7,6 ; CI95% 0,8 – 72,4).

En ce qui concerne les accidents vasculaires mineurs, leur incidence est également faible (0,9% sur la série globale) et aucun des patients ayant présenté cette complication n'était décédé à 30 jours.

Paramètres échographiques post opératoires

Les données échographiques après implantation sont également présentées dans l'Annexe 3.

Gradient moyen transprothétique

Le gradient moyen transprothétique après implantation correspondait au gradient attendu après implantation d'une bioprothèse. Il était en moyenne de 11,0 (±4,4) mmHg. S'il existe une différence significative entre les groupes de l'étude sur ce paramètre, celle-ci ne paraît pas significative sur un plan clinique. En effet, le gradient variait de 9,2 (±10,9) mmHg dans le groupe CoreValve contre 12,6 (±4,2) dans le groupe SAPIEN 3.

Incidence de l'insuffisance aortique significative

Dans notre série, l'incidence de l'insuffisance aortique supérieure ou égale au grade 2 à la sortie d'hospitalisation était de 19,3%. Ce taux variait significativement entre les groupes de l'étude et la distribution en fonction des groupes est résumée dans la Figure 25.

La valve expansible au ballon SAPIEN 3 montrait la plus faible incidence de régurgitation significative : 8,1% (28 patients).

L'incidence de cette complication était maximale dans les premières générations de valve et restait proche de 25% après implantation d'une valve SAPIEN XT.

Une telle régurgitation était retrouvée chez 40,4% (19 patients) après implantation d'une CoreValve.

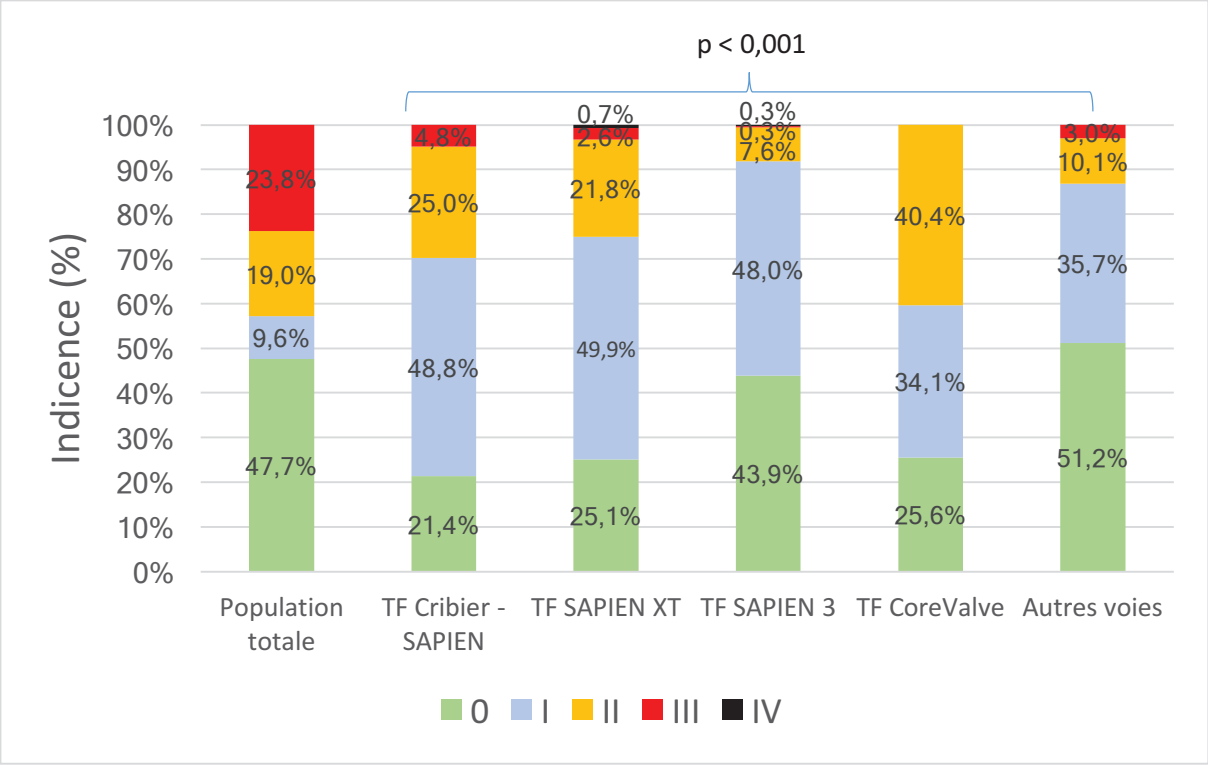


Figure 25 Insuffisance aortique post implantation en fonction du groupe

La survenue d'une insuffisance aortique après implantation supérieure ou égale au grade 2 était associé à un excès de mortalité (p = 0,001). La courbe de survie en fonction de l'existence ou non d'une insuffisance aortique est présentée dans la Figure 26. On observe une surmortalité précoce au cours de la première année puis les courbes de survie évoluent de façon parallèle. En analyse multivariée, cette donnée restait associée avec un excès de mortalité (p = 0,008 ; HR = 1,4 ; CI95% 1,1 – 1,9).

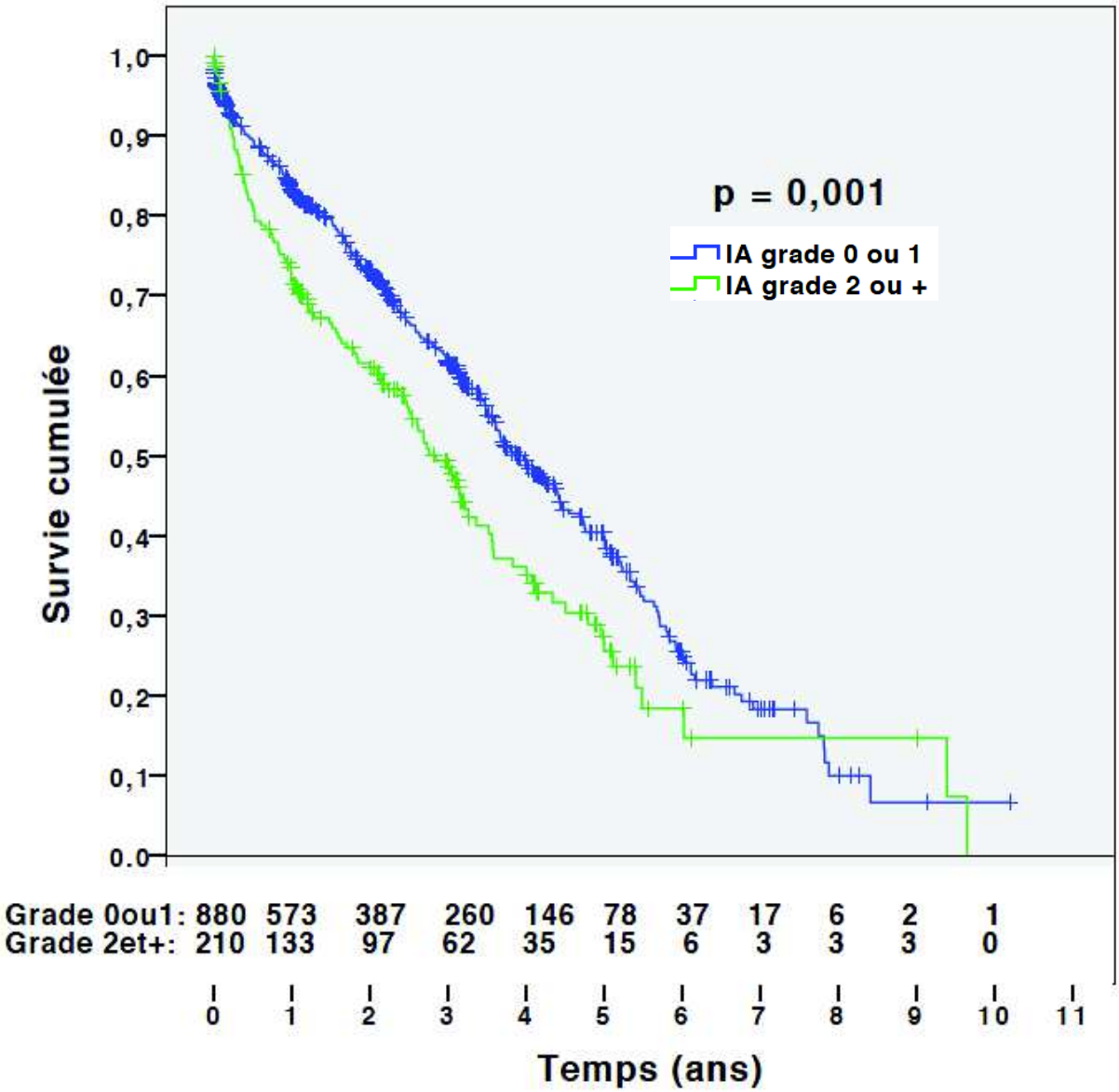


Figure 26 Courbes de survie selon Kaplan Meier en fonction de l'existence d'une insuffisance aortique significative.

Survie à long-terme

La survie globale est présentée dans la

Figure 27. Après une phase de plus forte mortalité en per procédure et post procédure précoce, la courbe présente un taux de mortalité stable à mettre en rapport avec l'âge avancé et la sévérité des patients inclus dans ce registre. À ce jour, moins de 20 patients ont dépassé une durée de suivi de 7 ans.

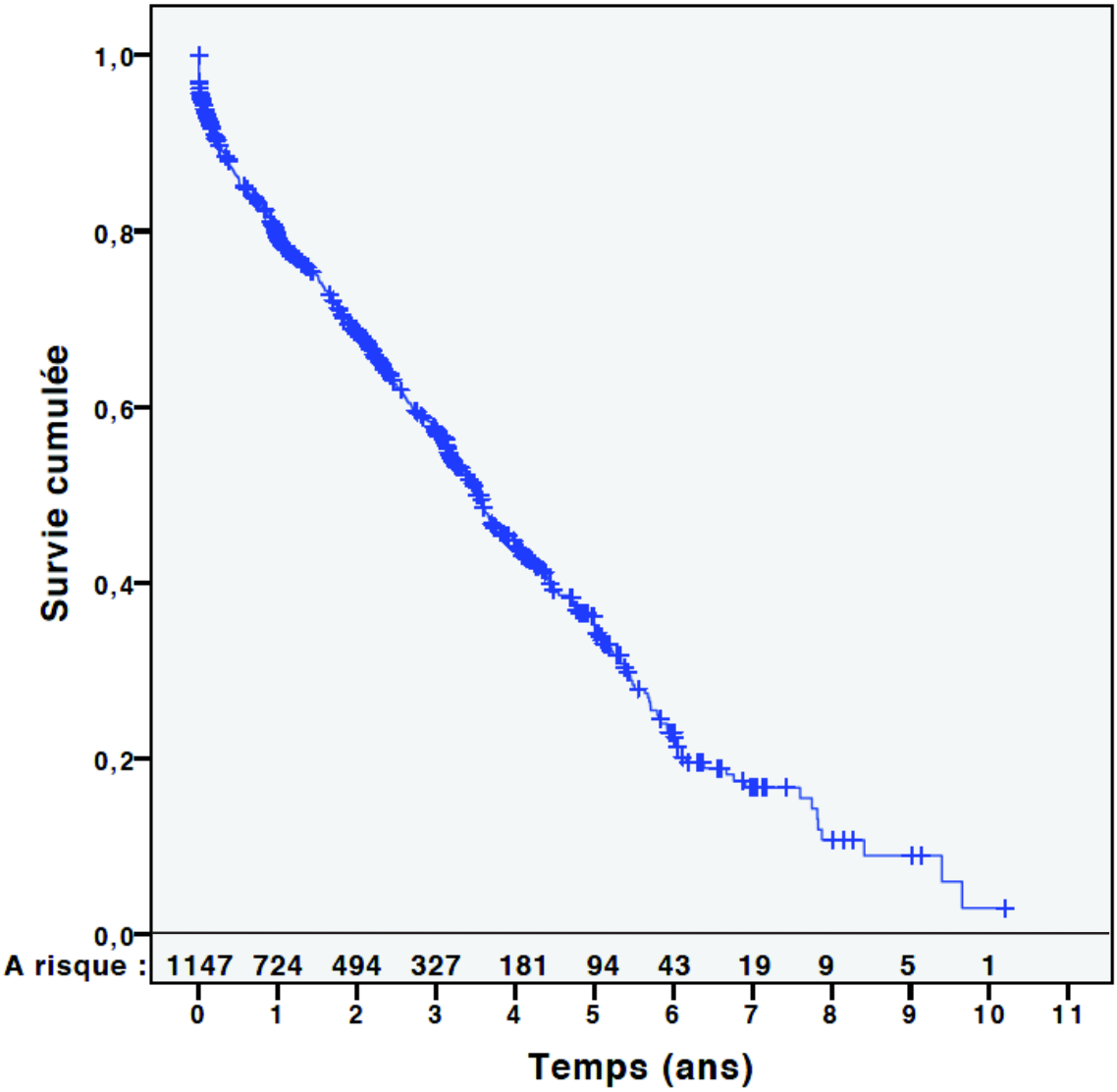


Figure 27 Courbe de survie de Kaplan Meier après implantation. Population globale.

Le patient ayant le suivi le plus long est une femme désormais âgée de 95 ans. Elle a bénéficié de l'implantation d'une valve aortique de type Edwards SAPIEN en septembre 2006. Elle comptait 10 ans de suivi à la date d'analyse statistique de cette étude et reste asymptomatique 11 ans après l'intervention.

La survie en fonction des groupes de l'étude est présentée dans la Figure 28. La comparaison par le test du LogRank objective une différence statistique significative en termes de survie.

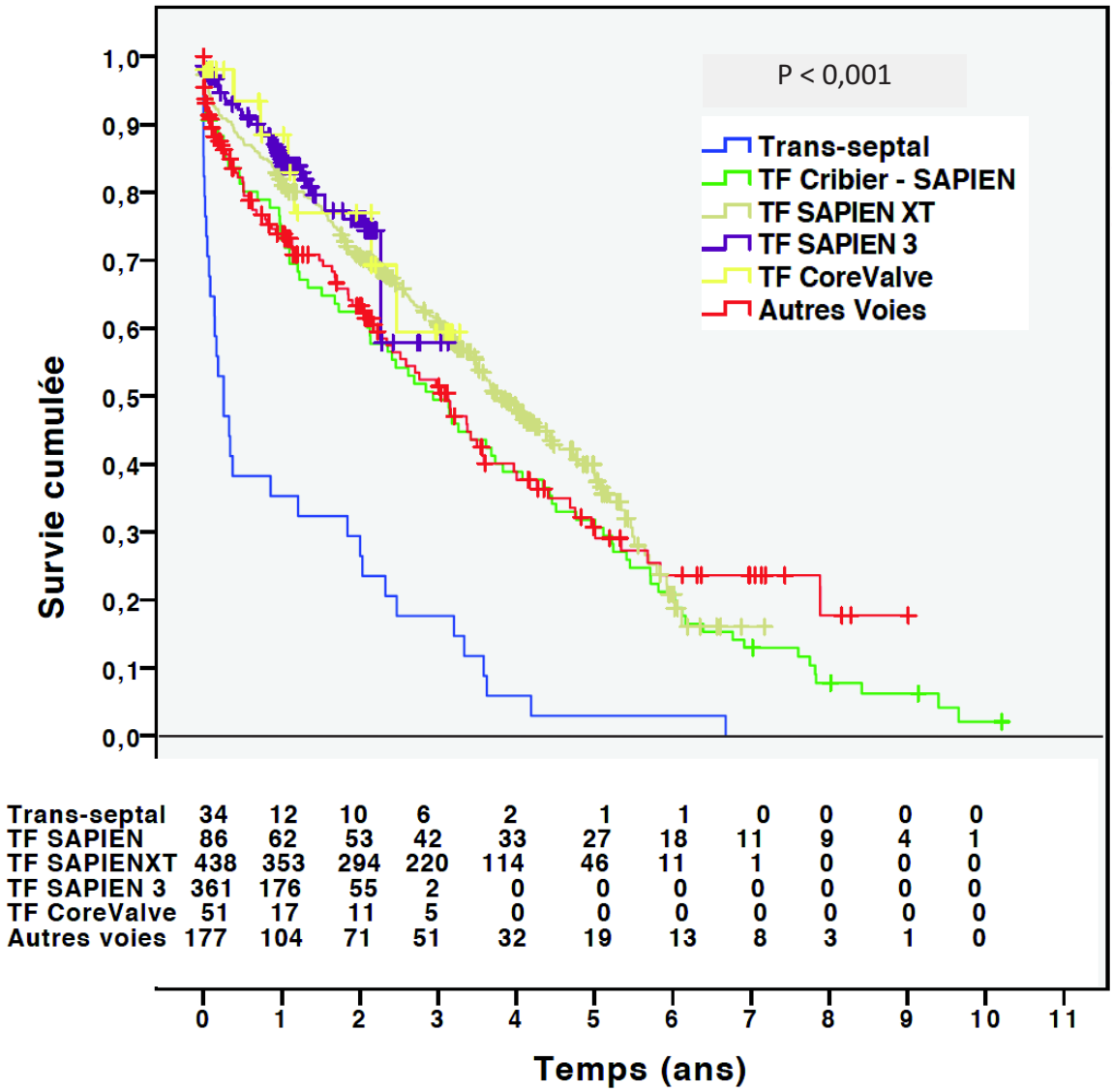


Figure 28 Courbe de survie de Kaplan Meier après implantation en fonction du groupe. Comparées par test du LogRank.

L'analyse de cette courbe souligne essentiellement une forte mortalité dans la série initiale des patients traités par voie trans-septale en rapport avec le fait que les patients inclus dans cette série étaient des patients compassionnels à un stade très avancé de la maladie et porteur de lourdes comorbidités.

Sur les deux premières années de suivi, les courbes de survies dans le groupe SAPIEN 3 et CoreValve sont plus favorables que dans les autres groupes.

La valve SAPIEN présentait le suivi le plus long parmi les valves implantées par voie fémorale rétrograde. Le taux de survie à 5 ans était de 31,8%, et 13,0% à 7 ans.

Facteurs de risque de mortalité à long-terme

L'analyse multivariée exhaustive des données collectées permettait de mettre en évidence 8 facteurs de risque associés de manière indépendante à la mortalité à long-terme.

Les données détaillées relatifs à cette analyse sont disponibles dans l'Annexe 5.

Les facteurs de risque identifiés sont :

- la classe NYHA ≥ 3 à l'admission (p = 0,013 ; HR = 1,4 ; IC95% 1,1 – 1,8),
- l'antécédent d'hémodialyse (p = 0,039 ; HR = 1,9 ; IC95% 1,0 – 3,5),
- l'antécédent de fibrillation atriale (p = 0,001 ; HR = 1,5 ; IC95% 1,2 – 1,9),
- le gradient moyen transvalvulaire était négativement associé à la mortalité (ce qui signifie qu'un gradient plus haut était protecteur) (p < 0,001 ; HR = 0,98 (IC95% 0,97 – 0,99),
- l'existence d'une insuffisance mitrale ≥ 3 sur l'échographie d'entrée (p = 0,017 ; HR = 1,9 ; IC95% 1,1 – 3,1),
- la survenue d'une complication vasculaire majeure (p = 0,022 ; HR = 1,5 ; IC95% 1,1 – 2,0),
- un échec de procédure (p = 0,001 ; HR = 1,9 ; IC95% 1,3 – 2,7),
- l'existence d'une insuffisance aortique ≥ 2 à la sortie (p = 0,008 ; HR = 1,4 ; IC95% 1,1 – 1,9),

Endocardite

Peu de cas d'endocardite ont été rencontrés dans notre cohorte. Au total, 10 patients (0,9%) ont présenté cette complication. Tous avaient bénéficié d'une implantation par voie artérielle transfémorale.

- Trois de ces évènements pouvaient être mis en rapport avec la procédure et sont survenus précocement :
  - 2 endocardites à staphylocoque survenues à 1 mois. Pour l'un de ces patients, la porte d'entrée était la loge du stimulateur cardiaque implanté dans les suites du TAVI.
  - 1 endocardite à streptocoque survenue à 1 mois dont la porte d'entrée la plus probable était buccale.
- Les cinq autres évènements sont survenus plus tardivement à 7 mois, 1 an et 4 ans pour 3 patients. Ces évènements plus tardifs étaient tous en rapport avec une porte d'entrée digestive.

Un seul patient est décédé des suites de l'endocardite, dans un contexte de néoplasie colique très avancée. Les autres patients ont pu bénéficier d'un traitement médical curatif et n'ont pas nécessité de réintervention.

Dégénérescence valvulaire

Analyse actuarielle

Dans notre cohorte, 11 patients ont présenté une dégénérescence au moins modérée de la prothèse percutanée. La proportion de patient vivant sans dégénérescence estimée par la méthode de Kaplan Meier est représentée dans la Figure 29.

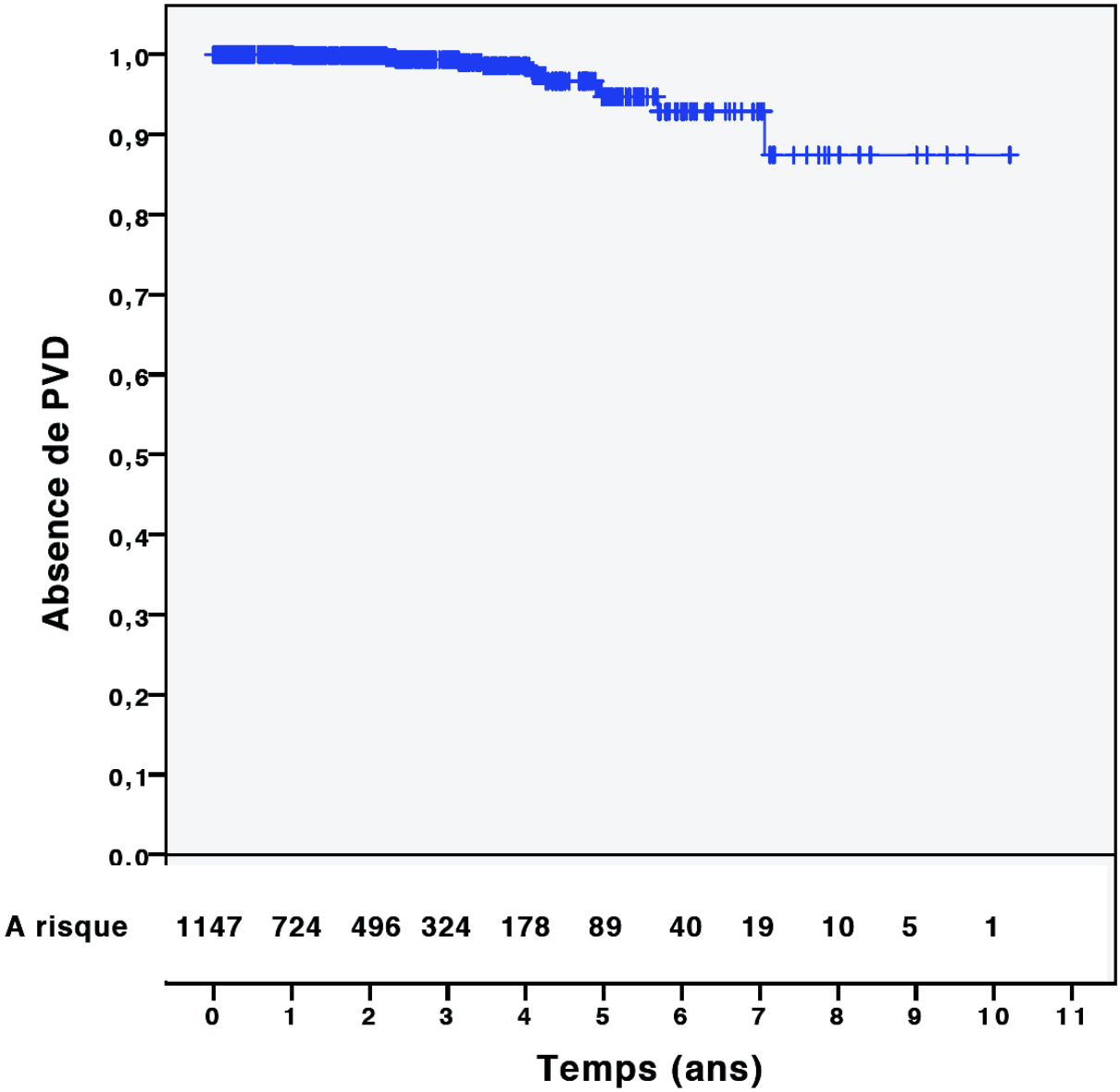


Figure 29 Analyse de Kaplan Meier représentant la probabilité de rester indemne de dégénérescence valvulaire modérée ou sévère en fonction du temps.

La représentation en termes d'incidence cumulée permet de mieux illustrer le moment où se sont déclarées ces dégénérescences. Avec cette méthode d'estimation, l'incidence de la dégénérescence à 10 ans est de 12,6% (Figure 30).

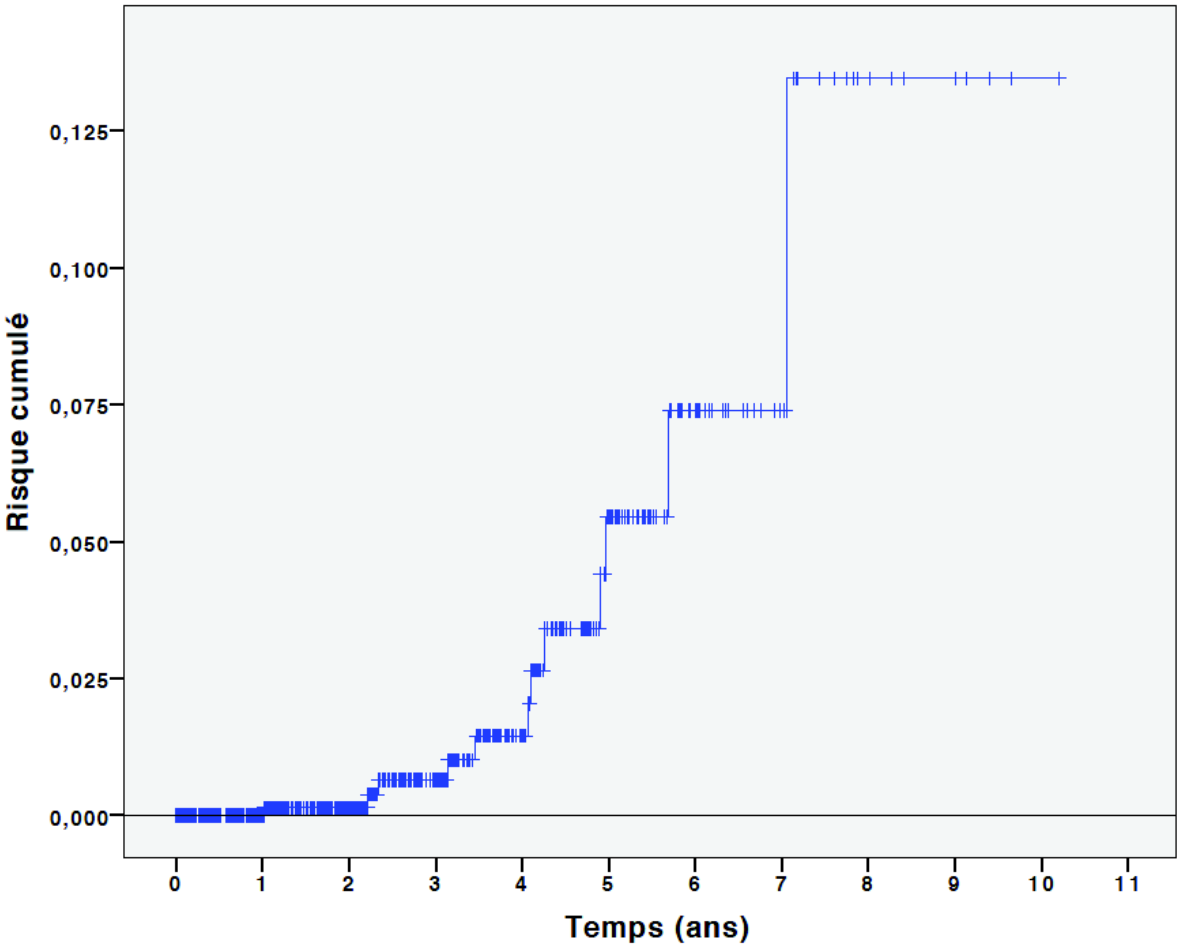
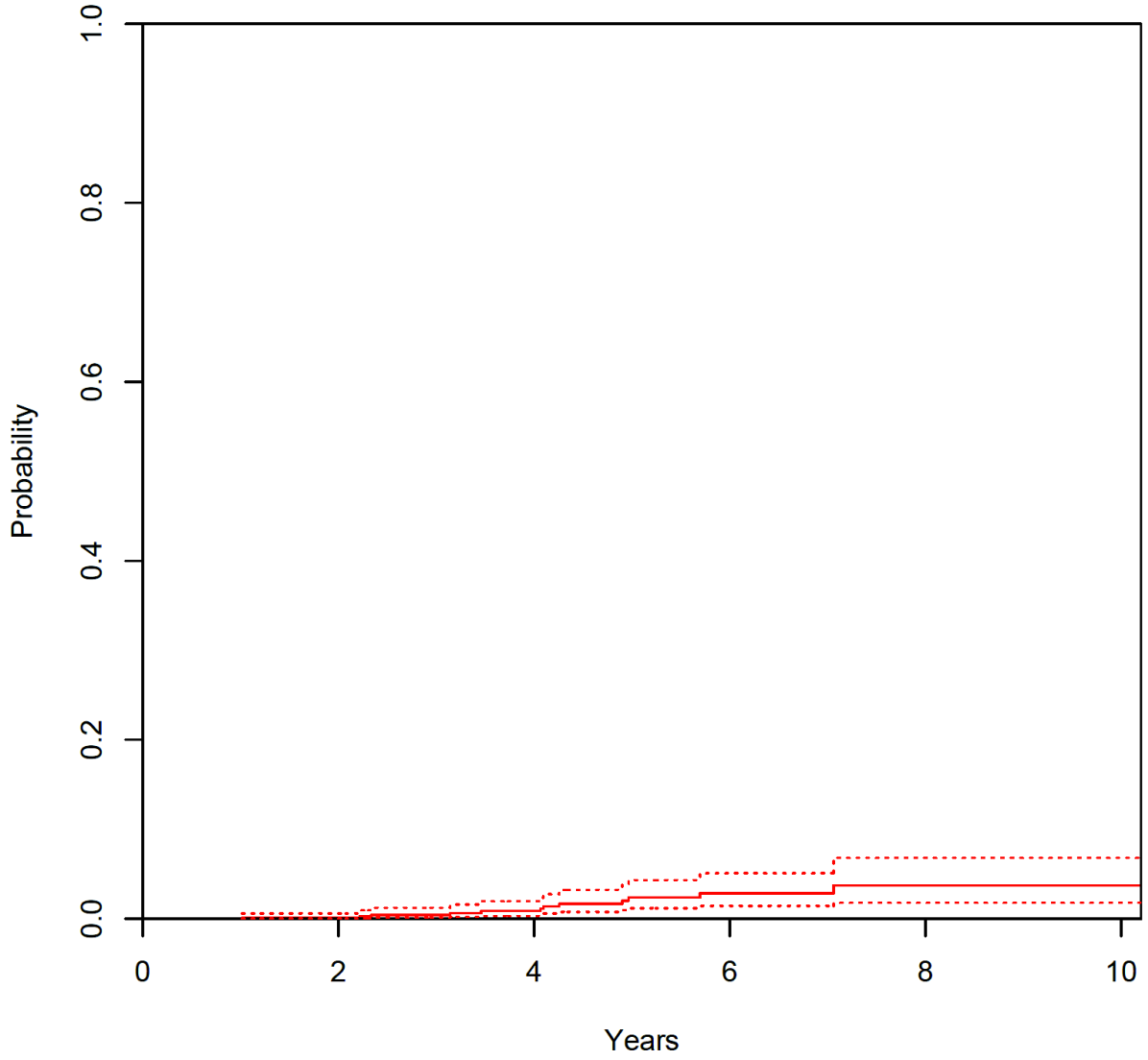


Figure 30 Incidence cumulée de la dégénérescence de prothèse par la méthode de Kaplan Meier.

Prise en compte du risque compétitif de décès

Nous avons vu dans le paragraphe Statistique du chapitre Méthodes que compte-tenu du risque compétitif de décès, l'estimation de Kaplan Meier surestime le risque de survenue de ces dégénérescences. L'estimation de l'incidence cumulée de la dégénérescence de prothèse prenant en compte le risque compétitif de décès a donc été réalisé.

Cette analyse permet d'estimer que la probabilité de survenue d'une dégénérescence est de 2,4% (CI95 1,18% - 4,32%) à 5 ans et 3,7% (CI95 1,80% - 6,81%) à 10 ans (Figure 31**).**



A risque	1147	724	496	324	178	89	40	19	10	5	1

Figure 31 Courbes d'incidence cumulée de dégénérescence valvulaire modérée à sévère prenant en compte le risque compétitif. (La ligne pointillée représente l'intervalle de confiance de l'estimation à 95%)

Nous avons comparé l'incidence cumulée de dégénérescence en fonction de trois classes d'âge à l'implantation : moins de 75 ans, 76 à 85 ans et plus de 85 ans. Compte-tenu du nombre limite de patients suivi à long-terme, cette analyse ne pouvait être menée qu'à 9 ans. Pour ces trois groupes, les probabilités cumulées de dégénérescence étaient de 5,5% (CI95

0,69 – 18,61), 3,1% (CI95 1,15 – 6,76), 3,6% (CI95 1,05 – 8,91), différence non significative sur un plan statistique (p = 0,84).

L'analyse a été répétée pour plusieurs répartitions : plus ou moins de 75 ans, plus ou moins de 80 ans, plus ou moins de 85 ans. Aucune de ces valeurs ne permet de constituer deux groupes variant significativement en termes de probabilité de survenue d'une dégénérescence de prothèse.

Cas cliniques et prise en charge

Parmi ces 11 dégénérescences, seules trois correspondaient à la définition de la dégénérescence sévère selon la toute récente conférence de consensus résumé dans le Tableau 3.

Parmi les dégénérescences sévères :

- 1 patiente de 88 ans à l'implantation de la valve SAPIEN XT par voie transfémorale a présenté une dégénérescence sévère sur le mode sténosant (gradient moyen 43 mmHg) et fuyant (apparition d'une insuffisance aortique grade 2+) à 3 ans. Elle est décédée d'un cancer avant la prise en charge de cette complication. Elle présentait alors une majoration de sa symptomatologie avec une dyspnée classe III de la NYHA.
- 2 patients de 72 et 84 ans à l'implantation et ayant bénéficié respectivement d'une valve SAPIEN 23 mm et SAPIEN XT 26 mm ont présenté une dégénérescence sévère à 6 et 4 ans. La première sur le mode de l'insuffisance aortique et la seconde sur le mode sténosant. Alors qu'ils avaient tous deux étés implantés par voie transapicale compte-tenu d'une artériopathie sévère, l'évolution du matériel a permis de recourir à la voie transfémorale pour l'implantation d'un TAVI Valve In Valve : respectivement SAPIEN 3 et CoreValve. Ces deux interventions se sont déroulées sans complication.

La faible incidence de la dégénérescence de bioprothèse ne permet pas d'en déterminer à ce stade les facteurs de risque. Ces trois dégénérescences répondent également à la définition de la dysfonction de bioprothèse valvulaire puisque associées à une symptomatologie et dans deux cas à une nouvelle implantation.

On remarque que parmi ces 11 patients ayant présenté au minimum des signes de dégénérescence modérée : 9 présentaient une hypertension artérielle, 9 présentaient une dyslipidémie, 2 présentaient un tabagisme. Aucun ne présentait de diabète ou une insuffisance rénale dialysée.

Le mode de dégénérescence était généralement mixte sténosant et fuyant.

Thrombose valvulaire

La thrombose valvulaire a été peu observée dans cette étude. Elle n'était pas recherchée de manière systématique. Dans tous les cas, il s'agissait d'un événement asymptomatique. Sept cas ont été recensés.

Dans 3 cas, le diagnostic a été posé devant une dysfonction valvulaire à l'échographie résolue après introduction d'un traitement anticoagulant pour une durée de 1 à 3 mois. En l'absence de recommandation sur le sujet la poursuite de l'anticoagulation était réévaluée par le cardiologue traitant.

Dans 4 cas évocateurs sur l'échographie, le diagnostic a été confirmé au scanner. Le scanner mettait en évidence une image hypoéchogène sur le versant aortique de la valve reposant sur une ou plusieurs cusps incluant généralement la valve non coronaire. Ces patients ont bénéficié de l'introduction d'une anticoagulation. Dans un cas, l'hémodynamique a été rétablie après traitement anti vitamine K, dans les trois autres cas, nous ne disposons pas encore du recul nécessaire à ce jour pour évaluer l'efficacité du traitement.

Le Tableau 5 présente les caractéristiques des patients décrits ci-dessus et leur évolution.

Un exemple d'image scannographique d'une thrombose partielle de la valve prothétique est présentée en Figure 32.

Tableau 5 Caractéristiques des patients ayant présenté une thrombose valvulaire.

Patient	Gradient de base (mmHg)	Gradient au diagnostic (mmHg)	Délais implantation - thrombose	Scanner	Evolution sous anticoagulation
1	11	49	1 mois	non	Normalisation du gradient, décès du patient à 3 mois
2	12	29	1 mois	non	Normalisation du gradient, décès à 1 an
3	15	32	1 an	non	Normalisation du gradient
4	10	62	6 ans	oui	Pas de recul*
5	8	33	6 ans	oui	Pas de recul*
6	15	33	1 an	oui	Normalisation du gradient
7	20	32	1 an	oui	Pas de recul*
* patients en attente de contrôle					

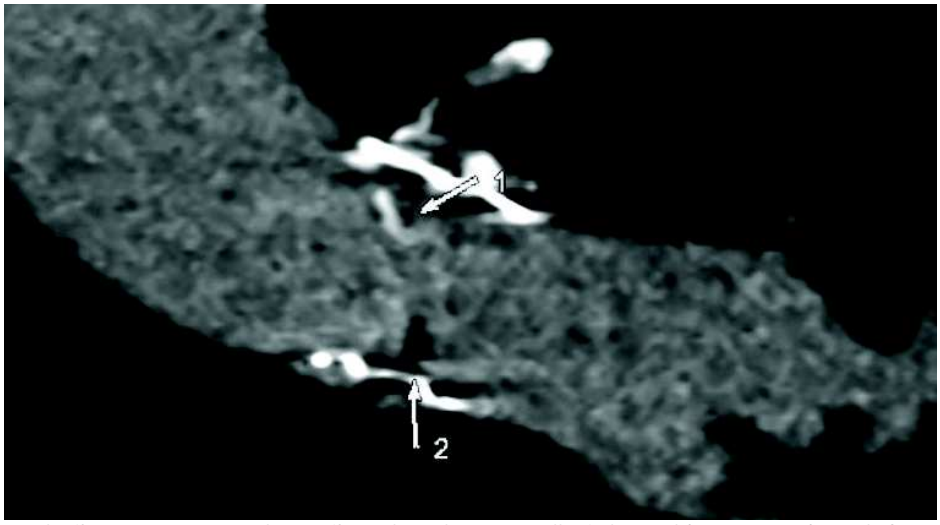


Figure 32 Exemple d'image scannographique d'une thrombose partielle de la prothèse. 1 : Discrète calcification de la cusp coronaire gauche. 2 : Thrombus de la cusp non coronaire.

Discussion

Principales conclusions

Notre travail traduit les données issues de 15 ans d'expérience du centre pionnier dans le domaine des valves aortiques percutanées depuis la première implantation chez l'Homme le 16 avril 2002 (3). Nous nous sommes penchés en particulier sur l'évolution de cette pratique avec le temps et la durabilité des prothèses implantées.

Les principales conclusions de cette étude sont les suivantes :

1. L'évolution des indications de TAVI se fait vers des patients présentant un plus faible risque opératoire et à un stade moins avancé de la maladie.
2. Le volume d'implantation est croissant, essentiellement par l'augmentation des procédures par voie transfémorale.
3. La durée d'hospitalisation moyenne se raccourcit, 60% des patients les plus récents bénéficient d'une sortie précoce (dans les trois jours suivant l'implantation). Ce raccourcissement des durées d'hospitalisation, chez des patients sélectionnés ne s'accompagne pas d'événements indésirables graves.
4. La dernière génération de valves percutanées est associée à une faible mortalité à court-terme.
5. Les complications graves sont rares. Le recours exceptionnel à la conversion chirurgicale des patients est associé à une très forte mortalité.
6. L'insuffisance rénale aiguë et les accidents vasculaires cérébraux sont des évènements rares.

7. L'implantation d'un stimulateur cardiaque au décours de la procédure varie avec le modèle de valve implanté. Son incidence est plus élevée avec la CoreValve et la valve SAPIEN 3.
8. L'incidence des insuffisances aortiques significatives diminue avec l'évolution des dispositifs implantés et en particulier avec la SAPIEN 3.
9. La mortalité à long-terme s'améliore, probablement essentiellement en rapport avec l'évolution de la population bénéficiant de cette intervention.
10. Les complications infectieuses de type endocardite sont rares. Elles sont rarement létales et peuvent généralement être résolues sans avoir à recourir à un geste chirurgical.
11. Le risque de dégénérescence de bioprothèse à long-terme est rare. Il est estimé 3,7% à 10 ans d'après les données disponibles pour l'analyse.

Validité interne (solidité de l'étude)

La population étudiée est une cohorte exhaustive de patients consécutifs implantés dans notre centre. Très peu de patients n'ont pas été inclus dans l'analyse. Les 17 patients étrangers ne pouvaient pas bénéficier du suivi nécessaire. Les deux patients implantés d'une valve DirectFlow dans le cadre d'un protocole de recherche n'ont pas été inclus compte-tenu du faible nombre de patients ayant bénéficié de l'implantation de cette valve et de l'arrêt du développement de la valve par le constructeur pour des raisons économiques.

Le recueil de données prospectif organisé dans le cadre de cette base de données reposait sur une convocation annuelle du patient, ou à défaut, d'un contact annuel auprès du cardiologue traitant afin de recueillir le statut vivant ou mort et les données échographique de chaque patient. L'objectif fixé d'un suivi exhaustif a fait l'objet d'un travail « acharné » de la part des

attachés de recherche clinique du service et plusieurs patients perdus de vue de longue date ont bénéficié d'un suivi échographique à domicile dans le cadre de ce travail.

Nous considérions un patient comme perdu de vue lorsque nous ne disposions pas d'actualisation des données depuis plus de 400 jours.

En ce qui concerne le statut vivant ou mort, le taux de perdus de vue était extrêmement faible : 0,8% (10 patients).

Pour le suivi échographique, le taux de perdus de vue était de 12,7% (soit 146 patients).

Compte-tenu de la difficulté qui existe à suivre les patients au moyen d'examens clinique et paracliniques sur de telles périodes, ces faibles taux de perdus de vue renforcent la validité de l'étude.

À ce jour, la puissance statistique de la cohorte devient faible au-delà de sept ans compte-tenu du faible effectif de patients demeurant vivant à cette échéance.

Validité externe (extension des conclusions à la population générale)

La cohorte rouennaise est la plus ancienne cohorte existant sur le sujet. Depuis la première implantation d'une valve par voie percutanée en position aortique en avril 2002, le suivi des patients et le recueil d'un maximum de données a été l'un des principaux objectifs du service de Cardiologie du CHU de Rouen. Le recueil des évènements était facilité par l'effort réalisé pour poursuivre un suivi annuel de chaque patient. Les hôpitaux périphériques partenaires étaient sollicités pour déclarer les effets indésirables éventuels, signaler les réhospitalisation etc… Dans le cas des patients quittant la région, un contact était préservé dans la mesure du possible et le nouveau cardiologue traitant était sollicité pour poursuivre et communiquer le suivi clinique et échocardiographique. Enfin, 6 patients parmi les plus anciens de la cohorte dont l'éloignement géographique ne permettait pas le suivi au CHU et qui ne bénéficiaient

plus d'un suivi cardiologique ont pu bénéficier de la réalisation d'une échocardiographie au domicile dans le cadre de ce travail. Parmi ces patients s'inscrit madame P., patiente présentant la durée de suivi la plus importante de notre centre, âgée de 95 ans, elle a été implantée d'une valve de première génération en septembre 2006.

L'implantation des patients d'une valve percutanée au CHU de Rouen a suivi l'évolution des recommandations et notamment le mise en place précoce d'une « Heart-team » permettant l'évaluation du risque opératoire des patients, l'indication et la faisabilité de l'implantation d'une valve par voie percutanée (4,48). Il n'existe pas d'argument pour penser que les patients bénéficiant d'un TAVI au CHU de Rouen diffèrent de la population implantée dans les autres centres à l'exception des premiers patients implantés dans le cadre des études pilotes dont les caractéristiques cliniques sont plus péjoratives que la population bénéficiant de la technique actuellement.

Evolution des pratiques et considérations médico économiques

L'évolution des pratiques entourant l'implantation est d'autant plus marquée dans notre série que les patients ayant initialement bénéficié de cette technique dans notre centre correspondaient à des cas compassionnels bénéficiant de la technique à un stade expérimental. Avec la reconnaissance de la technique et son inscription dans les recommandations pour les patients à haut-risque ou inopérables (48), son essor a été rapide. Les données issues des registres FRANCE 2 et FRANCE TAVI qui incluent tous les patients implantés en France depuis 2010 ont été récemment publiées et vont dans le même sens que les données issues de notre centre (75). Le nombre d'inclusion au registre passait de 1378 patients en 2010 à 4293 en 2015. Progressivement, malgré un âge moyen stable, les patients inclus présentent des scores de risque moins élevés avec un EuroSCORE logistique passant de

30,8 à 15,1% dans notre cohorte et 23,2 à 16,7% dans les données publiées des registres FRANCE. Cette évolution est expliquée par l'extension progressive des indications. Celles-ci sont désormais moins basées sur les scores de risque interprétés de façon brute, mais comme un élément parmi les autres caractéristiques du patient. Les dernières recommandations européennes insistent sur l'importance de la prise en compte de la globalité des facteurs de fragilité des patients au-delà de ces scores de risque (4). C'est dans ce contexte que la « Heart team » prend tout son sens. Ces réunions multidisciplinaires regroupant cardiologues cliniciens, cardiologues interventionnels, chirurgiens, anesthésistes et gériatres permettent une sélection plus fine des patients devant bénéficier de la technique. La concertation dans ces réunions permet donc la meilleure orientation des patients vers la filière chirurgicale ou interventionnelle. On notera que ce type de réunion avait été mis en place à Rouen avant qu'elles ne soient inscrites dans les recommandations de 2012.

Une récente étude réalisée aux Etats-Unis illustre ce phénomène (76). Il y apparaît que malgré l'augmentation du nombre de patients orientés vers le TAVI, le nombre de remplacements valvulaires aortiques chirurgicaux ne diminue pas. Au contraire, l'organisation des filières permet de proposer à un plus grand nombre de patients une prise en charge adaptée de leur pathologie. Dans cette série, l'impact du développement du TAVI sur le remplacement valvulaire chirurgical a conduit à opérer des patients moins fragiles et à une amélioration des résultats de la chirurgie à cœur ouvert. L'amélioration des résultats sur les séries chirurgicales se fait également au dépend de l'augmentation de l'utilisation des ressources hospitalières réanimatoires et le recours aux services de soins de suites et réadaptation qui majore le coût de ces procédures.

Une méta-analyse récente reprenant les données des grandes études randomisées comparant TAVI et chirurgie conventionnelle met en évidence la durée d'hospitalisation plus faible dans

le groupe TAVI, ce groupe se révélant non inférieur à la chirurgie conventionnelle en matière de mortalité (77).

La valeur marchande d'une prothèse percutanée est plus élevée que les valves biologiques chirurgicales. Le prix règlementé actuel des valves percutanées est compris entre 17000 et 18000 € contre 2500 à 2800 € pour leur équivalent chirurgical. L'intérêt de cette technologie en termes médico – économique est donc sujet à controverse.

Une étude comparant les coûts des procédures percutanées et chirurgicales issues des données de l'étude PARTNER était publiée en 2012 et portait sur des patients à haut-risque chirurgical (78). La méthodologie de cette étude était basée sur le coût de la prise en charge du patient depuis l'admission du patient jusqu'à 1 an et à l'amélioration relative de la qualité de vie. Dans le groupe de patients implantés par voie transfémorale, cette étude retrouvait une discrète amélioration de la qualité de vie associée à une réduction du coût de la prise en charge (96743 USD contre 97992 USD respectivement pour le TAVI et la chirurgie la première année). Ce résultat était notamment expliqué par le coût plus important des séjours en établissements de soins de suite et réhabilitation pour les patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

Cependant le résultat de cette étude était en partie remis en question par une étude issue de l'exploitation de la base de données du Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative aux Etats-Unis publiée en 2013 (79). L'analyse du coût de prise en charge pour un remplacement valvulaire aortique en fonction du niveau de risque des patients retrouvait dans le groupes à haut-risque un coût moins élevé d'environ 20000 USD comparativement au prix annoncé à partir des données de l'étude PARTNER.

Deux études plus récentes (80,81) montre que dans les groupes à haut-risque chirurgical, le TAVI présente un coût initial plus important amorti par la baisse des dépenses liées aux soins de suite.

L'intérêt du TAVI en matière de santé publique, s'il n'est pas majeur en termes de réduction du coût de prise en charge des patients, apparaît l'être plus significativement en ce qui concerne de qualité de prise en charge. L'absence de recours à la sternotomie, à la circulation extra-corporelle, l'anesthésie locale (comparativement à l'anesthésie générale) simplifient la prise en charge et augmente le confort du patient. On observe également une incidence moindre des complications graves qui restent rares et des durées d'hospitalisation de plus en plus courtes. La sortie précoce et sécurisée a fait l'objet d'une attention particulière au sein de notre institution et fait partie des objectifs fixés dans l'évolution des pratiques du service (82,83). Ainsi les durées d'hospitalisation constatées au CHU de Rouen sont plus courtes que les données issues des registres nationaux FRANCE 2 et FRANCE TAVI qui affichaient une durée médiane d'hospitalisation de 7 jours en 2015 (contre une durée médiane de 3 jours dans notre centre après implantation d'une valve SAPIEN 3). Dans ces données nationales, une tendance à la diminution des durées d'hospitalisation est néanmoins observée (75).

Complications à court-terme

Mortalité à 30 jours

La mortalité à 30 jours a progressivement diminué dans notre cohorte à mesure de l'évolution du recrutement des patients et du matériel.

Dans l'étude PARTNER I Cohorte A incluant des patients à haut-risque chirurgical, le taux de décès à 30 jours était de 3,4% (47). En comparaison, le taux de décès à 30 jours chez les

premiers patients du registre sont extrêmement élevés mais correspondent à des patients compassionnels et non randomisés pour l'inclusion. L'évolution de la mortalité précoce chez les patients inclus dans notre cohorte correspond en revanche bien avec les données disponibles des cohortes nationales. En effet, dans les registres FRANCE, la mortalité à 30 jours a diminué de 8,6% en 2010 à 2,7% en 2015 (75).

Complication graves

Complications hémorragiques et vasculaires majeures

Abord vasculaire

Avec l'accès facilité en salle de cathétérisme cardiaque au stent couvert vasculaire périphérique, la prise en charge des complications vasculaires et hémorragiques a été grandement améliorée. On remarque sur les données issues de cette cohorte que l'incidence du recours à la chirurgie vasculaire avant l'utilisation de ces stents était beaucoup plus grande. Dans la première série de patients implantés par voie fémorale, le taux de complications vasculaires majeures était de 14% et une prise en charge au bloc de chirurgie vasculaire était nécessaire pour 8,1% des patients.

L'évolution de l'incidence de ces complications suit la tendance relevée dans les autres études portants sur les dernières générations de prothèses percutanées (84). Désormais, non seulement l'incidence des complications vasculaires a diminué (5,6% de complications vasculaires majeures dans le groupe SAPIEN 3 transfémorale) en lien avec l'expérience des équipes, l'amélioration des systèmes de fermeture artérielle percutanée et la diminution de calibre des cathéters, mais on observe également que la prise en charge de ces complications se simplifie : 7,9% des patients bénéficient de l'implantation d'un stent vasculaire couvert, souvent avant que la complication vasculaire ait présenté une traduction clinique péjorative.

Ainsi, seuls 1,7% des patients implantés d'une valve SAPIEN 3 ont nécessité une prise en charge chirurgicale dans notre série.

Rupture de l'anneau aortique

La rupture de l'anneau aortique, généralement en lien avec une épine calcaire plaquée contre la paroi aortique au moment du déploiement de la valve reste une complication rare. On note que le taux de rupture d'anneau aortique renseigné dans notre série est de 1,6%.

Il est difficile de faire le diagnostic formel de rupture de l'anneau aortique. Cette complication représente l'une des causes possibles de tamponnade per procédurale. En fonction de la chronologie de la manifestation des signes cliniques, on peut évoquer la rupture de l'anneau ou la perforation ventriculaire gauche par le guide rigide ou ventriculaire droite par la sonde d'entrainement électro systolique. L'angiographie peut dans certains cas mettre en évidence la fuite de produit de contraste au niveau aortique et l'échographie peut permettre de mettre en évidence l'effraction du guide au travers de la paroi myocardique.

L'incidence de cette complication dans la littérature est très variable et n'est pas systématiquement détaillée car les complications sont souvent regroupées dans les complications vasculaires, hémorragiques ou sous le terme de tamponnade. Dans un article de Kodali et al. concernant les résultats à court-terme après implantation d'une valve SAPIEN 3, l'incidence des ruptures de l'aorte était de 0,2% (84). Le registre Allemand GARY publié en 2015 concernant les patients implantés de 2011 à 2013 retrouvait un taux de rupture annulaire de 0,4% et un taux de dissections aortiques de 0,2% (85).

On note dans notre cohorte l'absence de rupture d'anneau dans le groupe CoreValve. Dans l'étude de Abdel-Wahab publiée en 2014 comparant directement la valve SAPIEN XT et la

CoreValve, il n'existait pas de différence entre les deux groupes concernant cet événement, celui-ci ne s'étant produit dans aucun des deux (86).

Le risque de rupture d'anneau semble accru par les valves délivrées par ballonnet, la prédilatation et la post-dilatation.

Conversion chirurgicale

Comme nous l'avons vu plus haut, la conversion vers une chirurgie classique par sternotomie est rare et représentait 1,2% des procédures. Dans notre série la survie au décours d'une conversion pour sternotomie était de 42,9%. En comparaison, les données issues du registre allemand GARY retrouvait 57,7% (85). L'analyse uni et multivariée des caractéristiques des patients du registre GARY ne permettait pas de mettre en évidence des facteurs prédictifs du risque de conversion pour une sternotomie au cours d'une procédure de TAVI. Actuellement, d'après les recommandations européennes (4), l'implantation d'une valve par voie percutanée de doit se faire que dans un centre équipé de la chirurgie cardiaque. Les données issues de notre cohorte ne permettent pas de remettre en question cette recommandation.

Accidents vasculaires cérébraux majeurs

L'accident vasculaire cérébral fait partie des complications les plus redoutées lorsque l'on programme une intervention cardiaque, chirurgicale ou interventionnelle. Dans notre série, l'incidence de cette complication est basse, 1,3%. Dans les premières séries internationales, notamment l'étude PARTNER, l'incidence de cette complication était plus élevée, on comptait alors 3,8% d'accidents vasculaires majeurs après TAVI dans le groupe à haut-risque chirurgical (47). Dans les séries plus récentes incluant des patients inopérables et à risque haut ou intermédiaire bénéficiant des cathéters et des valves de dernière génération, ce taux est

abaissé à environ 1% (84). Si cette complication est rare, elle est néanmoins grave car elle est associée à un pronostic fonctionnel sombre et à un sur-risque de mortalité à court-terme (87). Dans les séries récentes randomisées entre chirurgie et TAVI, l'incidence de cette complication n'est pas en défaveur du TAVI. En effet, dans l'étude PARTNER 2 incluant des patients à risque intermédiaire randomisés entre chirurgie et TAVI, le taux d'AVC majeur dans le groupe chirurgie était de 4,3% et de seulement 3,2% dans le groupe TAVI (p = 0,20) (57).

La technique chirurgicale n'évoluant pas aussi vite que le TAVI, les causes d'AVC (clampage aortique, circulation extra corporelle, embolie gazeuse, fibrillation atriale…) n'évoluent pas. En ce qui concerne le TAVI, l'évolution de la population bénéficiant de l'implantation, l'amélioration des cathéters, plus fins et angulables dans l'aorte permettent de moins mobiliser les calcifications valvulaires et donc limiter l'incidence de cette complication.

Pour mémoire, les dispositifs de protection des troncs supra-aortiques n'étaient pas utilisés chez les patients de notre cohorte et sont encore en cours d'évaluation sans argument soutenant actuellement leur utilisation systématique (88).

Autres complications

Trouble de conduction atrio-ventriculaire

Anatomiquement, l'anneau aortique est situé contre la portion membraneuse du septum interventriculaire. Il s'agit de la portion la plus fine de cette cloison dans laquelle chemine les voies de conduction atrio ventriculaires.

Cette proximité anatomique explique l'incidence importante des troubles de conduction après remplacement valvulaire, chirurgical ou percutané.

Dans les séries randomisées, le taux de patients nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque après une procédure chirurgicale oscille entre 3 et 8%. Dans ces cas, le trouble de

conduction est expliqué par la compression directe de l'anneau anatomique par l'anneau prothétique ou par les points de suture passant dans la paroi aortique proche du septum.

Dans le cas des valves percutanées, deux éléments concourent au développement de troubles de conduction atrio-ventriculaire. Premièrement, l'implantation de la valve se fait par « élasticité » contre la paroi aortique, la valve y exerçant une certaine force radiale. En fonction de la hauteur d'implantation et du type de valve implantée, la base de la valve prothétique rentre plus ou moins en conflit avec la zone vulnérable du septum interventriculaire. Deuxièmement, l'absence d'excision de la valve calcifiée implique que les calcifications aortiques vont venir s'impacter dans la paroi. En fonction de la zone d'impaction de la calcification, celle-ci peut également rentrer un conflit avec les voies de conduction.

Dans notre série, on observe une variation importante de l'incidence de cette complication en fonction du type de valve. La valve SAPIEN XT était peu pourvoyeuse de troubles de conduction nécessitant implantation d'un stimulateur cardiaque. Seuls 7% des patients étaient concernés par cette complication. En comparaison, ce taux d'implantation montait à 31% avec la CoreValve dont la structure descend plus profondément dans la chambre de chasse ventriculaire gauche. Dans l'étude randomisée CHOICE comparant l'implantation d'une valve percutanée SAPIEN XT ou CoreValve, les taux d'implantation variaient significativement entre les deux types des valves (respectivement 17,3% et 37,6% ; $p = 0,001$) (86).

Enfin, on remarque une augmentation de l'incidence de cette complication depuis l'avènement de la valve SAPIEN 3. Trois pistes sont évoquées pour l'expliquer, la jupe externe destinée à limiter les fuites paravalvulaires tend à majorer discrètement le diamètre externe de la valve. Deuxièmement, la hauteur de la structure métallique du stent est plus importante dans cette génération de prothèse, majorant la zone de contact entre la base du septum et la

prothèse. D'autre part il n'existe pas de consensus quant aux indications de l'implantation d'un stimulateur cardiaque au décours du TAVI. Nous avons observé dans notre centre un élargissement des indications notamment en rapport avec les blocs de branches gauches persistants après TAVI. Cette attitude est susceptible de varier d'un centre à l'autre et en fonction des opérateurs. Le résultat retrouvé dans notre série est cohérant avec les données de la littérature de référence (84,89).

Une étude publiée en 2016 analysait ce phénomène pour la valve SAPIEN 3 (89). Plusieurs facteurs de risque de trouble de conduction de haut degré étaient retrouvés. Certains ne sont pas évitables comme la bradycardie, la fibrillation atriale ou le bloc de branche droit complet à l'admission. D'autres sont évitables, comme le surdimensionnement de la prothèse et la hauteur d'implantation basse.

Un soin particulier a été pris au décours par les praticiens pour limiter ces facteurs de risque mais, à la vue des analyses effectuées dans notre travail, il semble qu'il n'existe pas de variation significative au court du temps vers la diminution de l'incidence de cette complication par un effet de courbe d'apprentissage.

L'importance de cette complication est néanmoins à relativiser car outre la majoration de la durée et du coût de l'hospitalisation après implantation d'un stimulateur cardiaque, il semble que cette complication n'ait pas d'effet significatif en termes de mortalité ou de qualité de vie (87,90).

Insuffisance rénale aiguë

Dans le cadre des procédures interventionnelles, l'incidence des nécroses tubulaires aiguës liées à l'injection de produit de contraste iodés est un élément important à évaluer. Dans notre série. On note une forte prévalence d'insuffisance rénale modérée à l'état de base et une

clairance moyenne de la créatinine à 47,8 mL/min/kg calculée par la formule de Cockroft et Gault.

L'incidence dans notre série de l'insuffisance rénale aiguë après implantation est rare puisqu'elle ne concernait que 20,1%, des patients dont 87% ne développe que le premier stade de l'insuffisance rénale aiguë.

On explique ce taux bas d'insuffisance rénale aiguë par la faible quantité de produit de contraste injectée lors de la procédure. Si on considère les patients de notre cohorte implantés d'une valve SAPIEN XT ou SAPIEN 3, la quantité de produit de contraste était renseignée pour 74% des patients et représentait une moyenne de 170 mL, soit l'équivalent de deux à trois procédures de coronarographie diagnostique standard. De plus, l'absence de recours au clampage aortique et à la circulation extra corporelle permet de mieux préserver la circulation viscérale durant l'intervention.

Insuffisance aortique post implantation

L'insuffisance aortique post-implantation (paravalvulaire) est un enjeu majeur pour le développement des nouvelles générations de prothèses. Il s'agit d'un des axes principaux d'innovation entourant la dernière génération de bioprothèse expansible au ballon, SAPIEN 3. L'apparition de la jupe externe a permis une très nette diminution du taux de fuites supérieures ou égales au grade 2 (passant de 25% avec la valve SAPIEN XT à 8% avec la valve SAPIEN 3). Notre cohorte retrouvait un excès de mortalité à moyen et long-terme chez les patients présentant une telle régurgitation (Figure 26).

La poursuite de tels progrès doit rester une priorité dans le développement des dispositifs et des techniques d'implantation compte-tenu de ces résultats sur le pronostic à long-terme confirmés par de solides études multicentriques et méta analyses (50,87).

Approche minimaliste

Dès la conception des premiers prototypes de valves percutanées par le Professeur Cribier, l'objectif était de proposer une technique simple, basée sur les techniques conventionnelles de cathétérisme de manière à ce qu'elle puisse être proposée à des patients fragiles, inopérables ou à haut-risque chirurgical.

Fidèle à cette philosophie, l'activité d'implantation de valve par voie percutanée à Rouen s'est organisée autour d'une base minimale d'intervenants, de matériels et de conditionnement des patients.

L'implantation de la valve se fait via un repérage fluoroscopique et il n'est pas fait recours à l'échocardiographie transoesophagienne (ETO). L'abord vasculaire fémoral est réalisé par voie percutanée après mise en place d'un système de pré-fermeture artérielle. Enfin, l'absence d'ETO et d'abord chirurgical permet de ne pas avoir à proposer d'anesthésie générale au patient.

Ainsi, la salle de cathétérisme s'organise autour de 3 à 4 intervenants : 1 à 2 médecins intervenants, 1 infirmier habillé en stérile et chargé de préparer la valve, 1 infirmier circulant en charge du patient et de la stimulation ventriculaire rapide. Le reste de l'équipe est disponible dans le service en cas de nécessité (anesthésiste-réanimateur, échocardiographiste, chirurgien cardiaque). Un appareil d'échographie est systématiquement présent dans la salle et allumé, prêt à être utilisé en cas de nécessité.

Cette attitude se généralise mais elle n'a pas toujours été majoritaire, de nombreux centres ont initialement pratiqué (ou continuent de pratiquer) ces interventions sous anesthésie générale et souvent avec le recours à l'ETO.

La faisabilité de l'approche minimaliste et les bons résultats qui en découlent ont fait l'objet d'une publication princeps en 2012 par Durand et al. (91).

Cette approche minimaliste est probablement l'une des principales raisons qui expliquent la faible durée d'hospitalisation de nos patients après implantation comparativement aux registres nationaux (75). La sécurité et la faisabilité de la sortie précoce (<72h) a fait l'objet de deux publications par notre service. Les facteurs associés à l'impossibilité de proposer une sortie précoce étaient la nécessité de recourir à une transfusion sanguine et la nécessité d'implanter un stimulateur cardiaque (82,83). Une étude prospective multicentrique française est en cours pour étudier cette question à plus large échelle (FAST-TAVI) en analysant les freins à cette stratégie (92).

Approches non transfémorales

Par définition, les approches non transfémorales s'adressent à un groupe extrêmement particulier de patients. Il s'agit en effet de patients ayant été récusés de la chirurgie conventionnelle et également du TAVI transfémoral. Ainsi, les voies non transfémorales sont le dernier recours permettant de proposer une prise en charge curative de leur pathologie. Une étude publiée par P-Y. Litlzer et al. pointait cette tendance sur la première série de patients implantés qui n'est pas démentie aujourd'hui (93). Malgré une évolution progressive vers une population présentant globalement des scores de risque opératoire plus faibles, les patients orientés vers le groupes non transfémoral présentent davantage de comorbidités cardiovasculaires.

Malgré une technique plus lourde, les approches non transfémorales ne sont pas un facteur de risque indépendant de mortalité dans notre étude. La surmortalité dans ce groupe s'explique par ses caractéristiques initiales.

Certains points soulèvent l'attention notamment le faible taux de nouveau pacemaker chez ces patients. On peut supposer que l'axe d'implantation de la prothèse par voie transapicale est plus favorable à la diminution des contraintes exercées sur le septum membraneux par rapport à la voie transfémorale soumis à la courbure aortique.

Par ailleurs, on remarquait que la conversion pour une sternotomie existe également dans les voies non chirurgicales. Malgré l'environnement chirurgical, les complications pouvant amener à pratiquer la conversion et l'état général des patients est suffisamment altéré pour que la conversion pour sternotomie reste associée en analyse univariée à une mortalité précoce.

Si l'évolution du matériel rend plus rare désormais les contre-indications à la voie fémorale, l'expérience acquise dans la voie transapicale permet également de proposer de nouveaux types d'intervention notamment l'implantation d'une prothèse valvulaire dans un anneau ou une bioprothèse mitrale chirurgicale (94).

Facteurs de risque de mortalité à court-terme

L'analyse des facteurs de risque à court-terme retrouve peu de facteurs de risques indépendant significatifs sur un plan statistique. Au premier rang de ces facteurs de risque on retrouve les complications grave immédiates : l'accident vasculaire cérébral majeur, la rupture d'anneau et l'hémorragie vitale.

On note que l' « hémorragie majeure » n'est pas associée au décès précoce. En effet ce critère des définitions VARC est atteint pour tous les patients ayant nécessité la transfusion de 2 à 3 concentrés de globules rouges. L' « hémorragie vitale » répond à une définition beaucoup plus restrictive : saignement fatal, localisé à un organe critique (crâne, colonne vertébrale, intraoculaire, péricarde nécessitant péricardocentèse).

En analyse multivariée, le recours à une conversion pour sternotomie n'apparaît plus comme un facteur de risque indépendant de mortalité. Seule la rupture d'anneau reste statistiquement associée à un décès précoce. Il existe diverses indications à la conversion pour sternotomie, la rupture d'anneau représente de loin la situation la plus critique, ainsi on peut comprendre que le facteur de risque identifié ne soit pas la conversion en tant que telle mais plutôt l'indication, c'est à dire la cause de la conversion.

Concernant les caractéristiques de base, seul l'indice de masse corporelle reste associé en analyse multivariée. Cela peut être en rapport avec l'inclusion dans cette analyse de paramètres à la fois pré-procéduraux, per-procéduraux et post-procéduraux qui peuvent effacer le poids de l'EuroSCORE dans la prévision du risque à la lumière des complications survenues. Lorsque l'on reproduit l'analyse multivariée en ne tenant compte que des paramètres cliniques et échographiques de base, l'EuroSCORE est associé de manière significative à un excès de mortalité (p = 0,014).

Suivi à long-terme

Mortalité

La spécificité de notre cohorte est son caractère pionnier qui incluait dans la période initiale uniquement des patients extrêmement graves, d'abord compassionnels puis inopérables et à haut-risque chirurgical. Chez ces patients à haut-risque, la mortalité à long-terme est essentiellement liée aux comorbidités.

La survie à long-terme chez les patients de notre cohorte est essentiellement déterminée par leur âge. Après une première phase après implantation précoce où il existe une surmortalité, les patients retrouvent l'espérance de vie attendue à leur âge. Il existe peu de données dans la littérature observant la mortalité après TAVI au-delà de 5 ans. Dans notre série, la survie à

5 ans après implantation d'une valve SAPIEN XT était de 38,2% et la survie globale était de 3% à 10 ans. A titre de comparaison, on retrouve les même taux dans la littérature avec 35% de survie à 5 ans chez les patients de Vancouver après implantation d'une valve SAPIEN et 32,2% pour les patients ayant participé à la cohorte TAVI de PARTNER 1 (64,95). Aucune étude randomisée comparant TAVI et chirurgie n'a montré de différence significative sur la mortalité à long-terme chez les patients à haut-risque chirurgical.

Une étude récente comparant une cohorte de patients traités par la valve SAPIEN 3 et la cohorte chirurgicale issue de l'étude PARTNER 2 était la première étude à retrouver une supériorité en faveur du TAVI en termes de décès à 1 an. Cette étude incluait des patients à risque intermédiaire pour la chirurgie (58).

Facteurs de risque de mortalité à long-terme

Sur le long-terme, 8 facteurs de risque indépendant de mortalité ont été identifiés.

Cinq de ces facteurs sont liés à l'état général du patient et à la sévérité initiale de la maladie : le stade NYHA ≥ 3, l'hémodialyse, la fibrillation atriale, le gradient moyen bas à et l'insuffisance mitrale ≥ grade 3 à l'admission.

Dans le registre britannique publié par Duncan (96), ne prenant en compte que les éléments préopératoires, la fibrillation atriale était un facteur de risque de mortalité à 5 ans. Les indices de fonction cardiaque n'étaient pas mis en évidence comme facteurs de risque indépendants. Nos données mettent en exergue le stade élevé de la NYHA et le bas gradient aortique qui sont deux marqueurs de fonction cardiaque altérée et de rétrécissement aortique évolué. La fraction d'éjection en elle-même n'était pas un facteur de risque indépendant.

En parallèle, dans ce registre anglais la fonction rénale altérée était un facteur de risque de mortalité, alors que dans notre analyse, seul le fait d'être hémodialysé était un facteur de risque indépendant de mortalité à long-terme.

Concernant les données post-procédure, l'insuffisance aortique de grade ≥ 2 est un facteur de surmortalité à long-terme. Cette donnée avait été retrouvée dans un méta-analyse publiée par Athapan (50).

La survenue d'une complication vasculaire majeure ou d'un échec de procédure sont également associés dans le modèle multivarié à une surmortalité à long-terme. Il paraît étonnant que ces facteurs de risques ne soient pas mis en évidence sur l'analyse à court-terme mais on note qu'à court-terme ce sont les hémorragies vitales qui sont le facteur de risque indépendant et que cette complication s'associe souvent à la complication vasculaire. L'échec de procédure défini par le VARC regroupe des données très diverses allant de l'échec d'implantation, à la fuite paravalvulaires en passant par le gradient haut post-procédure, ce qui explique que ce facteur composite puisse être un facteur de risque de mortalité à long-terme, d'autant que notre méthode d'analyse à long-terme exclut les patients ayant présenté un décès précoce ou procédural.

Endocardite

Dans notre cohorte, l'endocardite était une complication rare. Cette complication pose une question importante concernant la prise en charge d'éventuelle dégénérescences prothétiques osleriennes. Une étude publiée en 2005 issue d'un registre multicentrique européen retrouvaient que seule la moitié des patients souffrant d'endocardite et porteur d'une valve prothétique était opérés, bien que cette stratégie soit communément considérée

comme devant être privilégiée (97). Les patients qui ne bénéficiaient pas de la chirurgie était plus âgés et présentait plus de comorbidités.

Dans le cas de l'endocardite sur valve implantée par voie percutanée, l'explantation présente deux obstacles, d'une part la fragilité du terrain sous-jacent et d'autre par la complexité éventuelle d'explanter une valve fusionnée à la paroi aortique, en particulier pour la CoreValve. La nécessité de réimplanter une valve dans l'anneau de la première valve implantée présente le risque important de récidive d'endocardite précoce ou tardive.

Les patients de notre série ont pu être traités médicalement. Après antibiothérapie prolongée, aucun d'entre eux n'a nécessité de réintervention.

Compte-tenu de la marge de manœuvre très restreinte dans la prise en charge curative de l'endocardite sur TAVI, un effort particulier devrait être fait sur le traitement préventif de celle-ci. La plupart des patients présentaient des endocardites à porte d'entrée digestive bénigne ou maligne dont l'incidence est plus forte dans la population âgée. La nécessité de recourir au dépistage du cancer colo rectal par le test HEMOCCULT II et la vigilance à apporter à l'égard des symptômes digestifs chez ces patients devraient faire l'objet d'une information répétée avant l'implantation et au cours du suivi. Par ailleurs, des soins dentaires réguliers doivent être observés et un bilan préalable proposé.

Dégénérescence structurelle de la valve

Compte-tenu du caractère récent de la généralisation de la technique, très peu de données sont disponibles sur le suivi à long-terme et ce travail présente la plus ancienne cohorte de patients au monde.

Les cohortes de l'étude PARTNER publiées à 5 ans ne retrouvaient pas de dégénérescence valvulaire (28,95). Jusqu'ici, l'estimation de l'incidence de cette complication posait le

problème de la définition de la dégénérescence structurelle de la valve. Dans la plupart des données de la littérature, la définition incluait la nécessité du recours à un remplacement de la valve dégénérée.

Selon cette définition, dans notre série seuls 2 patients auraient présenté une telle complication.

Cette définition n'est plus adaptée dans le contexte actuel où les patients âgés peuvent ne pas être considérés éligibles à une réintervention compte-tenu du terrain altéré et de l'espérance de vie limitée au moment de la survenue de la dégénérescence.

Une définition consensuelle a été présentée cette année et permet de définir la dégénérescence structurelle de la prothèse sur des critères cliniques et échographiques. Ce consensus classe les patients en deux groupes : d'une part les dégénérescences hémodynamiques modérées (groupe dans lequel le patient ne présente pas de symptôme mais nécessite une surveillance accrue) définies par un gradient moyen transvalvulaire supérieur à 20 mm Hg et une majoration du gradient de plus de 10mmHg ou une majoration ou nouvelle insuffisance aortique centrale supérieure au grade 1 ; d'autre part les dégénérescences sévères (groupe dans lequel le patient présente généralement des symptômes en lien avec la maladie et peut nécessiter une réintervention) définies par un gradient moyen transvalvulaire supérieur à 40 mmHg et une majoration du gradient de plus de 20 mmHg ou la majoration ou une nouvelle insuffisance aortique supérieur au grade 2 (73).

Le registre Canadien publié par Toggweiler et al. présentait le suivi à 5 ans des patients implantés d'une valve SAPIEN. Il ne retrouvait pas de dégénérescence sévère des prothèses (64). Cependant, 3 patients (représentant 3,4% de la cohorte totale) déclaraient les premiers signes échographique d'une dégénérescence sténosante et fuyante modérée.

Le registre italien suivant à 5 ans des patients implantés d'une CoreValve faisait état de 5 cas de dégénérescence sévère (1,4% de la cohorte), la plupart étant survenus durant la 4ème année (65). Deux procédures de TAVI valve-in-valve était réalisées avec succès et 1 patients était décédé de cause non cardiovasculaire après une dégénérescence valvulaire secondaire à une endocardite. Par ailleurs, dix cas de sténoses modérées (2,8% de la cohorte) se sont déclarées mais la prise en compte de la variation du gradient chez ces patients n'est pas détaillée. En effet, dans notre cohorte, plusieurs patients présentaient un gradient proche de 20 mmHg dans les suites immédiates de l'implantation. Pour ces patients, l'application brute d'un critère de dégénérescence basé uniquement sur la valeur isolée du gradient mènerait à les classer de façon erronée dans le groupe des dégénérescences modérées si leur gradient varie de quelques millimètres de mercure. Il est possible que l'incidence de cette complication ait donc été surestimée dans cette publication.

D'autre part dans ces publications, il est présenté un taux brut de dégénérescence par rapport à la population initiale de la cohorte. Compte-tenu de l'âge des patients à l'inclusion, on ne peut considérer une valve comme ayant été en échec que si les signes de dégénérescence ont pu être constatés avant le décès. Le risque compétitif de l'événement "décès" avec l'événement "dégénérescence" doit donc être pris en compte grâce à des tests statistiques spécifiques.

En effet, l'analyse du taux brut de dégénérescence tend à sous-estimer l'incidence de la complication, tandis que l'analyse par la méthode de Kaplan Meier la surestime.

Dans notre série, le taux brut de dégénérescence modérée ou sévère à 10 ans était de 0,9% (11 patients).

Estimée cette fois par la méthode de Kaplan Meier, l'incidence de cette complication à 10 ans était de 12,6%. On observe une forte surestimation de l'incidence car cette méthode calcule

la probabilité rapportée à la population à risque (excluant donc perdus de vue et décédés), ne prenant pas en compte le fait qu'un patient décédé ne peut plus dégénérer et que s'il est décédé avant cet événement, la prothèse ne peut pas être considérée en échec.

L'analyse en risque compétitif, plus adaptée car prenant en compte le risque de décès, retrouvait dans notre cohorte une probabilité de 3,7% de présenter une dégénérescence modérée ou sévère à 10 ans.

Aucun des patients présentant une dégénérescence modérée à l'échographie ne présentait de modification de leur symptomatologie.

Avec l'évolution du matériel rendant plus simple l'accès par voie fémorale, la prise en charge des deux patients ayant nécessité une réintervention s'est déroulée sans difficulté.

Le nombre de patient à risque ne nous a pas permis de réaliser une comparaison puissante de l'incidence de la dégénérescence en fonction de la classe d'âge. En effet, si une tendance semble se dévoiler avec un taux de dégénérescence à 9 ans de 5,5% et 3,6% respectivement pour les patients de mois de 75 ans et plus de 85 ans, le seuil de significativité statistique n'est pas atteint.

L'analyse de cette cohorte nous permet de conclure que les dégénérescences sont rares, le plus souvent modérées et que leur prise en charge à un stade sévère ne représente pas un challenge technique insurmontable. Cependant, les données sont encore insuffisantes en termes de nombre de patients à risque et dans le groupe de patients plus jeunes dont on sait qu'ils dégénèrent plus rapidement compte-tenu de l'expérience issue des valves chirurgicales (60).

Plusieurs points attirent l'attention parmi les patients ayant présenté une dégénérescence valvulaire :

Aucun patient dialysé n'a présenté de dégénérescence, hors il s'agit d'un facteur de risque bien connu dans les populations chirurgicales (98). Compte-tenu du faible nombre de patients dialysés implantés (33 patients) et de la surmortalité importante dans ce groupe (population à risque à 1 ans de 15 patients), on peut expliquer l'absence d'observation par la faible représentation de ces patients et de leur faible espérance de vie résiduelle.

La deuxième observation est le fait qu'aucun des patients ayant présenté une dégénérescence ne soit diabétique alors que ce sous-groupe représente 25% de la population de l'étude (taux comparable aux cohortes de référence). Une étude italienne multicentrique étudiant les facteurs de risque de réintervention pour dégénérescence de bioprothèse avait identifié 4 facteurs de risque associé à cette issue par ordre d'importance (99) : le diabète, l'âge inférieur à 65 ans, l'insuffisance rénale chronique et la dyslipidémie.

Les données de notre cohorte sont donc très rassurantes quant à l'incidence des complications à long-terme et notamment la survenue de dégénérescence valvulaire mais compte-tenu du faible nombre de patient à risque, l'analyse des facteurs de risques associés à cette complication ne semble pas réalisable actuellement.

Enfin, la patiente pour laquelle nous bénéficions de la plus longue durée de suivi présente actuellement, 11 ans après l'implantation, des performances hémodynamiques excellentes et stables dans le temps.

Limitations

Malgré un nombre important de patients, les conclusions de notre étude restent limitées par le caractère monocentrique de notre cohorte. Les estimations de survie sont très fiables puisque collectées de manière quasi exhaustive. Cependant, malgré des efforts importants dans l'objectif de s'approcher de l'exhaustivité, la méthode de recueil des données peut aboutir à la méconnaissance de certains effets indésirables, notamment chez les patients décédés pour lesquels la cause exacte de la mort n'est pas connue. L'estimation de la durabilité des prothèses est difficile au-delà de 7 ans compte tenu de la population à risque faible. Notre étude dresse une image fiable du devenir de notre cohorte historique et devra être mise en perspective à la lumière des résultats des grandes études multicentriques.

Perspectives

Compte-tenu des résultats actuels et du recul de plus en plus important sur cette technique, les mises à jour des recommandations américaines et européennes étendent les indications du TAVI chez les patients présentant un risque intermédiaire après évaluation du patient dans sa globalité (4,100).

Concernant les patients à bas-risque, il n'existe pas actuellement d'évidence permettant d'étendre les indications. L'expérience limitée issue du registre observationnel italien OBSERVANT chez des patients d'âge moyen 80 ans et à bas-risque n'était pas en faveur du TAVI (101). Plusieurs études randomisées sont actuellement en cours comparant le TAVI contre la chirurgie chez des patients à bas-risque sans restriction d'âge : l'étude LRT (102), l'étude PARTNER 3 (103), l'étude NOTION 2 (104) et l'étude Medtronic Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low Risk Patients (105).

D’autres travaux sont en cours pour évaluer les indications dans le rétrécissement aortique serré asymptomatique et le rétrécissement aortique moyennement serré associé à l’insuffisance cardiaque.

Conclusion

L’expérience rapportée dans ce travail est celle de la plus ancienne cohorte de patients implantés d’une valve aortique par voie percutanée.

L’essentiel de cette expérience est représenté par les différentes générations commercialisées de valves expansibles au ballon SAPIEN, SAPIEN XT et SAPIEN 3.

Le TAVI est une intervention fiable présentant peu de complications dans une population sélectionnée. Il n’existe à ce jour aucun signal d’alarme quant à l’incidence de dégénérescence précoce des valves.

Les données à court et à long-terme ont ouvert la voie à l’expansion de la technique à des patients à risque intermédiaire avec des données étudiées dans des séries à grande échelles très prometteuses.

La place du TAVI dans l’arsenal thérapeutique ne cesse d’évoluer à la lumière des nouvelles données disponibles. Les résultats obtenus 15 ans après la première implantation dépassent les espoirs placés dans cette technique au moment de son développement et a d’ores et déjà révolutionné la prise en charge de nos patients.

Table des illustrations

Figure 1 Planche d'anatomie, orifice aortique mis à plat. Incision via la commissure antérieure. 5
Figure 2 Classification des anomalies morphologiques de la valve aortique selon Sievers et al. (9) 7
Figure 3 Valve aortique bicuspide. Fusion de la commissure Droit/Gauche. 8
Figure 4 Schématisation de l'équation de continuité selon les recommandation européennes et américaines de 2009 (19) 19
Figure 5 Modèles emblématiques des prothèses chirurgicales : A gauche, Valve Starr Edwards (1960). Au milieu : Valve Saint Jude (1977). A droite : Valve Carpentier Edwards (1968) 25
Figure 6 Electrocardiogramme (en haut) et courbes de pression aortique (en bas). Stimulation ventriculaire rapide à 200 battements par minute. 28
Figure 7 Système d'implantation par voie transapicale. Vue en coupe longitudinale du ventricule gauche. 30
Figure 8 CoreValve Revalving System de première et seconde génération. 31
Figure 9 Courbes de survie comparant TAVI contre Traitement médical seul chez les patients non opérables (PARTNER Cohort B) (28) 32
Figure 10 Classe NYHA des patients en fonction du temps et du bras de traitement. PARTNER Cohort B . 32
Figure 11 Courbes de survie comparant TAVI contre chirurgie conventionnelle chez les patients à haut-risque chirurgical (PARTNER Cohort A) 33
Figure 12 Classe NYHA en fonction du temps et du bras de traitement. PARTNER Cohort A. 34
Figure 13 A gauche : Valve SAPIEN XT. A droite : Valve SAPIEN 3. 36
Figure 14 Modalités de choix de la procédure en selon les recommandations européennes de 2017 (4).. 39
Figure 15 Paramètres à prendre en compte dans la discussion collégiale pour le choix du type de procédure selon les recommandations européennes de 2017 (4) 40
Figure 16 Diagramme de flux de la population de l'étude. 53
Figure 17 Nombre de patients suivis (statut vital et échographie) 54
Figure 18 Classe NYHA à l'admission. 56
Figure 19 Volume de patients implantés par an en fonction de la voie d'abord. 57
Figure 20 Mortalité à 30 jours en fonction du groupe 60
Figure 21 Taux de décès à 30 jours après implantation d'une valve par voie non transfémorale en fonction du type de valve 61
Figure 22 Durée d'hospitalisation en fonction du groupe 62
Figure 23 Durée d'hospitalisation après implantation non transfémorale en fonction du type de valve.... 63
Figure 24 Incidence de l'insuffisance rénale aiguë post implantation selon le groupe. 64
Figure 25 Insuffisance aortique post implantation en fonction du groupe 68
Figure 26 Courbes de survie selon Kaplan Meier en fonction de l'existence d'une insuffisance aortique significative. 69
Figure 27 Courbe de survie de Kaplan Meier après implantation. Population globale. 70
Figure 28 Courbe de survie de Kaplan Meier après implantation en fonction du groupe. Comparées par test du LogRank. 71
Figure 29 Analyse de Kaplan Meier représentant la probabilité de rester indemne de dégénérescence valvulaire modérée ou sévère en fonction du temps. 74
Figure 30 Incidence cumulée de la dégénérescence de prothèse par la méthode de Kaplan Meier. 75
Figure 31 Courbes d'incidence cumulée de dégénérescence valvulaire modérée à sévère prenant en compte le risque compétitif. (La ligne pointillée représente l'intervalle de confiance de l'estimation à 95%) 76
Figure 32 Exemple d'image scannographique d'une thrombose partielle de la prothèse. 1 : Discrète calcification de la cusp coronaire gauche. 2 : Thrombus de la cusp non coronaire. 79

Références

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017 Mar 7;135(10):e146–603.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003 Jul 1;24(13):1231–43.
3. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis First Human Case Description. Circulation. 2002 Dec 10;106(24):3006–8.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
5. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. Heart. 2013 Mar 15;99(6):396–400.
6. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos J-F, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural History of Asymptomatic Patients With Normally Functioning or Minimally Dysfunctional Bicuspid Aortic Valve in the Community. Circulation. 2008 May 27;117(21):2776–84.
7. Wang H, Leinwand LA, Anseth KS. Cardiac valve cells and their microenvironment—insights from in vitro studies. Nat Rev Cardiol. 2014 Dec;11(12):715–27.
8. Vesely I. The role of elastin in aortic valve mechanics. J Biomech. 1997 May 12;31(2):115–23.
9. Sievers H-H, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 May 1;133(5):1226–33.
10. Bäck M, Gasser TC, Michel J-B, Caligiuri G. Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases. Cardiovasc Res. 2013 Jul 15;99(2):232–41.
11. Akahori H, Tsujino T, Naito Y, Matsumoto M, Lee-Kawabata M, Ohyanagi M, et al. Intraleaflet haemorrhage is associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis. Eur Heart J. 2011 Apr 1;32(7):888–96.
12. Simmons CA, Grant GR, Manduchi E, Davies PF. Spatial Heterogeneity of Endothelial Phenotypes Correlates With Side-Specific Vulnerability to Calcification in Normal Porcine Aortic Valves. Circ Res. 2005 Apr 15;96(7):792–9.
13. Sucosky P, Balachandran K, Elhammali A, Jo H, Yoganathan AP. Altered Shear Stress Stimulates Upregulation of Endothelial VCAM-1 and ICAM-1 in a BMP-4– and TGF-β1–Dependent Pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009 Feb 1;29(2):254–60.
14. Butcher JT, Tressel S, Johnson T, Turner D, Sorescu G, Jo H, et al. Transcriptional Profiles of Valvular and Vascular Endothelial Cells Reveal Phenotypic Differences. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Jan 1;26(1):69–77.
15. Hutcheson JD, Aikawa E, Merryman WD. Potential drug targets for calcific aortic valve disease. Nat Rev Cardiol. 2014 Apr;11(4):218–31.
16. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme With Low-Density Lipoprotein in Aortic Valvular Lesions and in Human Plasma. Circulation. 2002 Oct 22;106(17):2224–30.
17. Crozatier B. Physiologie de la contraction cardiaque. EMC - Cardiol. 2008([Article 11-001-D-10]):1–14.
18. Acar J, Sarkis A. Rétrécissement aortique orificiel de l'adulte. EMC - Cardiol. 2002([Article 11-011-B-10]):0–19.
19. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al.

Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. J Am Soc Echocardiogr. 2009 Jan 1;22(1):1–23.
20. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis Despite Preserved Ejection Fraction Is Associated With Higher Afterload and Reduced Survival. Circulation. 2007 Jun 5;115(22):2856–64.
21. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. N Engl J Med. 2005 Jun 9;352(23):2389–97.
22. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1343–56.
23. Davin L, Dulgheru R, Lancellotti P. ACE inhibitors in aortic stenosis: no fear just hope. Eur Heart J - Cardiovasc Imaging. 2015 Aug 1;16(8):828–30.
24. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). Eur Heart J - Cardiovasc Imaging. 2015 Aug 1;16(8):834–41.
25. O'Brien KD, Zhao X-Q, Shavelle DM, Caulfield MT, Letterer RA, Kapadia SR, et al. Hemodynamic Effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Ramipril, in Patients with Mild to Moderate Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Function. J Investig Med. 2004 Apr 1;52(3):185–91.
26. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, et al. Statins but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Delay Progression of Aortic Stenosis. Circulation. 2004 Sep 7;110(10):1291–5.
27. Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, Krüger T, Dirrichs T, Kramann R, et al. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation. Circulation. 2017 May 23;135(21):2081–3.
28. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2015 Jun 20;385(9986):2485–91.
29. Matthews AM. The development of the Starr-Edwards heart valve. Tex Heart Inst J. 1998;25(4):282–93.
30. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. Ann Thorac Surg. 2003 Dec 1;76(6):S2230–9.
31. Binet JP, Carpentier A, Langlois J, Duran C, Colvez P. Implantation of heterogenic valves in the treatment of aortic cardiopathies. Comptes Rendus Hebd Seances Acad Sci Ser Sci Nat. 1965 Dec 20;261(25):5733–4.
32. Binet JP, Carpentier A, Langlois J. Clinical use of heterografts for replacement of the aortic valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 1968 Feb;55(2):238–42.
33. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. Percutaneous Transluminal Valvuloplasty of Acquired Aortic Stenosis in Elderly Patients: An Alternative to Valve Replacement? The Lancet. 1986 Jan 11;327(8472):63–7.
34. Cribier A, Savin T, Berland J, Rocha P, Mechmeche R, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: Report of 92 cases. J Am Coll Cardiol. 1987 Feb 1;9(2):381–6.
35. Gambino A, Zeldis SM, Goodman M, Katz S. Early aortic valve restenosis after successful balloon valvuloplasty. Am Heart J. 1988 Jul 1;116(1):207–9.
36. Letac B, Cribier A, Koning R, Bellefleur J-P. Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis. Am J Cardiol. 1988 Sep 15;62(9):598–

605.
37. Berland J, Cribier A, Savin T, Lefebvre E, Koning R, Letac B. Percutaneous balloon valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis and low ejection fraction. Immediate results and 1-year follow-up. Circulation. 1989 Jun 1;79(6):1189–96.
38. Bashore TM, Davidson CJ. Follow-up recatheterization after balloon aortic valvuloplasty. J Am Coll Cardiol. 1991 Apr 1;17(5):1188–95.
39. Ferguson JJ, Garza RA. Efficacy of multiple balloon aortic valvuloplasty procedures. J Am Coll Cardiol. 1991 May 1;17(6):1430–5.
40. Eltchaninoff H, Nusimovici-Avadis D, Babaliaros V, Spenser B, Felsen B, Cribier A. Five month study of percutaneous heart valves in the systemic circulation of sheep using a novel model of aortic insufficiency. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 2006 Feb;1(4):438–44.
41. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebagh L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18;43(4):698–703.
42. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of Calcific Aortic Stenosis With the Percutaneous Heart Valve: Mid-Term Follow-Up From the Initial Feasibility Studies: The French Experience. J Am Coll Cardiol. 2006 Mar 21;47(6):1214–23.
43. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous Aortic Valve Implantation Retrograde From the Femoral Artery. Circulation. 2006 Feb 14;113(6):842–50.
44. Walther T, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Doss M, Hambrecht R, Schuler G, et al. Transapical approach for sutureless stent-fixed aortic valve implantation: experimental results. Eur J Cardiothorac Surg. 2006 May 1;29(5):703–8.
45. Walther T, Falk V, Borger MA, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Schuler G, et al. Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation — proof of concept. Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Jan 1;31(1):9–15.
46. 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 Sep 22;363(17):1597–607.
47. 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. 2011 Jun 9;364(23):2187–98.
48. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, 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. 2012 Oct 1;33(19):2451–96.
49. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. N Engl J Med. 2014 May 8;370(19):1790–8.
50. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis and Systematic Review of Literature. J Am Coll Cardiol. 2013 Apr 16;61(15):1585–95.
51. Chamandi C, Puri R, Rodriguez-Gabella T, Rodés-Cabau J. Latest-Generation Transcatheter Aortic Valve Replacement Devices and Procedures. Can J Cardiol. 2017 Sep;33(9):1082–90.

52. Grube E, Van Mieghem NM, Bleiziffer S, Modine T, Bosmans J, Manoharan G, et al. Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 15;70(7):845–53.
53. Meredith AM IT, Walters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchétché D, Manoharan G, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Severe Symptomatic Aortic Stenosis Using a Repositionable Valve System: 30-Day Primary Endpoint Results From the REPRISE II Study. J Am Coll Cardiol. 2014 Sep 30;64(13):1339–48.
54. Möllmann H, Linke A, Holzhey DM, Walther T, Manoharan G, Schäfer U, et al. Implantation and 30-Day Follow-Up on All 4 Valve Sizes Within the Portico Transcatheter Aortic Bioprosthetic Family. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Aug 14;10(15):1538–47.
55. Möllmann H, Walther T, Siqueira D, Diemert P, Treede H, Grube E, et al. Transfemoral TAVI using the self-expandable ACURATE neo(TM) prosthesis: one-year outcomes of the multicenter "CE-approval-cohort." EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 2017 Aug 15;
56. Treede H, Mohr F-W, Baldus S, Rastan A, Ensminger S, Arnold M, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve™ system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun 1;41(6):e131–8.
57. 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. 2016 Apr 28;374(17):1609–20.
58. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. The Lancet. 2016 May 28;387(10034):2218–25.
59. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2017 Mar 17;376(14):1321–31.
60. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo A-L, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May M-A, et al. Very Long-Term Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Valve in Aortic Position. Ann Thorac Surg. 2015 Mar 1;99(3):831–7.
61. Forcillo J, Pellerin M, Perrault LP, Cartier R, Bouchard D, Demers P, et al. Carpentier-Edwards Pericardial Valve in the Aortic Position: 25-Years Experience. Ann Thorac Surg. 2013 Aug;96(2):486–93.
62. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II Bioprosthesis for Aortic Valve Replacement: The Gold Standard of Bioprosthetic Valves Durability? Ann Thorac Surg. 2010 Sep;90(3):775–81.
63. Sénage T, Tourneau TL, Foucher Y, Pattier S, Cueff C, Michel M, et al. Early Structural Valve Deterioration of Mitroflow Aortic Bioprosthesis. Circulation. 2014 Dec 2;130(23):2012–20.
64. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-Year Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):413–9.
65. Barbanti M, Petronio AS, Ettori F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, et al. 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Jul;8(8):1084–91.
66. De Backer O, Ihlemann N, Olsen NT, Vejlstrup N, Søndergaard L. Intracardiac echocardiography unveils large thrombus on a restenotic TAVR prosthesis more than 6 years after implantation. Eur Heart J. 2016 Jul 21;37(28):2271–2271.
67. Pache G, Blanke P, Zeh W, Jander N. Cusp thrombosis after transcatheter aortic valve replacement detected by computed tomography and echocardiography. Eur Heart J. 2013 Dec

7;34(46):3546–3546.
68. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, de Backer O, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. N Engl J Med. 2015 Nov 19;373(21):2015–24.
69. De Marchena E, Mesa J, Pomenti S, Marin y Kall C, Marincic X, Yahagi K, et al. Thrombus Formation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Apr 27;8(5):728–39.
70. Holmes DR, Mack MJ. Aortic Valve Bioprostheses: Leaflet Immobility and Valve Thrombosis. Circulation. 2017 May 2;135(18):1749–56.
71. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2016 Dec 20;68(24):2670–89.
72. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Jan 1;145(1):6–23.
73. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Sep 1;52(3):408–17.
74. Grunkemeier GL, Jamieson WR, Miller DC, Starr A. Actuarial versus actual risk of porcine structural valve deterioration. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Oct;108(4):709–18.
75. Auffret V, Lefevre T, Van Belle E, Eltchaninoff H, Iung B, Koning R, et al. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 4;70(1):42–55.
76. Hawkins RB, Downs EA, Johnston LE, Mehaffey JH, Fonner CE, Ghanta RK, et al. Impact of Transcatheter Technology on Surgical Aortic Valve Replacement Volume, Outcomes, and Cost. Ann Thorac Surg. 2017 Jun 1;103(6):1815–23.
77. Burrage M, Moore P, Cole C, Cox S, Lo WC, Rafter A, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement is Associated with Comparable Clinical Outcomes to Open Aortic Valve Surgery but with a Reduced Length of In-Patient Hospital Stay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. Heart Lung Circ. 2017 Mar 1;26(3):285–95.
78. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Wang K, Vilain K, Li H, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 25;60(25):2683–92.
79. Osnabrugge RLJ, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Ailawadi G, et al. Costs for Surgical Aortic Valve Replacement According to Preoperative Risk Categories. Ann Thorac Surg. 2013 Aug 1;96(2):500–6.
80. Gadey G, Reynolds MR. Cost-Effectiveness Considerations in Transcatheter Management of Valvular Heart Disease. Can J Cardiol. 2014 Sep 1;30(9):1058–63.
81. McCarthy FH, Savino DC, Brown CR, Bavaria JE, Kini V, Spragan DD, et al. Cost and contribution margin of transcatheter versus surgical aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Jun 21;ahead of print.
82. Durand E, Eltchaninoff H, Canville A, Bouhzam N, Godin M, Tron C, et al. Feasibility and Safety of Early Discharge After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation With the Edwards SAPIEN-XT Prosthesis. Am J Cardiol. 2015 Apr 15;115(8):1116–22.
83. Serletis-Bizios A, Durand E, Cellier G, Tron C, Bauer F, Glinel B, et al. A Prospective Analysis of Early Discharge After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. Am

J Cardiol. 2016 Sep 15;118(6):866–72.
84. Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. Eur Heart J. 2016 Jul 21;37(28):2252–62.
85. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements. J Am Coll Cardiol. 2015 May 26;65(20):2173–80.
86. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: The CHOICE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014 Apr 16;311(15):1503–14.
87. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and Predictors of Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation in 663 Patients With Severe Aortic Stenosis. Circulation. 2011 Jan 25;123(3):299–308.
88. Eltchaninoff H. The Pros and Cons of Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Oct 24;9(20):2134–6.
89. Husser O, Pellegrini C, Kessler T, Burgdorf C, Thaller H, Mayr NP, et al. Predictors of Permanent Pacemaker Implantations and New-Onset Conduction Abnormalities With the SAPIEN 3 Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Feb 8;9(3):244–54.
90. Schernthaner C, Kraus J, Danmayr F, Hammerer M, Schneider J, Hoppe UC, et al. Short-term pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation. Wien Klin Wochenschr. 2016 Mar;128(5–6):198–203.
91. 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. 2012 May;5(5):461–7.
92. Evaluation of Length of Stay After TF-TAVI [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02956915
93. Litzler P-Y, Borz B, Smail H, Baste J-M, Nafeh-Bizet C, Gay A, et al. Transapical aortic valve implantation in Rouen: Four years' experience with the Edwards transcatheter prosthesis. Arch Cardiovasc Dis. 2012 Mar 1;105(3):141–5.
94. Wilbring M, Alexiou K, Tugtekin SM, Sill B, Hammer P, Schmidt T, et al. Transapical transcatheter valve-in-valve implantation for deteriorated mitral valve bioprostheses. Ann Thorac Surg. 2013 Jan;95(1):111–7.
95. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2015 Jun 20;385(9986):2477–84.
96. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: The U.K. Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Apr 27;8(5):645–53.
97. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. Heart. 2005 May 1;91(5):571–5.
98. Okada N, Tajima K, Takami Y, Kato W, Fujii K, Hibino M, et al. Valve Selection for

the Aortic Position in Dialysis Patients. Ann Thorac Surg. 2015 May 1;99(5):1524–31.
99. Lorusso R, Gelsomino S, Lucà F, Cicco GD, Billè G, Carella R, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Faster Degeneration of Bioprosthetic ValveClinical Perspective: Results From a Propensity Score–Matched Italian Multicenter Study. Circulation. 2012 Jan 31;125(4):604–14.
100. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 11;70(2):252–89.
101. Rosato S, Santini F, Barbanti M, Biancari F, D'Errigo P, Onorati F, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. Circ Cardiovasc Interv. 2016 May 1;9(5):e003326.
102. Rogers T, Torguson R, Bastian R, Corso P, Waksman R. Feasibility of transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis: Rationale and design of the Low Risk TAVR (LRT) study. Am Heart J. 2017 Jul 1;189:103–9.
103. The PARTNER 3 - Trial - The Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675114
104. Comparison of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Younger Low Surgical Risk Patients With Severe Aortic Stenosis [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825134
105. Medtronic Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low Risk Patients [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02701283

Annexe 1 : Critères VARC 2

TABLE 2. Mortality

- All-cause mortality
- Cardiovascular mortality
  - Any of the following criteria
    - Death due to proximate cardiac cause (eg, myocardial infarction, cardiac tamponade, worsening heart failure)
    - Death caused by noncoronary vascular conditions such as neurological events, pulmonary embolism, ruptured aortic aneurysm, dissecting aneurysm, or other vascular disease
    - All procedure-related deaths, including those related to a complication of the procedure or treatment for a complication of the procedure
    - All valve-related deaths including structural or nonstructural valve dysfunction or other valve-related adverse events
    - Sudden or unwitnessed death
    - Death of unknown cause
- Noncardiovascular mortality
  - Any death in which the primary cause of death is clearly related to another condition (eg, trauma, cancer, suicide)

TABLE 3. Myocardial infarction

- Periprocedural MI (≤72 h after the index procedure)
  - New ischemic symptoms (eg, chest pain or shortness of breath), or new ischemic signs (eg, ventricular arrhythmias, new or worsening heart failure, new ST-segment changes, hemodynamic instability, new pathological Q-waves in at least 2 contiguous leads, imaging evidence of new loss of viable myocardium or new wall motion abnormality) AND
  - Elevated cardiac biomarkers (preferable CK-MB) within 72 h after the index procedure, consisting of at least 1 sample postprocedure with a peak value exceeding 15× as the upper reference limit for troponin or 5× for CK-MB.* If cardiac biomarkers are increased at baseline (>99th percentile), a further increase in at least 50% postprocedure is required AND the peak value must exceed the previously stated limit
- Spontaneous MI (>72 h after the index procedure)
  - Any 1 of the following criteria:
  - Detection of rise and/or fall of cardiac biomarkers (preferably troponin) with at least 1 value above the 99th percentile URL, together with the evidence of myocardial ischemia with at least 1 of the following:
    - Symptoms of ischemia
    - ECG changes indicative of new ischemia [new ST-T changes or new left bundle branch block (LBBB)]
    - New pathological Q-waves in at least 2 contiguous leads
    - Imaging evidence of a new loss of viable myocardium or new wall motion abnormality
  - Sudden, unexpected cardiac death, involving cardiac arrest, often with symptoms suggestive of myocardial ischemia, and accompanied by presumably new ST elevation, or new LBBB, and/or evidence of fresh thrombus by coronary angiography and/or at autopsy, but death occurring before blood samples could be obtained, or at a time before the appearance of cardiac biomarkers in the blood.
  - Pathological findings of an acute myocardial infarction

*Previously in the original VARC it was 10× and 5× for troponin and CK-MB, respectively.

TABLE 4. Stroke and TIA

- Diagnostic criteria
  - Acute episode of a focal or global neurological deficit with at least 1 of the following: change in the level of consciousness, hemiplegia, hemiparesis, numbness, or sensory loss affecting 1 side of the body, dysphasia or aphasia, hemianopia, amaurosis fugax, or other neurological signs or symptoms consistent with stroke
  - Stroke: duration of a focal or global neurological deficit ≥24 h; OR <24 h if available neuroimaging documents a new hemorrhage or infarct; OR the neurological deficit results in death
  - TIA: duration of a focal or global neurological deficit <24 h, any variable neuroimaging does not demonstrate a new hemorrhage or infarct
  - No other readily identifiable nonstroke cause for the clinical presentation (eg, brain tumor, trauma, infection, hypoglycemia, peripheral lesion, pharmacological influences), to be determined by or in conjunction with the designated neurologist*
  - Confirmation of the diagnosis by at least 1 of the following:
    - Neurologist or neurosurgical specialist
    - Neuroimaging procedure (CT scan or brain MRI), but stroke may be diagnosed on clinical grounds alone
- Stroke classification
  - Ischemic: an acute episode of focal cerebral, spinal, or retinal dysfunction caused by infarction of the central nervous system tissue
  - Hemorrhagic: an acute episode of focal or global cerebral or spinal dysfunction caused by intraparenchymal, intraventricular, or subarachnoid hemorrhage
  - A stroke may be classified as undetermined if there is insufficient information to allow categorization as ischemic or hemorrhagic
- Stroke definitions†
  - Disabling stroke: an mRS score of 2 or more at 90 days and an increase in at least 1 mRS category from an individual's prestroke baseline
  - Nondisabling stroke: an mRS score of <2 at 90 days or one that does not result in an increase in at least 1 mRS category from an individual's prestroke baseline

mRS, Modified Rankin Scale. *Patients with nonfocal global encephalopathy will not be reported as a stroke without unequivocal evidence of cerebral infarction-based upon neuroimaging studies (CT scan or Brain MRI). †Modified Rankin Scale assessments should be made by qualified individuals according to a certification process.[23-25]

TABLE 5. Bleeding

- Life-threatening or disabling bleeding
  - Fatal bleeding *(BARC type 5)* OR
  - Bleeding in a critical organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, or pericardial necessitating pericardiocentesis, or intramuscular with compartment syndrome *(BARC type 3b and 3c)* OR
  - Bleeding causing hypovolemic shock or severe hypotension requiring vasopressors or surgery *(BARC type 3b)* OR
  - Overt source of bleeding with drop in hemoglobin ≥5 g/dL or whole blood or packed red blood cells (RBCs) transfusion ≥4 units* *(BARC type 3b)*
- Major bleeding *(BARC type 3a)*
  - Overt bleeding either associated with a drop in the hemoglobin level of at least 3.0 g/dL or requiring transfusion of 2 or 3 units of whole blood/RBC, or causing hospitalization or permanent injury, or requiring surgery AND
  - Does not meet criteria of life-threatening or disabling bleeding
- Minor bleeding *(BARC type 2 or 3a, depending on the severity)*
  - Any bleeding worthy of clinical mention (eg, access site hematoma) that does not qualify as life-threatening, disabling, or major

BARC, Bleeding Academic Research Consortium[29]; *RBC*, red blood cell. *Given that 1 *unit* of packed RBC typically will raise the hemoglobin concentration by 1 g/dL, an estimated decrease in hemoglobin will be calculated.

TABLE 6. Acute kidney injury (AKIN classification*)

Stage 1
Increase in serum creatinine to 150%-199% (1.5-1.99 × increase compared with baseline) OR increase of ≥0.3 mg/dL (≥26.4 mmol/L) OR
Urine output <0.5 mL/kg/h for >6 but <12 h
Stage 2
Increase in serum creatinine to 200%-299% (2.0%-2.99% increase compared with baseline) OR
Urine output <0.5 mL/kg/h for >12 but <24 h
Stage 3†
Increase in serum creatinine to ≥300% (>3 × increase compared with baseline) OR serum creatinine of ≥4.0 mg/dL (≥354 mmol/L) with an acute increase of at least 0.5 mg/dL (44 mmol/L) OR
Urine output <0.3 ml/kg/h for ≥24 h OR
Anuria for ≥12 h

The increase in creatinine must occur within 48 h. *Mehta et al.[31] †Patients receiving renal replacement therapy are considered to meet Stage 3 criteria irrespective of other criteria.

TABLE 8. Conduction disturbances and arrhythmias

Up to 72 h, continuous rhythm monitoring is recommended in order to maximize the detection of arrhythmias
Data elements to be collected should include
Baseline conduction abnormalities, paroxysmal or permanent atrial fibrillation (or flutter), and the presence of permanent pacemaker*
Implant-related new or worsened cardiac conduction disturbance (new or worsened first-degree atrioventricular (AV) block, second-degree AV block (Mobitz I or Mobitz II), third-degree AV block, incomplete right bundle branch block, right bundle branch block, intraventricular conduction delay, left bundle branch block, left anterior fascicular block, or left posterior fascicular block, including block requiring a permanent pacemaker implant
Persistent or transient high-degree AV block. High-grade AV block is persistent if it is present *every* time the underlying rhythm is checked
New permanent pacemaker implantation, with precision of the indication and the number of days postimplant of the placement of new permanent pacemaker
New-onset atrial fibrillation (or flutter)†
Any new arrhythmia resulting in hemodynamic instability or requiring therapy‡

*Type of permanent pacemaker should be recorded (eg, defibrillator, single vs dual chamber, biventricular). †New-onset atrial fibrillation (or flutter) is diagnosed as any arrhythmia within hospitalization that has the ECG characteristics of atrial fibrillation (or flutter) and lasts sufficiently long to be recorded on a 12-lead ECG, or at least 30 s on a rhythm strip. ‡Therapy includes electrical/medical cardioversion or initiation of a new medication (oral anticoagulation, rhythm, or rate controlling therapy).

TABLE 7. Vascular access site and access-related complications

Major vascular complications
Any aortic dissection, aortic rupture, annulus rupture, left ventricle perforation, or new apical aneurysm/pseudoaneurysm OR
Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arterio-venous fistula, pseudoaneurysm, hematoma, irreversible nerve injury, compartment syndrome, percutaneous closure device failure) *leading to* death, life-threatening or major bleeding,* visceral ischemia, or neurological impairment OR
Distal embolization (noncerebral) from a vascular source requiring surgery or resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR
The use of unplanned endovascular or surgical intervention *associated* with death, major bleeding, visceral ischemia or neurological impairment OR
Any new ipsilateral lower extremity ischemia documented by patient symptoms, physical exam, and/or decreased or absent blood flow on lower extremity angiogram OR
Surgery for access site-related nerve injury OR
Permanent access site-related nerve injury
Minor vascular complications
Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arterio-venous fistula, pseudoaneuysms, hematomas, percutaneous closure device failure) *not leading to* death, life-threatening or major bleeding,* visceral ischemia, or neurological impairment OR
Distal embolization treated with embolectomy and/or thrombectomy and not resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR
Any unplanned endovascular stenting or unplanned surgical intervention not meeting the criteria for a major vascular complication OR
Vascular repair or the need for vascular repair (via surgery, ultrasound-guided compression, transcatheter embolization, or stent-graft)
Percutaneous closure device failure
Failure of a closure device to achieve hemostasis at the arteriotomy site leading to alternative treatment (other than manual compression or adjunctive endovascular ballooning)

*Refers to VARC bleeding definitions.

Annexe 2 : Caractéristiques des patients à l'admission

	Population générale (n = 1147)	Trans-septal (n = 34)	Transfémoral Cribier ou Sapien (n= 86)	Transfémoral Sapien XT (n = 438)	Transfémoral Sapien 3 (n = 361)	Transfémoral CoreValve (n = 51)	Voies non fémorales (n = 177)	P
Age (ans)	83,8 (±6,5)	79,2 (±8,2)	84,2 (±5,8)	84,5 (±6,3)	84,7 (±6,1)	84,6 (±5,9)	81,12 (±6,8)	<0,001
Sexe masculin	524 (45,7%)	22 (64,7%)	37 (43,0%)	185 (42,2%)	157 (43,5%)	23 (45,1%)	100 (56,5%)	0,004
IMC (kg/m2)	26,6 (±5,0)	24,0 (±3,9)	25,6 (±4,7)	26,8 (±5,2)	26,9 (±4,9)	25,5 (±4,3)	26,6 (±5,3)	0,017
Clairance (mL/min/m2)	47,8 (±22,4)	35,8 (±15,8)	42,1 (±19,8)	47,2 (±21,5)	50,3 (±21,4)	42,2 (±17,3)	50,9 (±28,4)	<0,001
Euroscore (%)	18,4 (±11,4)	30,8 (±19,1)	27,7 (±11,5)	16,9 (±9,8)	15,1 (±8,6)	17,8 (±9,2)	21,9 (±13,8)	<0,001
FEVG (%)	59,0 (±14,8)	40,3 (±17,7)	52,5 (±16,9)	60,7 (±14,7)	61,4 (±12,6)	55,0 (±12,9)	57,3 (±14,4)	<0,001
Gradient moyen (mmHg)	45,2 (±16,1)	41,4 (±14,8)	41,6 (±14,8)	46,8 (±16,6)	46,5 (±16,4)	40,6 (±14,8)	42,1 (±14,4)	<0,001
Surface aortique (cm2)	0,70 (±0,21)	0,60 (±0,16)	0,66 (±0,16)	0,69 (0,22)	0,72 (±0,19)	0,77 (±0,28)	0,72 (±0,23)	0,001
PAPS > 60 mmHg	104 (9,1%)	4 (11,8%)	8 (9,3%)	43 (9,8%)	26 (7,2%)	1 (2,0%)	22 (12,4%)	0,143
NYHA								<0,001
I	49 (4,4%)	0 (0,0%)	4 (4,7%)	9 (2,1%)	29 (8,4%)	3 (6,1%)	4 (2,3%)	
II	315 (28,1%)	0 (0,0%)	11 (12,9%)	113 (25,9%)	122 (35,4%)	20 (40,8%)	49 (28,5%)	
III	625 (55,7%)	2 (6,3%)	47 (55,3%)	265 (60,6%)	183 (53,0%)	23 (46,9%)	104 (60,5%)	
IV	132 (11,8%)	30 (93,8%)	23 (27,1%)	50 (11,4%)	11 (3,2%)	3 (6,1%)	15 (8,7%)	
Antécédent de Syncope	76 (6,6%)	1 (2,9%)	9 (10,5%)	33 (7,5%)	21 (5,8%)	3 (5,9%)	9 (5,1%)	0,541
AOMI	176 (15,3%)	6 (17,6%)	10 (11,6%)	46 (10,5%)	25 (6,9%)	2 (3,9%)	87 (49,2%)	<0,001
Aorte Porcelaine	53 (4,6%)	4 (11,8%)	3 (3,5%)	14 (3,2%)	5 (1,4%)	1 (2,0%)	26 (14,7%)	<0,001
Tabac	283 (24,7%)	14 (41,2%)	27 (31,4%)	84 (19,2%)	76 (21,1%)	8 (15,7%)	74 (41,8%)	<0,001
Diabète	307 (26,8%)	8 (23,5%)	22 (25,6%)	127 (29,0%)	85 (23,5%)	10 (19,6%)	55 (31,1%)	0,296
Dyslipidémie	682 (59,5%)	19 (55,9%)	50 (58,1%)	254 (58,0%)	192 (53,2%)	31 (60,8%)	136 (76,8%)	<0,001
HTA	850 (74,1%)	17 (50,0%)	59 (68,6%)	323 (73,7%)	274 (75,9%)	37 (72,5%)	140 (79,1%)	0,018
FA	428 (37,3%)	12 (35,3%)	33 (38,4%)	177 (40,4%)	123 (34,1%)	22 (43,1%)	61 (34,5%)	0,431
ATC	270 (23,5%)	9 (26,5%)	25 (29,1%)	92 (21,0%)	76 (21,1%)	12 (23,5%)	56 (31,6%)	0,056

Chirurgie cardiaque	142 (12,4%)	9 (26,5%)	19 (22,1%)	47 (10,7%)	18 (5,0%)	12 (23,5%)	37 (20,9%)	<0,001
Valvuloplastie	205 (17,9%)	28 (82,4%)	53 (61,6%)	66 (15,1%)	21 (5,8%)	2 (3,9%)	35 (19,8%)	<0,001
IDM	165 (14,4%)	14 (41,2%)	31 (36,0%)	46 (10,5%)	29 (8,0%)	6 (11,8%)	39 (22,0%)	<0,001
Pontage	121 (10,5%)	9 (26,5%)	19 (22,1%)	36 (8,2%)	15 (4,2%)	7 (13,7%)	35 (19,8%)	<0,001
IRespiC	200 (17,4%)	16 (47,1%)	31 (36,0%)	80 (18,3%)	23 (6,4%)	5 (9,8%)	45 (25,4%)	<0,001
AVC	89 (7,8%)	3 (8,8%)	4 (4,7%)	27 (6,2%)	35 (9,7%)	7 (13,7%)	13 (7,3%)	0,195
AIT	40 (3,5%)	0 (0,0%)	5 (5,8%)	17 (3,9%)	9 (2,5%)	0 (0,0%)	9 (5,1%)	0,250
ATCD Neurologique	154 (13,4%)	4 (11,8%)	12 (14,0%)	59 (13,5%)	50 (13,9%)	7 (13,7%)	22 (12,4%)	0,998
Néoplasie	214 (18,7%)	9 (26,5%)	23 (26,7%)	74 (16,9%)	59 (16,3%)	4 (7,8%)	45 (25,4%)	0,005
RxTTT	63 (5,5%)	5 (14,7%)	12 (14,0%)	21 (4,8%)	12 (3,3%)	3 (5,9%)	10 (5,6%)	0,002
Dialysé	34 (3,0%)	2 (5,9%)	1 (1,2%)	10 (2,3%)	11 (3,0%)	1 (2,0%)	9 (5,1%)	0,312
Bioprothèse aortique	40 (3,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (4,1%)	6 (1,7%)	9 (17,6%)	7 (4,0%)	<0,001
Bioprothèse mitrale	7 (0,6%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	2 (0,6%)	1 (2,0%)	1 (0,6%)	0,252
PM	153 (13,3%)	7 (20,6%)	11 (12,8%)	53 (12,1%)	44 (12,2%)	10 (19,6%)	28 (15,8%)	0,360
Sténose coronaire	407 (35.5%)	17 (4,2%)	32 (7,9%)	134 (30,6%)	135 (33,2%)	15 (29,4%)	74 (41,8%)	0,031
Sténose carotide	35 (3,1%)	2 (5,7%)	1 (1,2%)	12 (2,7%)	9 (2,5%)	1 (2,0%)	10 (5,6%)	0,240
IM								<0,001
0	313 (28,1%)	18 (58,1%)	15 (17,6%)	3 (32,3%)	88 (25,1%)	9 (19,6%)	44 (26,0%)	
I	484 (43,5%)	4 (12,9%)	28 (32,9%)	161 (37,4%)	198 (56,4%)	26 (56,5%)	67 (39,6%)	
II	274 (24,6%)	6 (19,4%)	38 (44,7%)	117 (27,2%)	56 (16,0%)	7 (15,2%)	50 (29,6%)	
III	36 (3,2%)	2 (6,5%)	4 (4,7%)	11 (2,6%)	9 (2,6%)	4 (8,7%)	6 (3,6%)	
IV	5 (0,4%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)	
IA								<0,001
0	348 (30,4%)	18 (52,9%)	14 (16,3%)	124 (28,3%)	134 (37,3%)	13 (25,5%)	45 (25,6%)	
I	529 (46,2%)	7 (20,6%)	38 (44,2%)	214 (48,9%)	168 (46,8%)	21 (41,2%)	81 (46,0%)	
II	226 (19,8%)	8 (23,5%)	30 (34,9%)	83 (18,9%)	50 (13,9%)	11 (21,6%)	44 (25,0%)	
III	34 (3,0%)	1 (2,9%)	4 (4,7%)	15 (3,4%)	5 (1,4%)	5 (9,8%)	4 (2,3%)	
IV	7 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)	2 (0,6%)	1 (2,0%)	2 (1,1%)	

IMC : Indice de masse corporelle ; FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; PAPS : Pression artérielle pulmonaire ; NYHA : New York Heart Association ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; HTA : Hypertension artérielle ; FA : Fibrillation atriale ; ATC : Antécédent d'angioplastie transluminale coronaire ; IDM : Infarctus du myocarde ; IRespiC : Insuffisance respiratoire chronique ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; AIT : Accident ischémique transitoire ; ATCD : Antécédent ; RxTTT : Radiothérapie médiastinale ; PM : Pacemaker ; IM : Insuffisance mitrale ; IA : Insuffisance aortique

Annexe 3 : Caractéristiques per et post procédure

Variable	Population générale (n = 1147)	Trans-septal (n= 34)	Transfémoral Cribier ou SAPIEN (n=86)	Transfémoral SAPIEN XT (n=438)	Transfémoral SAPIEN 3 (n=361)	Transfémoral CoreValve (n=51)	Voies non fémorales (n=177)	P
Hospitalisation (jours)	6,0 (±8,7)	18,4 (±27,2)	9,6 (±5,9)	5,8 (±6,0)	4,7 (±7,9)	5,2 (±3,6)	11,9 (±9,1)	<0,001
USIC (jours)	2,4 (±3,2)	6,0 (±14,1)	2,4 (±2,8)	2,1 (±2,3)	1,8 (±1,3)	2,7 (±1,7)	3,4 (±3,6)	<0,001
Décès J30	92 (8,0%)	13 (38,2%)	15 (17,4%)	31 (7,1%)	12 (3,3%)	3 (5,9%)	18 (10,2%)	<0,001
AKI								<0,001
0	824 (79,9%)	1ç (55,9%)	57 (67,1%)	375 (85,6%)	239 (81,6%)	31 (93,9%)	103 (69,6%)	
1	180 (17,5%)	12 (35,3%)	26 (30,6%)	61 (13,9%)	43 (14,7%)	1 (3,0%)	37 (25,0%)	
2	4 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	
3	23 (2,2%)	3 (8,8%)	1 (1,2%	1 (0,2%)	10 (3,4%)	1 (3,0%)	7 (4,7%)	
Nouveau PM	110 (9,9%)	1 (2,9%)	6 (7,1%)	30 (7,0%)	47 (13,4%)	15 (31,3%)	11 (6,5%)	<0,001
AVC Majeur	15 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (2,3%)	7 (1,6%)	5 (1,4%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0,390
AVC mineur	10 (0,9%)	1 (2,9%)	2 (2,3%)	3 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (2,1%)	1 (0,6%)	0,177
2 valves	0 (0,8%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	3 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (3,9%)	2 (1,1%)	0,060
Conversion	14 (1,2%)	0 (0,0%)	4 (4,7%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (3,5%)	0,001
Chirurgie Vasculaire	24 (2,1%)	4 (11,8%)	7 (8,1%)	5 (1,1%)	6 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)	<0,001
Complication de ponction	127 (11,3%)	3 (8,8%)	10 (11,6%)	61 (14,0%)	30 (8,5%)	2 (4,2%)	21 (12,5%)	0,113
Complication vasculaire majeure	118 (10,5%)	4 (11,8%)	12 (14,0%)	62 (14,3%)	20 (5,6%)	2 (4,2%)	18 (10,7%)	0,001
Complication vasculaire mineure	92 (8,2%)	2 (5,9%)	5 (5,8%)	43 (9,9%)	35 (9,9%)	4 (8,3%)	3 (1,8%)	0,008
Hémorragie majeure	110 (9,7%)	1 (2,9%)	13 (15,1%)	45 (10,3%)	20 (5,6%)	2 (4,2%)	29 (17,0%)	<0,001
Hémorragie mineure	81 (7,1%)	3 (8,8%)	2 (2,3%)	30 (6,8%)	33 (9,2%)	5 (10,4%)	8 (4,7%)	0,128
Hémorragie vitale	91 (8,0%)	9 (26,5%)	8 (9,3%)	35 (8,0%)	11 (3,1%)	2 (4,2%)	26 (15,2%)	<0,001
Stent vasculaire	72 (6,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	41 (9,4%)	28 (7,9%)	3 (6,4%)	0 (0,0%)	<0,001
Rupture d'anneau	18 (1,6%)	0 (0,0%)	2 (2,4%)	9 (2,1%)	7 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,351

USIC : Unité de soins intensifs cardiologiques ; AKI : Acute kidney injury ; PM : Pacemaker ; AVC : accident vasculaire cérébral

Annexe 4 : Facteurs de risque de mortalité à 30 jours

	Analyse univariée		Analyse mutlivariée	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Age	0,98 (0,95 – 1,01)	0,24		
Sexe masculin	1,15 (0,75 – 1,76)	0,56		
NYHA >=3	1,30 (0,80 – 2,09)	0,35		
EuroSCORE Logistique	1,038 (1,022 – 1,054)	**< 0,001**	1,023 (0,994 – 1,053)	0,117
Artériopathie	1,60 (0,948 – 2,70)	0,095		
Tabac actif	1,09 (0,67 – 1,76)	0,71		
Diabète	1,43 (0,91 – 2,26)	0,14		
Dyslipidémie	0,92 (0,60 – 1,42)	0,74		
HTA	1,20 (0,72 – 1,99)	0,54		
IMC (Kg/m^2)	1,048 (1,01 – 1,09	**0,022**	1,061 (1,007 – 1,118)	**0,025**
DFG < 60 ml/min	0,84 (0,51 – 1,39)	0,51		
Hémodialyse	1,55 (0,54 – 4,51)	0,34		
ATCD Syncope	0,45 (0,14 – 1,47)	0,27		
FA	1,14 (0,74 – 1,77)	0,58		
Insuffisance respiratoire	2,00 (1,23 – 3,23)	**0,006**	1,621 (0,808 - 3,247)	0,174
Aorte Porcelaine	1,21 (0,47 – 3,11	0,61		
Coronaropathie	0,92 (0,59 – 1,44)	0,74		
ATCD Angioplastie	0,98 (0,58 – 1,59)	0,9		
ATCD IDM	1,74 (1,03 – 2,95)	**0,044**	1,333 (0,532 - 3,340)	0,54
ATCD Chirurgie cardiaque	2,12 (1,25 – 3,61)	**0,008**	1,576 (0,485 - 5,114)	0,449
ATCD PAC	2,43 (1,41 – 4,19)	**0,002**	2,924 (0,844 - 10,101)	0,09
Bioprothèse aortique	1,29 (0,45 – 3,70)	0,56		
Bioprothèse mitrale	1,92 (0,23 – 16,13)	0,44		
Valvuloplastie	2,17 (1,35 – 3,48)	**0,003**	0,995 (0,472 - 2,097)	0,99
ATCD PM	1,18 (0,65 – 2,15)	0,63		
ATCD AVC	0,82 (0,35 – 1,93)	0,84		
Néoplasie	1,15 (0,68 – 1,95)	0,58		
Echographie de base				
FE	0,98 (0,97 – 0,99)	**0,002**	0,993 (0,973 - 1,014)	0,501
Gradient moyen	1,00 (0,98 – 1,01)	0,51		
IA base ≥ 2	1,10 (0,67 – 1,81)	0,7		
IM bas ≥ 3	1,61 (0,62 – 4,21)	0,37		
PAPS ≥ 60	1,41 (0,72 – 2,73)	0,34		
Procédure				
Voie non fémorale	1,62 (0,93 – 28,2)	**0,108**	1,215 (0,525 - 2,816)	0,649
Deux valves	15,10 (3,98 – 57,26)	**< 0,001**	6,061 (0,355 - 71,429)	0,158
Rupture d'anneau	26,44 (9,66 – 72,34)	**< 0,001**	8,621 (1,901 – 40,000)	**0,005**
Conversion pour sternotomie	17,38 (5,89 – 51,34)	**< 0,001**	1,088 (0,223 - 5,348)	0,917
AKI >= 2	4,86 (2,06 – 11,46)	**0,001**	2,833 (0,839 - 9,615)	0,093
Nouveau Pacemaker	0,32 (0,09 – 1,017)	**0,055**	7,266 (0,945 - 55,843)	0,057
AVC Majeur	4,40 (1,37 – 12,12)	**0,025**	8,197 (1,757 - 38,462)	**0,007**
AVC Mineur	1,30 (0,16 – 10,39)	0,56		
Complications vasculaires majeures	2,001 (1,13 – 3,58)	**0,028**	1,057 (0,460 - 2,427)	0,896
Complications vasculaires mineures	1,29 (0,62 – 2,67)	0,43		
Hémorragie vitale	9,21 (5,56 – 15,27)	**< 0,001**	4,032 (1,675 - 9,709)	**0,002**
Chirurgie vasculaire	2,39 (0,80 – 7,15)	0,115		
Stent vasculaire	0,86 (0,34 – 2,19)	0,83		
Echec procédure	4,3 (2,71 – 7,02)	**< 0,001**	2,062 (0,953 - 4,464)	0,066
Echographie de sortie				
IA ≥ 2	0,86 (0,45 – 1,63)	0,76		
Gradient ≥ 20	1,82 (0,42 – 7,94)	0,32		

NYHA : New York Heart Association ; HTA : Hypertension artérielle ; IMC : Indice de masse corporelle ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; ATCD : antécédent ; FA : fibrillation atriale ; IDM : infarctus du myocarde ; PAC : Pontage aorto coronaire ; PM : pacemaker ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; FE : Fraction d'éjection ; IA : Insuffisance aortique ; IM : Insuffisance mitrale ; AKI : Acute kidney injury

Annexe 5 : Facteurs de risque de mortalité à long-terme

	Analyse univariée		Analyse mutlivariée	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Age	1,006 (0,991 - 1,021)	0,466		
Sexe masculin	1,268 (1,042 - 1,543)	**0,018**	1,074 (0,849 - 1,359)	0,553
NYHA ≥ 3	1,678 (1,316 - 21,28)	**< 0,001**	1,406 (1,075 - 1,835)	**0,013**
EuroSCORE Logistique	1,018 (1,011 - 1,025)	**< 0,001**	1,001 (0,992 - 1,011)	0,75
Artériopathie	1,520 (1,189 - 1,943)	**0,001**	1,297 (0,973 - 1,729)	0,077
Tabac actif	1,177 (0,947 - 1,463)	0,141		
Diabète	1,158 (0,931 - 1,439)	0,188		
Dyslipidémie	0,898 (0,734 - 1,099)	0,297		
HTA	0,880 (0,708 - 1,093)	0,248		
IMC (Kg/m^2)	0,996 (0,976 - 1,017)	0,719		
DFG < 60 ml/min	1,425 (1,098 - 1,848)	**0,008**	1,143 (0,856 - 1,526)	0,366
Hémodialyse	2,126 (1,306 - 3,460)	**0,002**	1,887 (1,032 - 3,452)	**0,039**
ATCD Syncope	0,966 (0,662 - 1,410)	0,858		
FA	1,555 (1,273 - 1,899)	**< 0,001**	1,479 (1,170 - 1,869)	**0,001**
Insuffisance respiratoire	1,262 (1,004 - 1,585)	**0,046**	1,228 (0,947 - 1,592)	0,121
Aorte Porcelaine	0,923 (0,616 -1,382)	0,696		
Coronaropathie	1,067 (0,869 - 1,309)	0,535		
ATCD Angioplastie	1,077 (0,862 - 1,245)	0,513		
ATCD IDM	1,215 (0,951 - 1,554)	0,12		
ATCD Chirurgie Cardiaque	0,892 (0,670 - 1,187)	0,433		
ATCD PAC	0,812 (0,600 - 1,100)	0,179		
Bioprothèse aortique	0,963 (0,477 - 1,944)	0,915		
Valvuloplastie	1,811 (1,465 - 2,237)	**< 0,001**	1,206 (0,934 - 1,559)	0,151
ATCD PM	1,535 (1,166 - 2,020)	**0,002**	1,079 (0,776 - 1,501)	0,651
ATCD AVC	0,985 (0,661 - 1,466)	0,939		
Néoplasie	1,141 (0,897 - 1,451)	0,282		
Echographie de base				
FE < 40	1,890 (1,490 - 2,397)	**<0,001**	1,316 (0,978 - 1,772)	0,07
Gradient moyen	0,978 (9,72 - 0,985)	**<0,001**	0,982 (0,974 - 0,990)	**< 0,001**
IA base ≥ 2	1,197 (0,965 - 1,485)	0,102		
IM bas ≥ 3	1,988 (1,238 - 3,194)	**0,004**	1,859 (1,119 - 3,087)	**0,017**
PAPS ≥ 60	1,266 (0,936 - 1,712	0,127		
Procédure				
Voie non fémorale	1,102 (0,848 - 1,431)	0,468		
Deux valves	2,194 (0,308 - 15,647)	0,433		
Rupture d'anneau	2,789 (0,894 - 8,705)	**0,077**	3,135 (0,924 - 10,634)	0,067
Conversion pour sternotomie	0,744 (0,185 - 2,989)	0,677		
AKI ≥ 2	1,938 (0,999 - 3,756)	**0,05**	1,022 (0,444 - 2,353)	0,959
Nouveau Pacemaker	1,221 (0,870 - 1,714)	0,249		
AVC Majeur	1,378 (0,651 - 2,913)	0,402		
AVC Mineur	0,896 (0,334 - 2,400)	0,826		
Complications vasculaires majeures	1,408 (1,070 - 1,855)	**0,015**	1,459 (1,057 - 2,015)	**0,022**
Complications vasculaires mineures	1,021 (0,694 - 1,501)	0,916		
Hémorragie vitale	1,614 (1,160 - 2,248)	**0,005**	1,253 (0,838 - 1,873)	0,271
Chirurgie vasculaire	1,911 (1,098 - 3,325)	**0,022**	1,312 (0,651 - 2,644)	0,447
Stent vasculaire	0,849 (0,535 - 1,348)	0,488		
Echec procédure	2,023 (1,512 - 2,707)	**< 0,001**	1,892 (1,312 - 2,727)	**0,001**
Echographie de sortie				
IA ≥ 2	1,573 (1,255 - 1,972)	**< 0,001**	1,428 (1,096 - 1,861)	**0,008**
Gradient ≥ 20 mmHg	1,806 (0,849 - 3,840)	0,125		

NYHA : New York Heart Association ; HTA : Hypertension artérielle ; IMC : Indice de masse corporelle ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; ATCD : antécédent ; FA : fibrillation atriale ; IDM : infarctus du myocarde ; PAC : Pontage aorto coronaire ; PM : pacemaker ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; FE : Fraction d'éjection ; IA : Insuffisance aortique ; IM : Insuffisance mitrale ; AKI : Acute kidney injury

Introduction : Depuis la première implantation d'une valve aortique percutanée (TAVI) à Rouen en 2002, le TAVI a connu un développement mondial. Alors que les indications s'étendent, notre cohorte présente le plus long suivi disponible. Notre but était d'analyser la survie à court et long-terme, les complications et la durabilité des prothèses.
Méthodes : Depuis 2002, tous les patients bénéficiant d'un TAVI était inclus dans notre base de données. Nous avons réalisé un suivi à 30 jours puis annuellement. Les résultats étaient décrits selon les critères VARC-2, la dégénérescence valvulaire était analysée avec prise en compte du risque compétitif de décès.
Résultats : 1147 patients était inclus et seulement 10 (0,8%) perdus de vue. Les voies trans-septale, transfémorale et non transfémorales représentaient respectivement 2,9% (34 pts), 77,5% (885 pts) et 15,4% (177 pts). L'âge moyen était 83,8% ±6,5. De la première à la dernière génération de prothèse, l'EuroSCORE logistique a baissé de 30,1 à 15,5%, les complications vasculaires majeures de 14 à 5,6%, la mortalité à 30 jours de 17,4 à 3,3%. La durée d'hospitalisation a baissé de 9,6 ±5,9 à 4,7 ±7,9 jours. L'incidence de l'insuffisance aortique (IA) ≥ 2 diminuait de 21,5 à 8,2%. La durée médiane de survie était de 3,5 ans, la survie à 7 ans était de 16,6%. La durée de suivi le plus long était de 11 ans. Les facteurs de risque de mortalité à long-terme étaient la NYHA≥3, l'hémodialyse, la fibrillation atriale, le gradient moyen bas et l'insuffisance mitrale sévère initiale, l'IA ≥ 2 à la sortie, les complications vasculaires majeures et l'échec de procédure. La probabilité de dégénérescence valvulaire était de 3,7% (CI95 1,8 – 6,8%) à 10 ans. Trois patients seulement ont présenté une dégénérescence sévère conduisant à deux réinterventions.
Conclusion : Le TAVI est une méthode sûre et durable pour les patients inopérables ou à haut-risque. Il n'y a pas de signe d'alerte sur le risque de dégénérescence valvulaire à long-terme dans notre expérience.

Mots clés : Rétrécissement aortique – TAVI – Durabilité

Background: Since the first in man trancatheter aortic valve implantation (TAVI) in Rouen in 2002, TAVI has been spreading worldwide. While indications of TAVI are expanding, our cohort represents the longest follow-up available. We aimed to analyze short- and long-term survival, complications and valve durability after TAVI.
Methods: Since 2002, all TAVI patients were included in our institutional database. We performed 30-day and yearly clinical and echocardiographic follow-up. Outcome were assessed according to VARC-2 criteria, valve deterioration was analyzed taking into account the competitive risk of death. Risk factors for death were assessed by multivariate analysis.
Results: We included 1147 patients and only ten (0.8%) were lost for follow-up. The transseptal, transfemoral and non-percutaneous approaches represented respectively 2.9% (34 patients), 77.5% (885 patients) and 15.4% (177 patients). The mean age was 83.8 ±6.5. From the first to last generation of prosthesis, mean Logistic EuroSCORE decreased from 30.1% to 15.5%, major vascular complications decreased from 14% to 5.6%, 30-day mortality from 17.4% to 3.3%. Hospital stay was shorter from 9.6 ±5.9 to 4.7 ±7.9 days. Incidence of aortic regurgitation (AR) ≥ grade 2 decreased from 21.5% to 8.2%. The median time to death was 3.5 years, survival at 7-year was 16.6%. Longest follow-up was 11 years. Independent risk factors for long-term death were NYHA≥3, hemodialysis, atrial fibrillation, low mean aortic gradient and severe mitral regurgitation at baseline, grade ≥ 2 AR at discharge, major vascular complication and procedure failure. Cumulative risk of valve deterioration was 3.7% (CI95 1.8 – 6.8%) at 10 years. Three patients only presented with severe deterioration leading to successful reintervention in two.
Conclusion: TAVI is a safe and durable alternative for inoperable or high-risk patients. There is no warning regarding long-term outcome or valve deterioration according to our experience.

Keywords: Aortic stenosis – TAVI – Durability