



HAL
open science

Facteurs prédictifs de mortalité à 3 ans de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique pour rétrécissement aortique serré dégénératif

Antoine Beurton

► **To cite this version:**

Antoine Beurton. Facteurs prédictifs de mortalité à 3 ans de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique pour rétrécissement aortique serré dégénératif. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02447359

HAL Id: dumas-02447359

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02447359>

Submitted on 21 Jan 2020

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.

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2019

Thèse n° 3110

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2019 par

BEURTON Antoine

Né le 05 septembre 1990 à Saint Martin (62)

**Facteurs prédictifs de mortalité à 3 ans de la chirurgie de
remplacement valvulaire aortique pour rétrécissement aortique
serré dégénératif**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur Louis LABROUSSE

Membres du jury :

M. le Professeur François SZTARK	Président
M. le Professeur Louis LABROUSSE	Rapporteur
M. le Professeur Alexandre OUATTARA	Directeur de thèse
M. le Professeur Stéphane LAFITTE	Juge
M. le Docteur Lionel LEROUX	Juge
M. le Docteur Alain REMY	Juge

REMERCIEMENTS

À notre Maître et directeur de thèse, Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA,
Cher Professeur, vous m'avez fait confiance pour mener à bien ce travail dès mes premiers semestres. Je vous remercie pour votre implication dans ce travail. Vous avez suivi la mise en place de ce projet pas à pas et su me conseiller à chaque nouvelle étape. Votre dévotion pour l'amélioration de l'enseignement de vos étudiants et de la qualité de vos services sont admirables. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de ma reconnaissance.

À notre Président du jury, Monsieur le Professeur François SZTARK,

Vous me faites l'honneur d'assurer la présidence de cette soutenance. Je vous remercie pour l'intérêt porté à ce travail ainsi que pour votre disponibilité et votre implication dans notre formation. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À notre Rapporteur, Monsieur le Professeur Louis LABROUSSE,

Vous m'honorez en ayant accepté de vous porter le garant de ce travail. Votre grande connaissance du sujet et votre expérience sont de précieux atouts pour la communauté scientifique. Soyez assuré de mon admiration et de mon profond respect.

À notre Juge, Monsieur le Professeur Stéphane LAFITTE,

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et d'évaluer ce travail qui se voit enrichi de votre savoir et de votre expérience. Je souhaite vous témoigner mes sincères remerciements et ma reconnaissance.

À notre Juge, Monsieur le Docteur Lionel LEROUX,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Votre expertise dans le domaine donne une grande importance à votre opinion. Soyez assuré de ma profonde estime.

À notre Juge, Monsieur le Docteur Alain REMY,

Tu me fais l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail. J'ai eu la chance de travailler à tes côtés : ta bonne humeur, ta capacité de rassemblement, tes compétences et connaissances font de toi un inestimable chef. Reçois l'expression de mes sincères remerciements.

Aux équipes de mes différents stages qui m'ont formé,

À l'équipe du bloc de Périgueux : Merci pour tout chers Evelyne, Ioana, Francis, Jacques et Romain.

À la réanimation de Mont de Marsan : Merci à toute l'équipe qui m'a vue m'améliorer entre le début et la fin de ma formation. Arnault j'ai hâte de déguster cette fameuse bouteille sur ton bateau.

Au CFXM : Merci à Isabelle, Vincent, Nathalie et Lydia pour m'avoir patiemment formé.

À Robert Valles qui m'a révélé que « ce n'est pas uniquement l'intérêt intellectuel qui doit compter mais le service rendu à la personne ».

À la réanimation chirurgicale cardiaque adulte de Haut Lévêque : Un grand merci à toute l'équipe pour m'avoir transmis votre passion pour la chirurgie cardiaque. J'ai trouvé en vous des mentors et des experts. Merci au Pr Ouattara, Dr Remy, Alain, Astrid, Bruno, Christine, Jacques, Mimidou, Youssef, l'équipe paramédicale ainsi qu'à l'équipe chirurgicale.

À l'équipe de Bagatelle : Merci à tout le monde : Dr Sergent, Abdellah, Benjamin, Cécile, Chloé, Claude-Charles, Christophe, Denis, Emmanuelle, Laurent, Lucille (sans toi j'aurai encore mes 2 plèvres intactes), Oktavian, Olivier, Sophie, Sylvain, Vincent et tout l'équipe paramédicale. Vous m'avez réconcilié avec l'anesthésie en me montrant un service de qualité, une excellente ambiance au travail et une volonté d'amélioration permanente de vos pratiques.

À l'équipe de réanimation de Papeete : Chacun d'entre vous est une perle. Chacun de vous apporte compétences et connaissances. Vous n'avez pas à rougir de votre éloignement géographique car votre service est irréprochable. Vous m'avez tous énormément appris et j'espère vous revoir bientôt. Merci à vous Dr Baudin, Dr Mons, Éric, Juliette, Karim, Marc, Ouarda, Olivier, Vincent et l'ensemble de l'équipe.

Aux militaires de chez Robert Picqué : Un service qui m'a appris la rigueur, l'exigence et la bienveillance. Merci au Pr. Fontaine, Alain, Ariane, David, les deux Nicolas, l'incroyable Philippe Labadie, Yves et toute l'équipe.

À la réanimation médicale : Merci à Charlotte, Charline, Elsa et Nam pour m'avoir beaucoup appris.

Au déchocage : Merci aux Dr Stecken, Barbara, Marie, Marion et Pierre-André. Vous êtes incroyablement compétents, abordables et gentils. Votre travail mérite respect et plus de soutien.

À ma famille,

Chère maman et cher papa, sans vous deux je ne serai rien. Vous m'avez toujours donné la volonté de débiter et de poursuivre mes études. Vous m'avez toujours soutenu moralement au cours de ce long parcours. Contrairement à vous j'ai choisi un métier grâce auquel je ne travaillerai ni les weekends, ni les jours fériés, ni les vacances et ni les soirées. J'ai sûrement dû me tromper quelque part. Merci pour vos nombreux sacrifices.

À ma très chère Alexandra : Comme je te l'ai déjà dit, tu es mon roc et mon modèle. Tu m'as toujours soutenu dans mes études et c'est certainement grâce à toi que j'ai choisi cette spécialité. Je sais que nous serons toujours là l'un pour l'autre. J'ai complètement confiance en ton avenir.

À mes très chers Anne-Laure, Guillaume et mes neveux Eléanore et Gabin : Je vous remercie pour le soutien apporté lors de mes études. Au-delà de nos différences, nous avons su tirer parti de nos points communs pour nous rapprocher. Je sais que vous êtes d'excellents modèles pour vos enfants et j'espère pouvoir un jour le devenir.

À mon cher beau-frère Valentin : Merci de prendre soin de ma sœur. Je sais que tu es là pour elle au quotidien. Je te souhaite de réussir dans ta carrière comme dans ta vie.

À ma chère tante Evelyne, qui m'a toujours soutenu dans ce long parcours. Je sais que tu traverses une phase difficile mais je sais que tu seras là quand j'en aurai besoin.

À ma nourrice Dominique : Tu m'as en partie élevé et fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Pour cela tu as mon éternelle reconnaissance.

À mes amis et soutiens,

À ma meilleure amie Constance : Nul besoin de mots écrits pour savoir combien je tiens à toi. Depuis plus de 10 ans tu me soutiens dans les bons comme dans les mauvais moments. Même si tu construis ta vie loin de la Métropole, je reste sincèrement heureux pour toi. Je sais que tu me garderas toujours une place et que je serai toujours présent pour toi.

À mon amie Laura : Depuis Périgueux on ne s'est jamais perdus de vue. Nous avons vécu plusieurs stages ensemble, nous nous sommes soutenus et avons, finalement, survécu. Je te souhaite d'être heureuse dans nouvelle vie en Touraine. Je suis certain que tu feras un médecin et une mère formidable.

À mon amie tête en l'air Charlotte-Mary : Nous nous suivons depuis Périgueux et jusqu'en Polynésie. Tu as réussi à me supporter pendant 6 mois sans te fâcher. Tu es toujours de bonne humeur, motivé, admirable en stage, tête de linotte mais j'adore ça.

À mon très secret ami Younes : Je ne sais pas si j'aurai enfin rencontré ton amie quand je passerai la thèse mais à chacun son jardin secret. Nous avons les mêmes goûts culinaires et grâce à cela, le prix des additions s'envolent au restaurant. J'espère qu'on continuera à faire les étoilés de Bordeaux et du monde (RDV au Noma à Copenhague !).

À mon ami Pages : Tu es l'unique et d'ailleurs on ne t'appelle même plus Nicolas. Tu as le courage et la volonté de sortir du système. Tu as bien compris l'évolution de notre métier et tu as déjà préparé ton avenir. Ton parcours formidable devrait être loué plutôt que critiqué. Tu es autodidacte et j'ai pleinement confiance en ton avenir.

À la comtesse Émeline : Un vrai rayon de soleil, toujours de bonne humeur, tu as égayé mon internat.

À Lise-Marie, Margaux et Thibault : C'est un vrai plaisir de vous avoir rencontré grâce à Charlotte-Mary (insistons sur ce prénom composé). J'adore passer du temps avec vous et j'espère que l'en passera bientôt tous ensemble autour d'une piscine ou d'un barbecue.

À l'équipe de Réanimation de Bordeaux Nord : Amélie (et son grain de folie), Bertrand, Christophe, Clara et Ben, Gaga, Greg, Lily, Manu, Nathalie et Sébastien, Tahar, Tisotte et Wilfried : Merci de m'avoir fait confiance et tant appris dans votre équipe. J'espère continuer à vous voir et profiter des plats de Maroilles.

À Kevin : Tu as le secret pour rester impassible devant toute situation. Je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie à Perpignan.

À Stefano, Thibault : J'ai hâte que l'on travaille ensemble au cardio. Je sais qu'on va former une équipe d'enfer !

A tous mes autres formidables co-internes : Alex, Bardonchon, Binachon, Benoit, Lemeux, Greg, Emilie, C'est un grand plaisir de vous avoir rencontrés.

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION	10
A.	PHYSIOPATHOLOGIE	12
B.	DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION ÉCHOGRAPHIQUE	13
C.	SCORE DE PRÉDICTION DE MORTALITÉ	13
D.	RECOMMANDATIONS ACTUELLES	15
III.	OBJECTIFS	16
IV.	TRAVAIL ORIGINAL	17
V.	PRINCIPAUX RÉSULTATS	46
VI.	DISCUSSION	48
A.	RÉSULTATS PRINCIPAUX	48
C.	FORCES DE NOTRE ÉTUDE	50
D.	LIMITES	51
E.	PERSPECTIVES	52
VII.	CONCLUSION	54
VIII.	BIBLIOGRAPHIE	55
	SERMENT D'HIPPOCRATE	55

ABRÉVIATIONS

ARA2 : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine II

EuroSCORE : European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

OR : Odds ratio, rapport de côtes

PESSAC : Perioperative Events aSSessment in Adult Cardiac surgery

RAC : Rétrécissement Aortique Calcifié

ROC : Receiver Operating Characteristic

STS score : Society of Thoracic Surgeons score

TAVI : Trans Aortic Valve Implantation

I. INTRODUCTION

Le rétrécissement aortique calcifié (RAC) est la valvulopathie acquise de l'adulte la plus fréquente dans le monde¹⁻³. Les recommandations de la société de chirurgie thoracique et cardiovasculaire ainsi que celle cardiologie, européennes et américaines, rappellent clairement la place du traitement chirurgical au cours de cette pathologie^{4,5}. Le risque de mortalité postopératoire à court terme après chirurgie cardiaque est classiquement évalué à l'aide de scores de prédiction. Les deux scores plus utilisés au travers le monde pour prédire la mortalité à 30 jours après une chirurgie cardiaque sont l'*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation I (EuroSCORE II)* et le *STS (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (STS) score* ⁶⁻⁸. Les performances de prédiction de la mortalité à court terme de ces deux scores ont été évaluées spécifiquement chez le patient bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique (RVA) isolé ou associé à un pontage aorto-coronarien⁹⁻¹². Les résultats de ces études apparaissent quelque peu divergents selon les auteurs qui s'accordent toutefois sur la supériorité du *STS* score pour prédire le pronostic à court terme de ces patients aux caractéristiques périopératoire spécifiques^{9,12}. Ces résultats expliquent probablement la volonté de certains centres de développer leurs propres scores de prédiction de la mortalité à court terme du patient bénéficiant d'un RVA^{10,13,14}. Si la mortalité à 30 jours reste un critère de jugement pertinent en chirurgie cardiaque, la mortalité à long terme l'est tout autant chez le patient bénéficiant d'un RVA, volontiers plus âgé. Différentes études se sont intéressées à la capacité de prédiction de la mortalité à moyen et à long terme de l'*EuroSCORE II* et du *STS* score^{9,10,15}. Leurs performances semblent se dégrader au fur et à mesure du suivi après la chirurgie^{9,10,15}.

Initialement proposée aux patients au plus haut risque chirurgical^{16,17}, l'implantation de valve aortique par voie percutanée (ou le *Trans Aortic Valve Implantation (TAVI) des anglo-saxons*) s'est révélée, au travers de larges essais prospectifs et randomisés, non-inférieure en

terme de mortalité par rapport au RVA chirurgical chez des patients à risque chirurgical intermédiaire et faible^{16,18}.

Le panel thérapeutique de cette valvulopathie s'étant élargi, il nous apparaît pertinent que les centres médico-chirurgicaux susceptibles de prendre en charge ces patients puissent disposer de données sur le pronostic à moyen terme de leur patient. Ce travail se propose d'identifier les facteurs de risque de mortalité à 3 ans après un RVA pour un RAC serré et d'évaluer au sein de cette population les performances de l'*EuroSCORE* II à prédire la mortalité à 3 ans.

II. PHYSIOPATHOLOGIE, CONSÉQUENCES ET DIAGNOSTIC DE LA STÉNOSE AORTIQUE

A. PHYSIOPATHOLOGIE

La surface valvulaire aortique normale est de 3-4 cm². L'apparition de calcifications aortiques est classique après 65 ans et leurs proliférations provoquent une limitation du jeu d'ouverture des feuillets de la valve et une réduction de son orifice éjectionnel². La sténose aortique est la conséquence d'un remodelage fibro-calcique progressif sur une valve tricuspide ou, de manière congénitale, bicuspide (incidence de 0,5-1% chez l'enfant). La première phase de l'atteinte valvulaire se traduit par une sclérose de la valve sans retentissement hémodynamique. L'évolution peut se faire vers le rétrécissement à un rythme d'environ 1,7 à 1,9% par an¹⁹. Les mécanismes en jeu sont multiples : fibrose, calcification, métaplasie ostéogénique, infiltrat inflammatoire, stress oxydatif, dérégulation lipidique et remodelage tissulaire avec néovascularisation. L'obstacle croissant à l'éjection du ventricule gauche active une cascade biologique conduisant à l'hypertrophie des fibres myocardiques dans le but de maintenir une pression transmurale normale et des performances éjectionnelles optimales malgré l'obstacle. L'hypertrophie est très hétérogène dans le ventricule et dépend de la sévérité du rétrécissement, de sa vitesse d'installation mais également de l'âge, du sexe ainsi que d'autres facteurs tels que le diabète ou l'insuffisance rénale chronique²⁰. Cette hypertrophie permet le maintien de la fonction systolique ventriculaire et décline lors de l'avancement de la sténose. Elle entraîne une réduction de la réserve coronarienne, favorise l'ischémie myocardique, et elle est source de morbi-mortalité malgré le remplacement valvulaire^{21,22}. La sténose provoque également une dysfonction diastolique responsable d'une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire, d'une hypertension artérielle pulmonaire et de dyspnée. L'apparition de symptômes marque un tournant évolutif de la maladie.

B. DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION ÉCHOGRAPHIQUE

La première étape de la maladie, encore asymptomatique, est l'apparition d'une sclérose valvulaire qui est identifiée en échographie par des calcifications aortiques sans modification de surface ou de flux. Différents stades de sévérité sont décrits par l'échographie-doppler (Tableau 1).

Tableau 1 : Paramètres échographiques et grade de sévérité d'une sténose aortique

Technique	Paramètres	Sclérose aortique	RA léger	RA modéré	RA serré	RA très serré	RA à faible gradient
Echographie-doppler	Vmax	≤ 2 m/s	2-3 m/s	3-4 m/s	≥ 4 m/s	≥ 5 m/s	< 4 m/s
	ΔP moyen	< 10 mmHg	10-19 mmHg	20-39 mmHg	≥ 40 mmHg	≥ 50 mmHg	< 40 mmHg
	Surface valvulaire	> 2 cm ²	1,6-2 cm ²	1,1-1,5 cm ²	$\leq 1,0$ cm ²	$\leq 0,6$ cm ²	≤ 1 cm ²
	Surface indexée*	$> 1,2$ cm ² /m ²	1,0-1,2 cm ² /m ²	0,7-0,9 cm ² /m ²	$\leq 0,6$ cm ² /m ²	$\leq 0,45$ cm ² /m ²	$\leq 0,6$ cm ² /m ²
Echographie de stress à la dobutamine	ΔP moyen	NA	NA	NA	NA	NA	≥ 40 mmHg
	Surface	NA	NA	NA	NA	NA	≤ 1 cm ²

ΔP : gradient de pression transaortique, *Surface indexée sur la surface corporelle, , NA : Non approprié, RA : Rétrécissement Aortique, Vmax : Vitesse systolique maximale

C. SCORE DE PRÉDICTION DE MORTALITÉ

Pour évaluer le risque de mortalité d'un patient, des outils de prédiction sous forme de score de risque, ont été développés. Ces scores ont pour intérêt de pouvoir prédire, avec une certaine capacité de discrimination, le risque de décès d'un patient en fonction de la chirurgie et de ses antécédents.

Les scores les plus utilisés sont l'*EuroSCORE* I logistique, l'*EuroSCORE* II et le *STS* score. L'*EuroSCORE* I a été publié en 1999 d'après une cohorte prospective de patients européens de 1995 sous sa forme logistique et sous sa forme additive²³.

L'*EuroSCORE* II a été publié en 2011 à partir d'une cohorte européenne de 2010 et inclus 18 variables. Il intègre de nouvelles variables cliniques comme la dyspnée selon l'échelle *NYHA*, le diabète sous insulinothérapie, une stratification de la FEVG (Fraction d'éjection du ventricule gauche), le niveau d'HTAP (Hypertension artérielle pulmonaire), le niveau d'autonomie du patient par rapport à sa version précédente²⁴. Le *STS* score est publié en 2007 sur une base de patients de 2002 à 2006. Il est régulièrement mis à jour et recalibré (dernière version publiée en 2018) mais nécessite de paramétrer 40 variables²⁵.

Tous ces scores ont été développés dans des cohortes de chirurgies cardiaques mixtes (pontages, chirurgies valvulaires et chirurgies combinées). Plus de 20 autres scores existent dont la plupart sont désuets²⁶.

Aucun de ces scores n'est parfaitement discriminant et cette capacité de discrimination est influencée par le type de chirurgie concernée, la population ciblée et la durée de suivi. L'*EuroSCORE* I, sous sa forme additive, est connu pour sous-estimer la mortalité des patients à très haut risque. À contrario, sous sa forme logistique, il est connu pour surestimer la mortalité, jusqu'à 5 ans après la chirurgie, surtout en cas de FEVG dégradée^{27,28}. Dans les populations d'octogénaires, l'*EuroSCORE* I additif et logistique tendent à perdre leurs capacités de discrimination²⁹. Le *STS* score et l'*EuroSCORE* II sont plus prédictif que les *EuroSCORE* I additif et logistique, surtout pour les rétrécissements aortiques serrés à haut risque^{12,30}.

Malgré les grandes cohortes nécessaires à leurs créations et les nombreuses études évaluant la qualité de discrimination de ces scores, ils n'ont pas été conçus pour l'évaluation à moyen et long terme et leurs performances se dégradent au fur et à mesure de la durée de suivi^{15,31-33}.

Finalement, l'intérêt de l'utilisation de ces scores pour l'évaluation à moyen et long terme des RAC opérés est faible.

D. RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Selon les recommandations européennes de 2017, le remplacement chirurgical conventionnel est recommandé chez les patients à faible risque (défini par un *STS* score ou *EuroSCORE* II < 4% ou un *EuroSCORE* I logistique < 10%) et en l'absence d'autres facteurs de risques non inclus dans ces scores comme une aorte porcelaine ou une irradiation thoracique (Grade Ib)⁴. Pour les patients avec un risque plus important, la décision entre *TAVI* ou remplacement chirurgical doit être établie par l'équipe médicochirurgicale (Grade Ib)⁴. Un haut risque est défini par un *EuroSCORE* II >10% ou un *STS* score >10% ou un *EuroSCORE* I logistique > 20% et un patient sera considéré comme inopérable en cas d'*EuroSCORE* I logistique ≥ 20% ou de *STS* score ≥ 10%⁴.

Pour les recommandations américaines publiées en 2014³⁴, réactualisées en 2017⁵, le remplacement chirurgical est indiqué chez les patients symptomatiques à risque intermédiaire (*STS* score entre 4 et 8%) ou faible (*STS* score < 4%) (Grade Ib)⁵. Le *TAVI* est une alternative raisonnable pour les patients à risque intermédiaire (Grade Ia)⁵. Pour les patients à haut risque (*STS* score > 8%) la chirurgie ou le *TAVI* sont recommandés (Grade Ia)⁵. Le *TAVI* est recommandé chez les patients contre-indiqués à la chirurgie (risque prédit de mortalité toute cause confondue à 30 jours > 50%, ou avec plus de 3 défaillances d'organes, ou avec des facteurs de risques majeurs de chirurgie comme une aorte porcelaine, une irradiation thoracique ou un pontage aorto-coronarien adhérent à la paroi thoracique) et dont la survie, après *TAVI*, dépasse 12 mois.

À travers ces recommandations apparaît bien la nécessité de stratification des patients en fonction du risque pour leur proposer le traitement le plus adapté et le moins pourvoyeur de morbi-mortalité.

III. OBJECTIFS

L'objectif principal de ce travail rétrospectif est d'identifier les facteurs de risque de mortalité à 3 ans après un RVA pour un RAC serré et d'évaluer au sein de cette population les performances de l'*EuroSCORE* II à prédire la mortalité à moyen terme.

IV. TRAVAIL ORIGINAL

La rédaction de ce travail est en cours de finalisation en vue d'une soumission dans l'*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* (IF 3,847)

**Risk factors of 3-year mortality after aortic valve replacement
for severe calcified aortic stenosis**

*A retrospective analysis of Perioperative Events aSSessment in Adult Cardiac surgery
(PESSAC) Registry*

A. Beurton^{1,2}, T. Ferté³, S. Mion^{1,2}, B. Duval^{1,2}, T. Besnard^{1,2},
O. Jecker⁴, A. Remy¹, L. Labrousse⁵, A. Ouattara^{1,2}

¹CHU Bordeaux, Department of Anaesthesia and Critical Care, Magellan Medico-Surgical Centre, F-33000 Bordeaux, France

²Univ. Bordeaux, INSERM, UMR 1034, Biology of Cardiovascular Diseases, F-33600 Pessac, France

³CHU Bordeaux, Department of Public Health, Service of medical information, informatics and medical archives, F-33000 Bordeaux, France

⁴CHU Bordeaux, Department of Technical Engineering, F-33000 Bordeaux, France, F-78600 Maisons-Laffitte, France

⁵CHU Bordeaux, Department of Cardiovascular Surgery, Haut-Lévêque Hospital, F-33000 Bordeaux, France

Corresponding author: Alexandre Ouattara, MD PhD, Department of Anaesthesia and Critical care, Surgical Medical Center Magellan, Haut-Lévêque Hospital, Magellan Avenue, 33600 Pessac, France. Tel: (33) 5 57 65 68 66 / Fax: (33) 5 57 65 68 11. E-mail address: alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr

Words count: 5653 including references and tables

Short running title: Risk factors of 3-years mortality after aortic valve replacement for severe calcified aortic stenosis.

**Risk factors of 3-year mortality after aortic valve replacement
for severe calcified aortic stenosis**

*A retrospective analysis of Perioperative Events aSSessment in Adult Cardiac surgery
(PESSAC) Registry*

Abstract (words count: 245)

Background : Surgical aortic valve replacement (SAVR) for degenerative aortic stenosis (AS) is the most practiced valvular surgery in the world. This study proposed to identify risk factors of 3-years-mortality for patients undergoing isolated aortic valve replacement for calcified aortic stenosis.

Methods : This monocentric retrospective observational investigation of a prospectively gathered database in the university hospital of CHU de Bordeaux, France. Patients undergoing isolated AVR for severe calcified AS between September 2010 and May 2015 were included. The primary endpoint was 3-years mortality after surgery. We applied logistic regression analysis to identify independent risk factors.

Results: A total of 1101 patients were included with a complete follow-up and 168 (15.3%) of whom died. Multivariable analysis identified six independent risk factors: male sex (OR 1.78, 95%CI: 1.21-2.62, $p < 0.01$), peripheral artery disease (OR 1.77, 95%CI: 1.08-2.92, $p = 0.03$), age (OR 1.06 per year, 95%CI: 1.04-1.09, $p < 0.01$), pulmonary artery systolic pressure (OR 1.02 per mmHg, 95%CI: 1.01-1.03, $p < 0.01$), platelet count (OR 1.00, 95%CI: 1.00-1.01, $p = 0.035$), and indexed valve area (OR 0.97, 95%CI: 0.95-0.99, $p < 0.01$). The discrimination of this logistic regression model (area under the ROC curve) for predicting 3-years mortality was 0.67 (CI95%: 0.60-0.75). The discrimination of EuroSCORE II for this outcome was 0.60 (CI95% 0.56-0.65) and was similar to our model ($p = 0.11$).

Conclusion: We found six independent risk factors for 3-year mortality after isolated AVR for AS. However, the performances of our model as those of EuroSCORE II appear to be modest for prediction mid-term mortality.

INTRODUCTION

Perioperative risk of cardiac surgery is most often assessed by using clinical and biological multivariable models, such as EuroSCORE II as well as Society of Thoracic Surgeons (STS) score (1,2). Although these risk models were initially developed for predicting early outcomes after coronary artery bypass surgery or general cardiac surgery, they were not built to predict mid or long term outcomes (1,3). Risk models perform best when developed from a population undergoing specific procedure so more recent models have been developed for isolated heart valve surgery (4,5). Some authors reported some predictive performance relatively modest to predict mortality in specific aortic valve replacement (AVR) population (6–8). A clear overestimation has been reported, partly explained by the advanced age of this population (9). The SAVR (surgical AVR) might be considered the gold standard approach to treat efficiently low and intermediate-risk patients with severe, symptomatic aortic stenosis selected. The non-inferiority of transcatheter AVR to the surgical approach has been recently reported (10). Such findings will certainly modify the management of our patients and make appropriate using of specific score for predicting outcomes of patients undergoing isolated SAVR for AS including 30 days but also mid-term mortality (11–15). The relevance of such specific scores represents a major challenge in deciding the best treatment for heart teams (11,15). This retrospective study proposed to identify independent predictors of 3-year mortality in patients undergoing isolated SAVR for calcified aortic stenosis (CAS) and evaluate the performances of EuroSCORE II for predicting this outcome.

METHODS

1. The database

This study is a monocentric retrospective observational investigation of a prospectively gathered database entitled Perioperative Events aSSessment in Adult Cardiac surgery (*PESSAC*) in an approximately 2,700- bed French University teaching hospital (16). *PESSAC* data collection and audit methods have been previously published in detail (16,17). Briefly, all demographic patient characteristics, biological data, perioperative outcomes and status (alive or dead) were extracted from a data warehouse modelled on the data of the MEDASYS *DxCare*[®] medical file management application. The extraction and the remodelling are done with the ETL Infusion Integration Center (OTIC) and stored in an Oracle database. The restitution of this extraction is realised with SAP Business Objects. All these data have been prospectively completed and standardised by administrative agents, bedside nurses and attending physicians during the perioperative management of all patients. The *PESSAC* data set comprises 100 variables.

This study was approved by the research ethics board of the Bordeaux University Hospital (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III) on September 28, 2016 (Ethics Committee reference number DC 2016/137 by Chairperson Dr RI Galperine). In accordance with French law,²⁰ this trial also received the agreement from the “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés” on September 9, 2016 (Registration number 1985599). We started to retrospectively collect data on December 2016 after obtaining written consent from patients.

2. Patient population

From September 1st, 2010 to May 31th, 2015 we extracted data from consecutive patients undergoing on-pump cardiac surgery through sternotomy. Only patients undergoing isolated SAVR for severe CAS were included. A severe CAS was defined by aortic valve (AV) area ≤ 1.0 cm² and /or indexed AV area ≤ 0.6 cm²/m² and/or transaortic gradient ≥ 40 mmHg and/or aortic peak velocity ≥ 4 m/s (18–21). Exclusions criteria were a non-calcified valve, bicuspid valve, significant aortic regurgitation (> grade 2), active endocarditis, ascending aortic surgery or all combined cardiac surgery.

3. *Study outcomes*

The first aim of this study was to describe predictors of 3-years-mortality after AVR for aortic stenosis. We also described post-operative complications such as prolonged ventilation (> 24h), prolonged catecholamine infusion (> 24h), new stroke, septic shock, re-exploration for bleeding, myocardial infarction, intestinal ischemia, atrioventricular block (> 24h), cardiac arrest, length of stay in intensive care unit and Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 2. For each patient, the EuroSCORE II was calculated preoperatively (<http://www.euroscore.org>).

4. *Statistical methods*

Candidate covariates were selected based on prior literature and expert opinion. A total of forty preoperative variables (clinical, biological and echocardiographic data) were considered for analysis (Table 1 and 2). Results are expressed as P-values and odds ratios (ORs). Continuous variables are reported as median with [1st to 3rd quartiles] and were compared using parametric test (Student's t-test) and non-parametric test (Mann-Whitney's test). Percentages are used to describe qualitative variables and compared using Fisher's exact test. Missing data were treated by multiple imputation methods using the predictive mean matching, logistic regression, polytomous regression and proportional odds model depend the covariates. Analyses were conducted by using five imputed datasets which were combined (22). The entire cohort was randomly partitioned into a training set containing 70% of the patients and a testing set containing 30% of the patients. The model is fit on the training set, and the fitted model is used to predict the responses for the observations in the validation set. All variables were tested individually by univariable analysis and were considered statistically significant when the P-value was < 0.05. All variables with a P-value < 0.2 were included in step-by-step descending logistic regression analysis (Likelihood-ratio). Some variables such as LVFE, acute heart failure, angina, syncope, chronic obstructive pulmonary disease, cerebrovascular disease and C-reactive protein level were forced into regression model. The multivariable regression assumptions were respected (dependent variable was binary, observations were independent). Collinear variables were excluded from the multivariable regression (EuroSCORE II, body surface area, aortic jet velocity). Proportionality assumption was assessed with fractional polynomials. Calibration was tested with Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, which compares observed to predicted values by deciles of predicted probability (23).

Discrimination was evaluated by constructing the receiver operating characteristic curve and calculating the C-statistic (the area under ROC curve (AUC) with 95% confidence intervals

(CI) (23). We estimated the distribution of the difference in AUC by performing bootstrap replicates ($R = 2000$). Statistical analysis was performed with R statistics software (version 3.6, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTS

1. Baseline characteristics

After a follow-up period of three years, a total of 1101 patients could be analysed. A total of 168 patients died during the three years follow-up period (Figure 1). Baseline characteristics are summarized in Table 1 and 2. The median EuroSCORE II was 2.0 [1.3-3.5]. Forty-three patients (3.9%) were at high-risk with EuroSCORE II > 10%, 144 patients (13.1%) were at intermediate-risk (EuroSCORE II between 5 to 10%), 568 (51.6%) were at low-risk (EuroSCORE II between 2 to 5%) and 346 (31.4%) were at very low risk (EuroSCORE II < 2%).

2. Operative data

A bioprothetic AV was used in 1,070 (97.2%) patients. Median CPB and aortic cross clamp times were respectively 66 [58-74] min and 45 [39-52] min. All intraoperative data according to the primary outcome are summarized in Table 3.

3. Outcomes

Early postoperative morbidity during ICU stay is listed Table 4. Sixty-five patients (5.9%) developed as least one postoperative morbidity. The mortality rates at 30 days, 1 year and 3 years were respectively 2.1%, 5.8% and 15.3% (Table 5). The survival curves, according to EuroSCORE II and symptoms, are displayed in figure 3 and 4 respectively. Univariable analysis identified as significant variables associated to 3-years-mortality: age, peripheral arterial disease, preoperative atrial fibrillation or flutter, estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), platelet counts, prothrombin ratio, high left ventricular filling pressure, systolic pulmonary artery pressure, indexed aortic valve area, transaortic gradient (Table 6 and 7). Only 6 independent risk factors were then retained by the multivariable analysis (Table 8): male gender (OR 1.78, 95% CI: 1.21 to 2.62, $p < 0.01$), peripheral artery disease (OR 1.77, 95% CI: 1.08 to 2.92, $p = 0.03$), age (OR 1.06 per year, 95% CI: 1.04 to 1.09, $p < 0.01$), pulmonary artery systolic pressure (OR 1.02 per mmHg, 95% CI: 1.01 to 1.03), platelet count (OR 1.00 per G/L, 95% CI: 1.00 to 1.01, $p = 0.035$) and indexed valve area (OR 0.97 per cm^2/m^2 , 95% CI: 0.95 to 0.99, $p < 0.01$). The adequation of the model was confirmed by Hosmer-Lemeshow's test for imputed data sets was ($p=0.74$, $p=0.97$, $p=0.41$, $p=0.37$, $p=0.69$). The area under the ROC curve (AUC) for our model was 0.67 (95% CI: 0.60-0.75) and was similar to this of EuroSCORE II [0.60 (CI 95%: 0.56-0.65)], $p=0.11$ (Figure 5).

DISCUSSION

In cardiac surgery, it has long been established that hospital mortality is an important indicator of quality of care (24,25). However, it should be point out that haemodynamic results, long-term survival and quality of daily life are as important as hospital mortality (26). Decisions regarding of severe aortic stenosis depend not only on the ability to predict early outcome but also on the efficiency to estimate long-term outcome. The natural history of severe aortic stenosis is well-known and, 90% of patients with syncope or angina died within 3 years of the onset of symptoms without treatment (27). Discrimination of patients is still a hard exercise with an important implication. Risk scores are commonly used to predict short term mortality after SAVR for AS. Their discrimination powers decrease with the follow-up duration and, 3-years after SAVR, the prediction becomes hazardous (14,28).

1. Principal Findings

We have identified well-known predictors such as age, male gender and we confirmed that the severity of stenosis, proved by indexed AV area and pulmonary artery systolic pressure, may be important determinants of outcomes. Presence of peripheral artery disease was also associated with long term mortality. Preoperative platelet count was a predictor but its relevance is not clear. Our regression model was well calibrated, with predicted probabilities aligning closely to observed results.

2. Comparison with other studies

At three-years after surgery, the mortality rate was 15.3%, which is comparable to other studies presented previously (29,30). Age and male gender has been previously reported as predictors of in hospital mortality (14,31,32). Peripheral artery disease was associated with increased cardiovascular mortality and stroke risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting (33) and are associated with post-operative complication (34,35). High level of pulmonary artery systolic pressure, upper 60 mmHg, was described as predictor of mortality in previous study (36). Thrombocytopenia was known to be associated with mortality in non-cardiac surgery (37). However, we founded that elevation of platelet count was associated with mortality. The baseline platelet count was associated with increased mortality in two studies but only with percutaneous coronary interventions. The severity of the stenosis, without treatment, is related to symptoms, hemodynamic consequences and early mortality (38,39). In our study, only the indexed aortic VA, before surgery, was associated with long term mortality.

In severe stenosis, the ventricular hypertrophy and the cardiac remodelling cannot be corrected by AVR. This result has been shown in previous large series (40). The permeability index was a collinear variable and was excluded in the logistic regression (41). In our population, emergency surgery was not associated with long-term mortality in contrary to Collar and al. (42). But his population was specifically octogenarians unlike us. In our study, poor left ventricular function did not predict long term mortality but we included only eight patients (0.7%) with LVFE under 30% (8,14). It is therefore not possible to conclude that it has no impact on mortality. Chronic disease as COPD, chronic renal failure or symptoms' severity were not associated with mid-term mortality. These findings are not consistent with previous studies (43). However, these studies included combined valve surgeries or AVR for aortic insufficiency or endocarditis. The postoperative complications were comparable with previous studies of SAVR (44,45). The EuroSCORE II is known to have a moderate discrimination power at 1 year and 5 years after surgery (AUC: 0.69 (CI 95% : 0.63-0.75) and 0.69 (CI 95% : 0.66-0.74) respectively). Furthermore, this previous study concerned only isolated valve aortic surgery with insufficiency or non-severe stenosis (46).

3. Limitations

Our study had several limitations. Firstly, it was a retrospective study. Database was collected prospectively with consecutive patients from a single university institution. Secondly, it concerned only severe degenerative aortic stenosis. We wanted to have a homogeneous population and it is the most common valvular surgery in the world. In addition, this large and consecutive series involving patients undergoing the same operation also reduces variability. This surgery was well protocolled and the heart-team members were the same during the study. Infective endocarditis was excluded because of different issue compared to calcified stenosis and it was mostly associated with aortic insufficiency. Thirdly, we did not collect strain and strain rate, type of ventricular hypertrophy, ventricular dimensions and many echocardiographic data were missing. In many cases, an echocardiography was performed out of hospital and detailed information was not available Therefore we used multiple imputation, with five iterations, to reduce bias and increase statistical power. Validation was performed using a training set-test set approach. The model was developed from a population of 770 records and validated against a population of 331 records. Fourthly, we did not have any data during the follow-up so we did not perform a survival analysis with a Cox regression. Patients lost to follow-up were mostly those who lived far from the hospital. They did not return for a consultation. No assumptions were made with lost patients because of the inclusion criteria but

the mortality could be underestimated. Fifthly, the STS score was not calculated routinely in our institutions and data were missing to calculate it posteriorly. The ACEF score is not used in our hospital and we did not calculate it (47). We did not take care of the presence of cancer, hepatic dysfunction, porcelain aorta, previous chest wall radiation, frailty or socioeconomic status (48). Finally, the weakness of a large database is the miscoding of diagnosis during hospital stays that can underestimate patients' comorbidities.

CONCLUSIONS

We aimed to identify independent predictors of 3-years-mortality after SAVR. We have described predictors of long-term mortality as male gender, peripheral artery disease, age, pulmonary artery systolic pressure, platelet count and indexed valve area. These significant risk factors may be useful for the attending physician to identify the highest-risk patients for SAVR. Additionally, our present work confirms the relatively poor performances of EuroSCORE II for predicting long term mortality in patients having underwent SAVR.

Abbreviations and acronyms

ACE-I	=	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
ARB	=	Angiotensin II receptors blockers
COPD	=	Chronic obstruction pulmonary disease
CPB	=	Cardiopulmonary bypass
eGFR	=	Estimated glomerular filtration rate
ICU-LOS	=	Intensive care unit length of stay
LPB	=	Labile blood product
LV	=	left ventricular
LVEF	=	left ventricular ejection fraction
NYHA	=	New York Heart Association
PASP	=	Pulmonary Artery Systolic Pressure

TABLE 1. Preoperative clinical characteristics of patients

	All (n = 1101)	Alive (n = 933)	Dead (n = 168)	P value
Age, y	77 [70-82]	76 [69-81]	81 [74-83]	< 0.01
Male gender	605 (54.9)	501 (53.7)	104 (61.9)	0.04
Body mass index, kg/m ²	28.3 [25.1-31.7]	28.3 [25.3-31.6]	27.5 [24.4-31.9]	0.48
Diabetes mellitus	292 (26.5)	247 (26.5)	45 (26.8)	0.92
Current smoker	96 (8.7)	85 (9.1)	11 (6.5)	0.28
Dyslipidaemia	699 (63.5)	603 (64.6)	96 (57.1)	0.06
Hypertension	818 (74.3)	685 (73.4)	133 (79.2)	0.12
Cerebrovascular disease	83 (7.5)	67 (7.2)	16 (9.5)	0.29
Peripheral vascular disease	120 (10.9)	92 (9.9)	28 (16.7)	< 0.01
Atrial fibrillation and flutter	246 (22.3)	194 (20.8)	52 (30.1)	< 0.01
COPD	159 (14.4)	130 (13.9)	29 (17.3)	0.26
Coronary arterial disease ^a	267 (34.6)	222 (25.3)	45 (26.8)	0.04
eGFR, mL/min/1.73 m ²				< 0.01
60 to 90 (mild)	423 (38.5)	348 (37.3)	63 (37.5)	
30 to 59 (moderate)	31 (2.8)	294 (31.5)	67 (39.9)	
< 30 (severe)	11 (1.0)	32 (3.4)	10 (5.9)	
EuroSCORE II (%)	2.0 [1.3-3.5]	1.9 [1.3-3.3]	2.6 [1.6-4.3]	0.03
Non elective	69 (6.3)	60 (6.4)	9 (5.4)	0.59
Redo	16 (1.5)	13 (1.4)	3 (1.8)	0.72
<i>Symptoms</i>				
Asymptomatic	96 (8.9)	83 (9.2)	13 (6.0)	0.76
Angina	164 (15.2)	137 (15.0)	27 (16.3)	0.63
NYHA class III or IV	139 (12.9)	110 (12.0)	29 (17.5)	0.06
Syncope	106 (9.8)	93 (10.2)	13 (7.8)	0.48
Acute heart failure	144 (13.3)	116 (12.7)	28 (16.9)	0.14
<i>Medication</i>				
β-blockers	457 (41.5)	390 (41.8)	67 (39.9)	0.64
Statin	625 (56.7)	541 (58.0)	84 (50.0)	0.05
ACE-I/ARB	539 (48.9)	456 (48.9)	83 (49.4)	0.89

Data are presented as n (%) or median [1st to 3rd quartile]; ^a Defined by abnormal coronary angiography. ACE-I/ARB: Angiotensin-converting enzyme inhibitor/Angiotensin II receptor blocker. COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; eGFR: estimated glomerular fraction rate (Cockcroft-Gault); NYHA: New York Heart Association functional classification.

TABLE 2. Preoperative laboratory test and echocardiographic parameters of patients

Variable	Missing (%)	All (n = 1101)	Alive (n = 933)	Dead (n = 168)	P value
<i>Laboratory tests</i>					
Haemoglobin, g/dL	11.3	13.0 [12.0-14.0]	13.0 [12.0-14.0]	12.7 [11.8-13.8]	0.07
Platelet, G/L	4.9	195 [162-238]	195 [164-236]	199 [158-262]	0.10
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	-	79.0 [65-97.0]	78.0 [65.0-97.0]	83.0 [65.0-102.8]	0.12
Leucocytes, $10^3/\text{mm}^3$	15.4	6.5 [5.4-7.8]	6.5 [5.4-7.8]	6.6 [5.7-8.1]	0.20
C-reactive protein, mg/mL	22.2	2.7 [1.2-6.1]	2.5 [1.1-5.8]	3.1 [1.7-8.9]	0.25
Prothrombin ratio, %	22.3	96 [84-104]	97 [86-105]	92 [74-100]	0.01
<i>Echocardiographic parameters</i>					
LVEF, %	-	65 [60-68]	65 [60-68]	64 [55-68]	0.11
LVFE < 30%	-	8 (0.7)	6 (0.6)	2 (1.2)	0.35
LV hypertrophy	14.9	747 (79.8)	635 (80.4)	112 (76.2)	0.23
High LV filling pressure ^a	25.6	408 (56.7)	330 (54.8)	78 (65.0)	0.04
Left atrial enlargement ^b	29.3	530 (68.1)	444 (67.4)	86 (69.9)	0.64
Pulmonary artery systolic pressure	22.9	30 [10-40]	30 [10-39]	35 [22-45]	< 0.01
PASP \geq 60mmHg	-	42 (4.9)	29 (4.1)	13 (9.3)	< 0.01
Indexed aortic valve area, cm^2/m^2	16.9	0.36 [0.29-0.44]	0.37 [0.29-0.44]	0.33 [0.28-0.40]	< 0.01
Transaortic gradient, mmHg	2.6	50 [43-60]	50 [44-60]	46 [40-60]	< 0.05
Peak aortic jet velocity, m/s	73.0	4.3 [4.0-4.8]	4.3 [4.0-4.8]	4.2 [3.9-4.0]	0.56
Permeability index	52.7	0.22 [0.18-0.26]	0.22 [0.18-0.26]	0.22 [0.19-0.25]	0.62
Mitral stenosis grade \geq 1	-	33 (2.9)	30 (3.2)	3 (1.8)	0.46
Mitral insufficiency \geq 2	-	109 (9.9)	88 (9.4)	21 (12.5)	0.21
Tricuspid insufficiency \geq 2	-	23 (2.1)	16 (1.7)	7 (4.2)	0.06

Data are presented as n (%) or median [1st to 3rd quartile]; LVEF: Left ventricle ejection fraction; PASP: Pulmonary artery systolic pressure; ^aHigh LV filling pressure was defined by American Society of Echography as E/A \geq 2 or E/A 0.8-2 with 2 or more positive criteria (E/E' > 14, TR velocity > 2.8 m/s, left atrial volume index > 34ml/m²); ^b Left atrial enlargement was defined as surface > 34 ml/m².

TABLE 3. Intraoperative and surgical data

Variable	All (n = 1101)	Alive (n = 933)	Dead (n = 168)	P value
CPB duration, min	66 [58-74]	65 [58-74]	66 [57-77]	0.54
Clamp time, min	45 [39-52]	45 [39-52]	45 [39-52]	0.62
Surgery duration, min	225 [200-255]	228 [198-252]	228 [198-258]	0.35

Data are presented as n (%) or median [1st to 3rd quartile], CPB: Cardiopulmonary bypass.

TABLE 4. Postoperative morbidity during ICU stay

Variable	All (n = 1101)	Alive (n = 933)	Dead (n = 168)	P value
Catecholamine infusion > 24h	32 (1.7)	20 (2.1)	12 (7.1)	< 0.05
Mechanical ventilation > 48h	15 (1.4)	7 (0.8)	8 (4.8)	< 0.01
Reintubation	15 (1.4)	7 (0.8)	8 (4.8)	< 0.01
New stroke	14 (1.3)	9 (1.0)	5 (2.9)	< 0.05
Septic shock	9 (0.8)	4 (0.4)	5 (2.9)	< 0.01
Re-exploration for bleeding	33 (2.9)	24 (2.6)	9 (5.4)	0.07
Myocardial infarction	16 (1.5)	10 (1.1)	6 (3.6)	< 0.05
Intestinal ischemia	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (1.8)	< 0.05
Atrioventricular block > 24h	43 (3.9)	32 (3.4)	11 (6.6)	0.08
Cardiac arrest	10 (0.9)	6 (0.6)	4 (2.4)	0.05
Blood product transfusion	741 (67)	618 (66)	123 (73)	0.05
ICU LOS, h	44 [27-51]	43 [26-49]	47 [30-93]	< 0.01
SAPS 2	27 [22-32]	26 [22-32]	29 [24-37]	< 0.01

Data are presented as n (%) or median [1st to 3rd quartile]; ICU LOS: Intensive unit care length of stay; SAPS 2 : Simplificated acute physiology score.

TABLE 5. Follow-up

Follow-up	Cumulated number of dead (n)	Mortality rate	Number of known status (n)	Lost to follow-up (n)
30-days	24	2.1%	1143	185
3-months	34	3.0%	1138	190
6-months	47	4.1%	1136	192
One-year	66	5.8%	1129	199
Three-years	168	15.3%	1101	227

TABLE 6. Univariate analysis of preoperative clinical risk factors associated with 3-years mortality

	Odds ratio [95% CI]	P-value
Age, y	1.06 [1.04-1.09]	< 0.01
Male gender	1.40 [1.00-1.96]	0.05
Body mass index, kg/m ²	0.99 [0.96-1.02]	0.49
Diabetes mellitus	1.02 [0.70-1.47]	0.93
Current smoker	0.69 [0.37-1.34]	0.28
Dyslipidaemia	0.73 [0.52-1.02]	0.06
Hypertension	1.38 [0.92-2.05]	0.12
Cerebrovascular disease	1.36 [0.77-2.41]	0.29
Peripheral vascular disease	1.83 [1.16-2.89]	0.01
Atrial fibrillation and flutter	1.71 [1.19-2.46]	< 0.01
COPD	1.29 [0.83-2.01]	0.26
Coronary arterial disease ^a	1.13 [0.77-1.64]	0.54
eGFR, mL/min/1.73 m ²	0.99 [0.98-0.99]	< 0.01
No elective	1.21 [0.60-2.45]	0.73
Redo	0.78 [0.23-2.59]	0.72
<i>Symptoms</i>		
Asymptomatic	1.16 [0.64-2.11]	0.76
Angina	1.23 [0.79-1.94]	0.35
NYHA class III or IV	1.48 [0.94-2.33]	0.09
Syncope	0.69 [0.37-1.28]	0.24
Acute heart failure	1.13 [0.70-1.81]	0.62
<i>Medication</i>		
β-blockers	0.92 [0.67-1.29]	0.64
Statin	0.73 [0.52-1.01]	0.06
ACE-I/ARB	1.02 [0.74-1.42]	0.99

Odds ratio with corresponding 95% confidence intervals [95%CI] calculated by the logistic univariate analysis. ^a Defined by abnormal coronary angiography. ACE-I/ARB: Angiotensin-converting enzyme inhibitor/Angiotensin II receptor blocker. COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; eGFR: estimated glomerular fraction rate (Cockcroft-Gault); NYHA: New York Heart Association functional classification.

TABLE 7. Univariate analysis of preoperative laboratory test and echocardiographic risk factors associated with 3-years mortality

	Odds ratio [95% CI]	P-value
<i>Laboratory tests</i>		
Haemoglobin, g/dL	0.89 [0.79-1.01]	0.06
Platelet, G/L	1.00 [1.00-1.01]	0.06
Leucocytes, 10 ³ /mm ³	1.05 [0.96-1.15]	0.29
C-reactive protein, mg/mL	1.01 [0.99-1.01]	0.26
Prothrombin ratio, %	0.99 [0.98-1.00]	0.05
<i>Echocardiographic parameters</i>		
LVEF, %	0.99 [0.97-1.00]	0.08
LV hypertrophy	0.87 [0.58-1.32]	0.52
High LV filling pressure ^a	1.53 [1.04-2.25]	0.03
Left atrial enlargement ^b	1.09 [0.78-1.83]	0.41
PASP	1.02 [1.01-1.04]	< 0.01
Indexed aortic valve area	0.97 [0.95-0.99]	< 0.01
Mean transaortic gradient, mmHg	0.99 [0.98-1.00]	0.17
Aortic jet velocity, m/s	0.89 [0.60-1.31]	0.55
Permeability index	0.52 [0.04-7.28]	0.62

Odds ratio with corresponding 95% confidence intervals [95%CI] calculated by the logistic univariate analysis. LVEF: Left ventricle ejection fraction; PASP: Pulmonary artery systolic pressure; ^aHigh LV filling pressure was defined by American Society of Echography as E/A \geq 2 or E/A 0.8-2 with 2 or more positive criteria (E/E' > 14, TR velocity > 2.8 m/s, left atrial volume index > 34ml/m²); ^bLeft atrial enlargement was defined as surface > 34 ml/m².

TABLE 8. Independent risk factors of 3-years mortality in patients undergoing AVR for severe CAS

	Odds ratio [95% CI]	P-value
Male gender	1.78 [1.21-2.62]	< 0.01
Peripheral vascular disease	1.77 [1.08-2.92]	0.03
Age	1.06 [1.04-1.09]	< 0.01
PASP	1.02 [1.01-1.03] §	< 0.01
Platelet count	1.00 [1.00-1.01]	0.04
Indexed aortic valve area	0.97 [0.95-0.99] ‡	< 0.01

The adequation of the model was confirmed by Hosmer-Lemeshow's test for imputed data sets was (p=0.74, p=0.97, p=0.41, p=0.37, p=0.69). § Odds ratio per mmHg increase ‡ Odds ratio per 1 per cm²/m² increase. CI: confidence interval; PASP=Pulmonary artery systolic pressure.

LEGEND OF FIGURES

Figure 1. Flow-chart

Figure 2. Survival curve

Figure 3. Survival analysis according to EuroSCORE II value

Figure 4. Survival analysis according to preoperative symptoms

Figure 5. Receiver operating characteristic (ROC) curves of the logistic regression model and EuroSCORE II for predicting 3-year mortality (n=1101). The area under the ROC curve was 0.67 (95% CI: 0.60-0.75) for our model and 0.60 (CI 95%: 0.56-0.65) for the EuroSCORE II. The p value refers to comparison between the areas under the ROC curve.

FIGURE 1

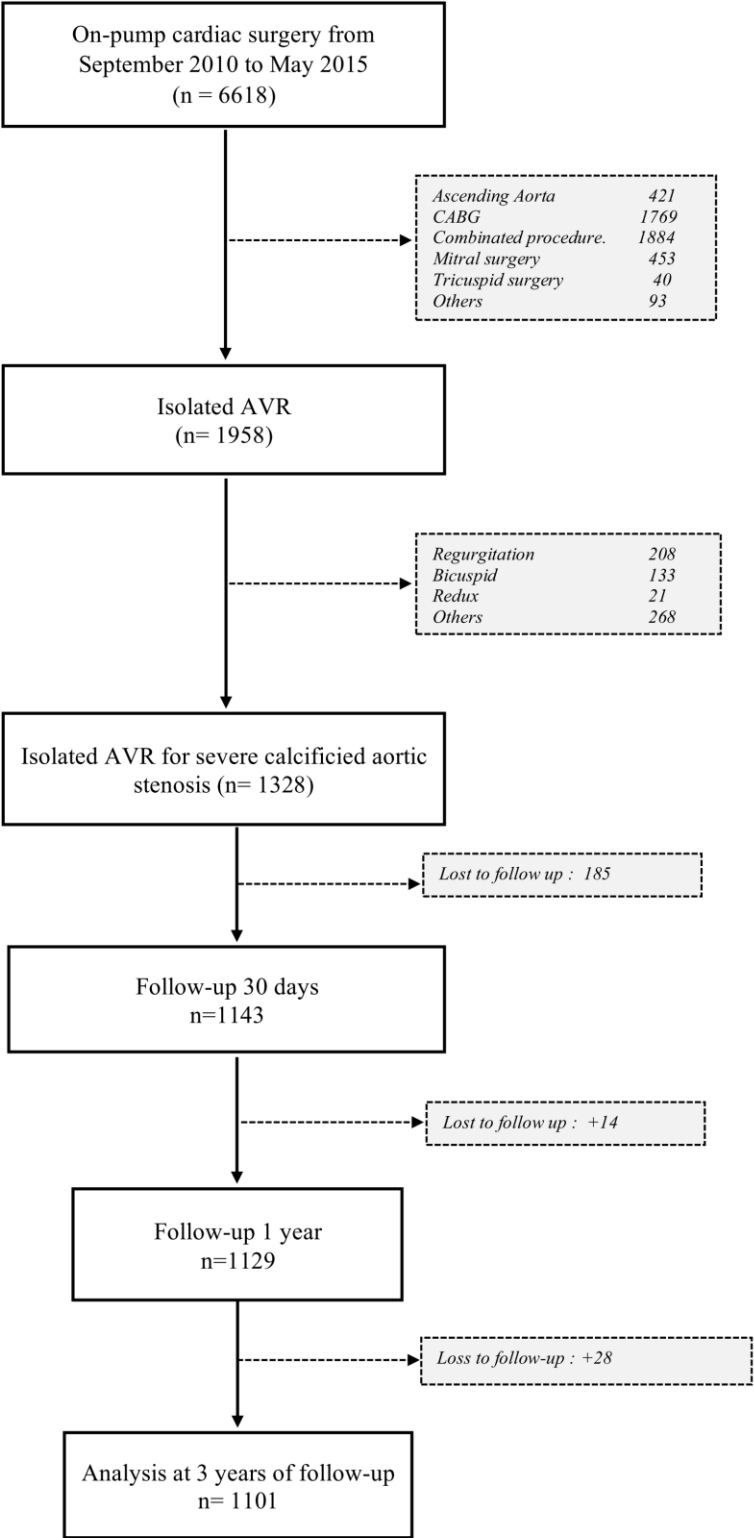


FIGURE 2

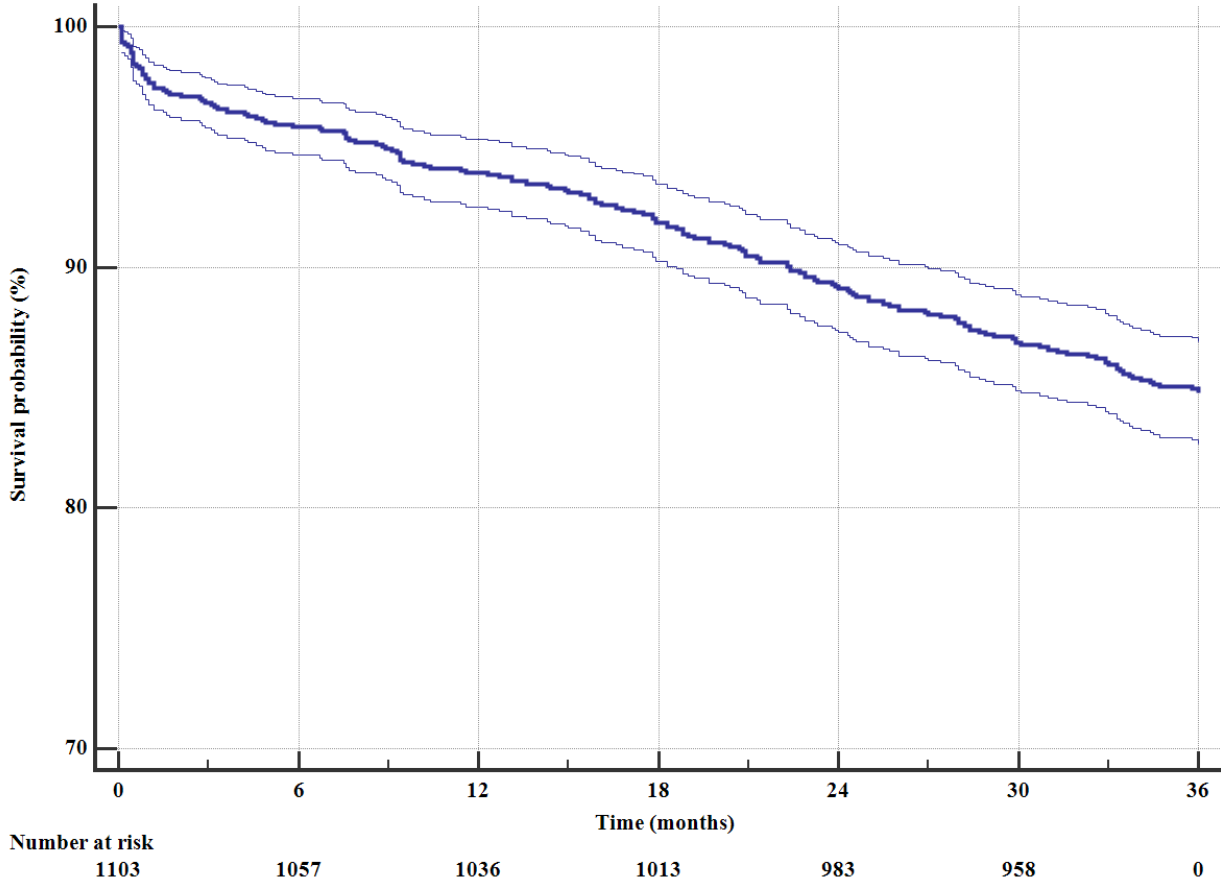
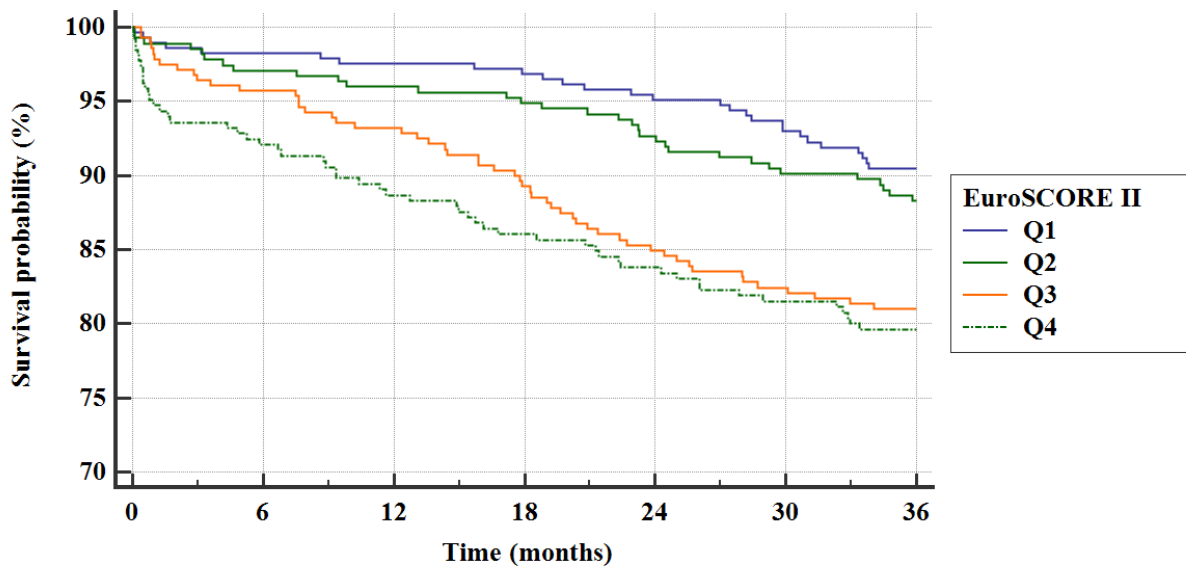


FIGURE 3



Number at risk

Groupe : Q1

284 279 277 275 270 264 257

Groupe : Q2

273 265 262 259 253 246 241

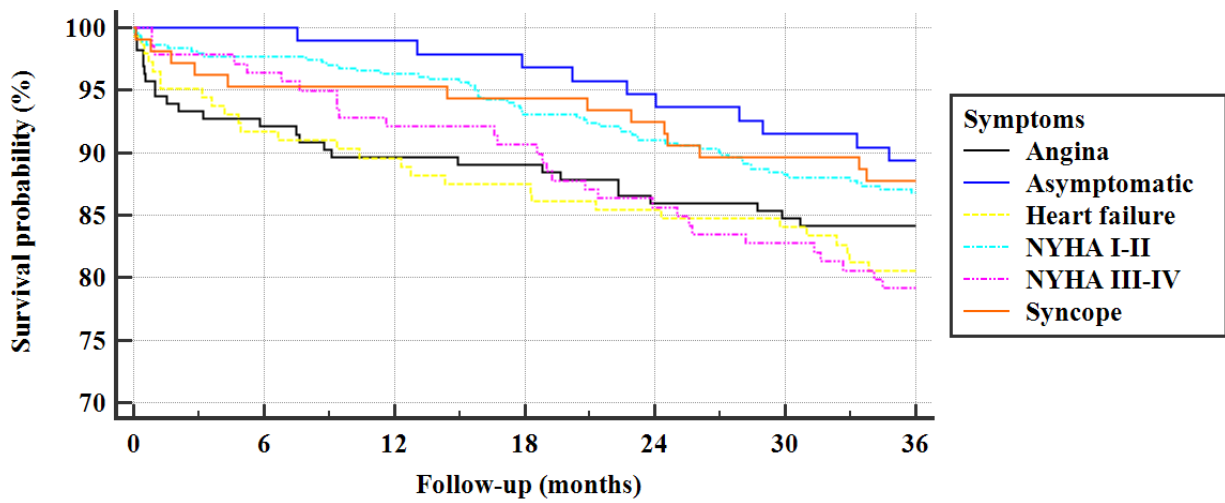
Groupe : Q3

279 267 260 249 237 230 226

Groupe : Q4

265 244 235 228 222 216 211

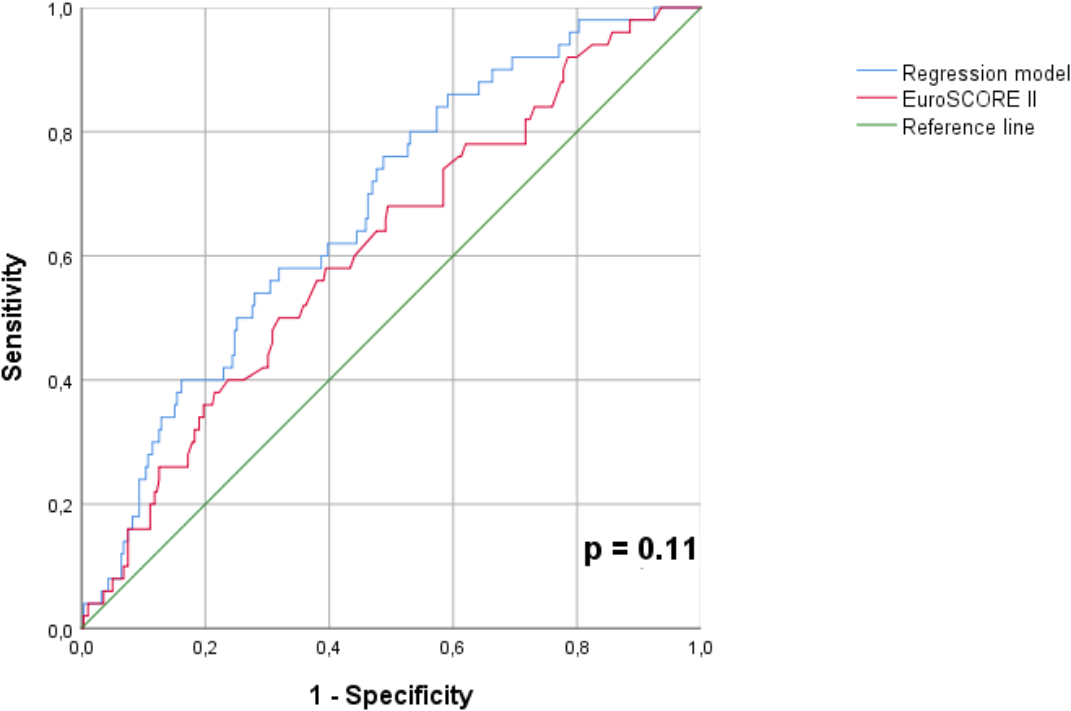
FIGURE 4



Number at risk

Group	0	6	12	18	24	30	36
Groupe : Angina	164	151	147	146	141	139	138
Groupe : Asymptomatic	94	94	93	91	89	86	84
Groupe : Heart failure	144	132	129	126	123	121	116
Groupe : NYHA I-II	433	423	417	403	394	382	376
Groupe : NYHA III-IV	139	134	128	126	119	115	110
Groupe : Syncope	106	101	101	100	98	95	93

FIGURE 5



DEFINITIONS OF TERMS

Cerebrovascular disease: previously transient ischemic attack or cerebrovascular accident

Coronary arterial disease: Defined by abnormal coronary angiography

Dyslipidaemia: Diagnosis made by physician, receiving lipid-lowering therapy or total cholesterol > 190 mg/dl or > 5 mmol/l, HDL < 40 mg/dl or < 1 mmol/l, triglyceride > 190 g/dl or > 2 mmol/l.

Emergency operations were defined as procedures performed for hemodynamic instability (inotropic support, ventricular tachycardia or fibrillation).

Hypertension: Known blood pressures values of ≥ 140 mmHg systolic or ≥ 90 mmHg diastolic or receiving medications to lower blood pressure.

Chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic made by physician after respiratory exploration with FEV/FVC ratio less than 70% without reversibility or receiving bronchodilators.

Peripheral artery disease: Included patients with claudication, positive non-invasive test, prior amputation for arterial vascular insufficiency, and/or prior vascular reconstruction, peripheral bypass surgery, and percutaneous peripheral vascular intervention.

Pulmonary hypertension was defined as pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography higher than 40 mm Hg.

REFERENCES

1. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr 1;41(4):734–45.
2. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JPA. Meta-Analysis Comparing Established Risk Prediction Models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for Perioperative Mortality During Cardiac Surgery. *Am J Cardiol*. 2016 Nov;118(10):1574–82.
3. Shahian DM, Edwards FH. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: introduction. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1 Suppl):S1.
4. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*. 2016 01;1(1):46–52.
5. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1 Suppl):S23-42.
6. Duchnowski P, Hryniewicz T, Kuśmierczyk M, Szymanski P. Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons score in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Dis*. 2019 May;11(5):2076–81.
7. Wang TKM, Choi DH-M, Haydock D, Gamble G, Stewart R, Ruygrok P. Comparison of Risk Scores for Prediction of Complications following Aortic Valve Replacement. *Heart Lung Circ*. 2015 Jun;24(6):595–601.
8. Kuwaki K, Amano A, Inaba H, Yamamoto T, Matsumura T, Dohi S, et al. Predictors of Early and Mid-Term Results in Contemporary Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *J Card Surg*. 2012 Mar;27(2):139–45.
9. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10;62(11):1002–12.
10. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 02;380(18):1695–705.
11. Kottling J, Schiller W, Beckmann A, Schafer E, Dobler K, Hamm C, et al. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 May 1;43(5):971–7.
12. Kolh P, Kerzmann A, Honore C, Comte L, Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Apr;31(4):600–6.
13. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Jan;135(1):180–7.
14. Barili F, Pacini D, D'Ovidio M, Dang NC, Alamanni F, Di Bartolomeo R, et al. The Impact of EuroSCORE II Risk Factors on Prediction of Long-Term Mortality. *Ann Thorac Surg*. 2016 Oct 1;102(4):1296–303.
15. Ariyaratne TV, Billah B, Yap C-H, Dinh D, Smith JA, Shardey GC, et al. An Australian risk prediction model for determining early mortality following aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jun;39(6):815–21.

16. Duval B, Besnard T, Mion S, Leuillet S, Jecker O, Labrousse L, et al. Intraoperative changes in blood lactate levels are associated with worse short-term outcomes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2019 Jun 28;267659119855857.
17. Mion S, Duval B, Zaouter C, Besnard T, B Darné, Labrousse L, et al. Relationship between preoperative plasma fibrinogen levels and severe perioperative bleeding after cardiac surgery : Analysis of large-scale retrospective observational study. Article in press.
18. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association.
19. 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.
20. Nishimura Rick A., Otto Catherine M., Bonow Robert O., Carabello Blase A., Erwin John P., Fleisher Lee A., et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Jun 20;135(25):e1159–95.
21. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar 1;18(3):254–75.
22. C Yuan Y. *Multiple Imputation for Missing Data : Concepts and New Development*. 2005 Jan 1;
23. Jr DWH, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons; 2013. 528 p.
24. Florath I, Rosendahl UP, Mortasawi A, Bauer SF, Dalladaku F, Ennker IC, et al. Current determinants of operative mortality in 1400 patients requiring aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jul;76(1):75–83.
25. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007 Mar;83(3):921–9.
26. 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 (VARC-2). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Nov;42(5):S45-60.
27. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 03;2:16006.
28. Puskas JD, Kilgo PD, Thourani VH, Lattouf OM, Chen E, Vega JD, et al. The Society of Thoracic Surgeons 30-Day Predicted Risk of Mortality Score Also Predicts Long-Term Survival. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jan 1;93(1):26–35.
29. Schymik G, Heimeshoff M, Bramlage P, Herbinger T, Würth A, Pilz L, et al. A comparison of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in 1,141 patients with severe symptomatic aortic stenosis and less than high risk. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2015 Oct;86(4):738–44.
30. 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;9(5):e003326.
31. Mokhles MM, Tbalvandany SS, Siregar S, Versteegh MIM, Noyez L, Putte B van, et al. Male-female differences in aortic valve and combined aortic valve/coronary surgery: a national cohort study in the Netherlands. *Open Heart*. 2018 Sep 1;5(2):e000868.

32. Shahian DM, He X, Jacobs JP, Rankin JS, Welke KF, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons Isolated Aortic Valve Replacement (AVR) Composite Score: A Report of the STS Quality Measurement Task Force. *Ann Thorac Surg.* 2012 Dec 1;94(6):2166–71.
33. Popovic B, Arnould MA, Selton-Suty C, Latache C, Angioi M, Carteaux JP, et al. Comparison of two-year outcomes in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting with and without peripheral artery disease. *Am J Cardiol.* 2009 Nov 15;104(10):1377–82.
34. Fanaroff AC, Manandhar P, Holmes DR, Cohen DJ, Harrison JK, Hughes GC, et al. Peripheral artery disease and transcatheter aortic valve replacement outcomes: A report from the STS/TVT Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017 Oct;10(10).
35. Klinkhammer B. Clinical Arterial Peripheral Vascular Pathology Does Not Impact Short- or Long-Term Survival after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Int J Vasc Med.* 2018;2018:2707421.
36. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, Dell’Amore A, Lamarra M, Contini GA, et al. Aortic valve replacement: Results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Apr 1;141(4):940–7.
37. Weil IA, Kumar P, Seicean S, Neuhauser D, Seicean A. Platelet count abnormalities and peri-operative outcomes in adults undergoing elective, non-cardiac surgery. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212191.
38. Maes Frédéric, Boulif Jamila, Piérard Sophie, de Meester Christophe, Melchior Julie, Gerber Bernhard, et al. Natural History of Paradoxical Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Jul 1;7(4):714–22.
39. Campo J, Tsois A, Kruse J, Karim A, Andrei A-C, Liu M, et al. Prognosis of Severe Asymptomatic Aortic Stenosis With and Without Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jul 1;108(1):74–9.
40. Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, Blackstone EH, Lagazzi L, Thomas J, et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: Implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jun 1;135(6):1270-1279.e12.
41. Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 13;50(20):2018–9.
42. Collart F, Feier H, Kerbaul F, Mouly-Bandini A, Riberi A, Mesana TG, et al. Valvular surgery in octogenarians: operative risks factors, evaluation of Euroscore and long term results. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2005 Feb;27(2):276–80.
43. Sharabiani MTA, Fiorentino F, Angelini GD, Patel NN. Long-term survival after surgical aortic valve replacement among patients over 65 years of age. *Open Heart.* 2016 Mar 1;3(1):e000338.
44. Ando T, Takagi H. Comparison of late mortality after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: Insights from a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2017 May 1;40:43–9.
45. Sénage T, Mugniot A, Périgaud C, Carton H-F, Al Habash O. EuroSCORE 2: mieux que le log EuroSCORE dans une population de remplacement valvulaire aortique biologique?
46. Barili F, Pacini D, D’Ovidio M, Ventura M, Alamanni F, Di Bartolomeo R, et al. Reliability of Modern Scores to Predict Long-Term Mortality After Isolated Aortic Valve Operations. *Ann Thorac Surg.* 2016 Feb;101(2):599–605.
47. Barili F, Pacini D, Capo A, Ardemagni E, Pellicciari G, Zanobini M, et al. Reliability of New Scores in Predicting Perioperative Mortality After Isolated Aortic Valve Surgery: A Comparison With The Society of Thoracic Surgeons Score and Logistic EuroSCORE. *Ann Thorac Surg.* 2013 May 1;95(5):1539–44.
48. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 31;70(6):689–700.

V. PRINCIPAUX RÉSULTATS

Nous avons inclus, entre le 1^{er} septembre 2010 et le 31 mai 2015, 1101 patients sur 1328 patients opérés d'un rétrécissement aortique serré calcifié. Sur ces 1101 patients, 168 sont décédés au cours des 3 années de suivi. Le temps de survie estimé par Kaplan Meyer était de 33,4 mois (IC 95% : 32,9-33,9). La mortalité cumulée à 3 ans était de 15,3%. Le risque de mortalité, apprécié par l'*EuroSCORE II*, était de 2,0% [1,3-3,5%] (description en médiane avec 1^{er} et 3^{ème} quartile) pour une mortalité observée à 30 jours de 2,36%. Cela représente une population à bas risque (*EuroSCORE II* < 5%).

Le *tableau 1* montre le nombre de décès observés et le nombre de décès attendus en fonction des scores utilisés.

Tableau 1 : Décès observés et décès prédits par l'*EuroSCORE I* logistique et l'*EuroSCORE II* en fonction de la durée de suivi.

Durée de suivi	Décès observés	EuroSCORE I logistique			EuroSCORE II		
		< 10%	10-20%	> 20%	< 4%	4-10%	> 10%
30 jours	27	14	9	4	18	8	1
1 an	67	35	23	9	43	18	6
3 ans	168	96	55	17	122	37	9

Notre analyse univariée a retrouvé comme variables prédictives préopératoires de mortalité : l'âge, l'artériopathie périphérique, la fibrillation auriculaire ou flutter, la fonction rénale estimée par le DFG, le taux de plaquettes, le temps de prothrombine, les pressions de remplissage du ventricule gauche élevées, l'élévation des pressions artérielles pulmonaires systoliques, la surface aortique indexée et le gradient transaortique.

Notre analyse multivariée a retrouvé 6 facteurs prédictifs indépendants de mortalité : le sexe masculin (OR 1,78, IC 95% : 1,21-2,62, $p < 0,01$), l'artériopathie périphérique (OR 1,77, IC 95% : 1,08-2,92, $p = 0,03$), l'âge (OR 1,06 par année, IC 95% : 1,04-1,09, $p < 0,01$), la pression artérielle systolique pulmonaire (OR 1.02 par mmHg, IC 95% : 1.01-1.03, $p < 0,01$), le taux de plaquettes préopératoire (OR 1,003 par G/L, IC 95% : 1,000-1,005, $p = 0,04$) et la surface valvulaire aortique indexée (OR 0,97 par cm^2/m^2 , IC 95% : 0,95-0,99, $p < 0,01$). Les capacités de discrimination, attestées par l'aire sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*), étaient modestes : ASC de 0,67 (IC 95% : 0,60-0,75).

VI. DISCUSSION

En chirurgie cardiaque, il est établi depuis longtemps que la mortalité hospitalière est un indicateur important de la qualité des soins^{35,36}. Cependant, la survie au long court et la qualité de vie quotidienne sont devenues des critères aussi importants que la mortalité périopératoire³⁷. L'évolution naturelle d'une sténose aortique est bien connue. En présence de symptômes, comme la syncope ou l'angor, plus de 90% des patients décèdent dans les 3 ans en l'absence de traitement². Les décisions thérapeutiques, concernant le traitement d'une sténose sévère de la valve aortique, dépendent de notre capacité à prédire un résultat précoce, mais également d'estimer le résultat à long terme. Les scores de risque sont couramment utilisés pour prédire la mortalité périopératoire en chirurgie cardiaque. Cependant, leurs capacités de prédiction s'amenuisent au cours du temps et ils ne devraient pas être utilisés pour une évaluation au long terme^{15,38}. En effet dans deux grandes séries évaluant l'*EuroSCORE* II et le *STS* score à 1 ou 5 ans, les capacités de discrimination sont faibles (aires sous la courbe ROC inférieures à 0,80).

A. RÉSULTATS PRINCIPAUX

Nous avons identifié des facteurs de risques bien connus de la littérature médicale, tels que l'âge et le sexe masculin, et nous avons confirmé que la sévérité de la sténose, évaluée par la surface valvulaire indexée et par la pression artérielle systolique pulmonaire, pouvait être importante pour la stratification. La présence d'une artériopathie périphérique était également associée à une mortalité à long terme. Dans notre étude, la numération plaquettaire préopératoire était un facteur prédictif de mortalité, mais sa pertinence clinique n'est pas claire. La mortalité augmente avec l'augmentation du taux de plaquettes et non en cas de thrombopénie comme attendu. Notre modèle de régression était bien calibré, les probabilités prédites s'alignant sur les résultats observés.

B. COMPARAISONS AVEC D'AUTRES ÉTUDES

Trois ans après la chirurgie, le taux de mortalité était de 15,3%, ce qui est comparable aux autres études présentées précédemment^{39,40}. L'âge et le sexe masculins ont été décrits comme un facteur prédictif de la mortalité à l'hôpital et à long terme lors d'essais précédents^{8,10,15,41}. L'artériopathie périphérique était associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients subissant un pontage coronarien⁴² et était associée à des complications postopératoires^{43,44}. La présence d'une hypertension artérielle pulmonaire est connue comme facteur de risque de mortalité à partir de 60 mmHg^{24,45}. Dans notre étude l'augmentation du taux de plaquettes était associée à la mortalité. Dans notre étude 18 patients avaient une thrombocytose avec, au maximum, 700 G/L. La présence de dysfonction plaquettaire lors des sténoses aortiques est fréquente (jusqu'à 83% des patients en préopératoire)⁴⁶. Deux études ont montré un lien entre un taux élevé de plaquettes et une augmentation de la mortalité. Cependant elles ne s'intéressaient qu'à des procédures coronariennes percutanées^{47,48}.

Le degré de sévérité du rétrécissement est associé à la présence des symptômes, aux conséquences hémodynamiques, à la mortalité précoce mais également tardive⁴⁹⁻⁵¹. Il est possible que, dans les sténoses sévères, le remplacement valvulaire ne permette plus de corriger les conséquences structurelles engendrée par la sténose. Cependant nous n'avons pas retrouvé l'hypertrophie ventriculaire comme facteur prédictif.

L'indice de perméabilité était une variable colinéaire et a été exclue de la régression logistique. Dans notre population, les urgences chirurgicales, la présence et le type de symptômes ainsi que la dysfonction ventriculaire gauche n'étaient pas associées à la mortalité à long terme contrairement à d'autres études^{52,53}. Dans ces dernières, la population était composée uniquement d'octogénaires avec des chirurgies parfois combinées. De plus, dans notre population, seulement 8 patients (0,7%) avaient une FEVG inférieure à 30%¹⁰. Nous ne

pouvons pas conclure à l'absence d'impact de ce facteur sur le critère de jugement principal. La fibrillation auriculaire ou flutter préopératoire n'était pas un facteur de risque dans notre population contrairement à l'étude de Le Tourneau⁵⁴. Nous pouvons l'expliquer par l'absence de données sur un éventuel traitement de l'arythmie en peropératoire ainsi que l'inclusion uniquement de sténose aortique et non d'insuffisance ou d'endocardite. Les maladies chroniques telles que la BPCO, l'insuffisance rénale chronique sévère ou le diabète n'étaient pas associées à une mortalité à moyen terme. Nous n'avons pas stratifié ces maladies et elles n'ont pu être analysées en sous-groupe. Le taux de complications postopératoires était comparable à celui de précédentes études internationales et Françaises^{6,31}.

C. FORCES DE NOTRE ÉTUDE

Dans notre base de données institutionnelle les patients sont inclus de manière prospective et consécutive. L'extraction des données était rétrospective. La période étendue de l'étude, permettant un recrutement sur de nombreux mois, s'arrêtait en 2015. Une partie des données est donc ancienne, néanmoins la formation continue des praticiens n'a pas induit de modifications des prises en charge anesthésiques et réanimatoires. Les données ont été vérifiées une première fois tous les 50 patients sur l'ensemble de la base *PESSAC*, une vérification manuelle sur la population incluse a été faite pour l'ensemble des variables par la suite. Pour limiter le nombre de perdus de vue, environ 840 patients ont été appelés à 3 ans de leurs chirurgies avec un rappel systématique à 7 jours en cas d'échec. Un cas de non-réponse, un appel du médecin traitant ou du cardiologue était effectué.

D. LIMITES

Notre étude a plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude rétrospective. La base de données a été collectée de manière prospective avec des patients consécutifs d'un seul établissement universitaire. Deuxièmement, elle ne concernait que la sténose aortique dégénérative sévère. Ce choix assure une population homogène et permettra une comparaison avec une population de patients bénéficiant d'une procédure de type *TAVI*. Il s'agit de la chirurgie de remplacement valvulaire la plus pratiquée dans notre centre et dans le monde (environ à 75% des chirurgies de remplacement valvulaire). Troisièmement, de nombreuses données biologiques n'étaient pas disponibles en raison d'un nombre croissant d'exams réalisés à l'extérieur et leur absence d'intégration au réseau informatique. Les méthodologies et normes de prélèvements pouvant être différentes entre les laboratoires, cela a pu constituer un biais.

Il en était de même pour les données échographiques : de nombreux patients ont été évalués par leurs cardiologues, en dehors de notre centre, avant de consulter l'équipe de chirurgie cardiaque. Les données intégrées aux comptes-rendus de consultations de chirurgies et de pré-anesthésies sont partielles. La formation universitaire en échocardiographie et la publication de recommandations sur les mesures échographiques à effectuer chez les patients porteurs d'une sténose aortique limitent les biais de mesure. Sur les données échographiques relevées nous n'avons pas inclus le *strain* ni le *strain-rate* malgré l'importance croissante de cette méthode d'évaluation des propriétés ventriculaires⁵⁵. Les tailles des cavités cardiaques, la taille du septum interventriculaire, l'index de masse ventriculaire n'étaient pas pris en compte.

Devant le nombre de données manquantes nous avons dû recourir à une technique statistique d'imputation multiple⁵⁷. Cette technique permet de remplacer chacune des données manquantes par une agrégation de jeux de données estimées (dans notre étude 5 jeux de données ont été créés pour chaque variables manquantes). Cela nous a permis d'analyser les données

manquantes sans perte de puissance et en limitant les biais. Le modèle a été créé à partir d'un échantillon aléatoire de notre population puis a été testé sur la partie restante. Nous n'avons pas pu réaliser d'analyse de survie par régression de Cox car nos variables n'étaient pas réévaluées pendant le suivi. De plus, certaines, comme la fonction ventriculaire ou les pressions systoliques pulmonaires, peuvent se modifier au cours du temps.

Malgré leurs importances croissantes, les données concernant l'autonomie du patient, son statut nutritionnel, son état fonctionnel, son état cognitif, la présence d'un cancer récent n'ont pas été inclus dans notre étude^{58,59}. Nous n'avons pas effectué d'analyses en sous-groupe des patients en fonction du type de flux et de gradient (gradient transaortique élevé, gradient transaortique paradoxalement bas (gradient ≤ 40 mmHg, FEVG conservée), gradient transaortique bas et flux transaortique faible (gradient transaortique ≤ 40 mmHg avec FEVG $\leq 40\%$)). Les patients avaient, en majorité, des *EuroSCORE* II faibles probablement parce que les patients à haut risque ont été opérés avant l'apparition d'une sténose sévère ou ont été pris en charge par *TAVI*.

E. PERSPECTIVES

Le nombre de score de prédiction de la mortalité en chirurgie cardiaque augmente d'années en années (plus de 20). Il serait probablement intéressant de calibrer ces scores pour notre population et d'évaluer leurs capacités de discrimination à moyen et à long terme²⁶.

De nombreux facteurs comme les conditions socio-économiques, les modes de vie, les avancées scientifiques et technologiques, les origines géographiques diffèrent entre les pays et les régions. Ces scores ne doivent pas prendre le pas sur l'intégration de l'ensemble de ces paramètres par l'équipe médicale. Les recommandations internationales insistent dans le sens d'une évaluation clinique performante en complément de l'utilisation des scores de discrimination²⁶. Le critère principal de notre étude, la mortalité, devient insuffisant pour

mesurer la qualité d'une chirurgie et nous devrions prendre en compte la qualité de vie après l'opération.

VII. CONCLUSION

Les données du registre *PESSAC*, du 1^{er} septembre 2010 au 31 mai 2015, ont été utilisées pour développer un modèle prédictif de mortalité à trois ans après un remplacement de valve aortique isolé pour une sténose aortique calcifiée sévère. Nous avons utilisé les données de 770 patients pour créer le modèle et les données de 331 patients dans la validation du modèle. Nous avons décrit des facteurs prédictifs de mortalité à moyen terme tels que l'âge, le sexe masculin, le taux de plaquettes, l'artériopathie périphérique, les pressions systoliques pulmonaires et la surface valvulaire aortique indexée.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Faggiano, P. *et al.* Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc. Ultrasound* **4**, 27 (2006).
2. Lindman, B. R. *et al.* Calcific aortic stenosis. *Nat. Rev. Dis. Primer* **2**, 16006 (2016).
3. Osnabrugge, R. L. J. *et al.* Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 1002–1012 (2013).
4. Baumgartner, H. *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **38**, 2739–2791 (2017).
5. Nishimura Rick A. *et al.* 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **135**, e1159–e1195 (2017).
6. Barili, F. *et al.* Reliability of New Scores in Predicting Perioperative Mortality After Isolated Aortic Valve Surgery: A Comparison With The Society of Thoracic Surgeons Score and Logistic EuroSCORE. *Ann. Thorac. Surg.* **95**, 1539–1544 (2013).
7. Osswald, B. R. *et al.* Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur. Heart J.* **30**, 74–80 (2009).
8. Shahian, D. M. *et al.* The Society of Thoracic Surgeons Isolated Aortic Valve Replacement (AVR) Composite Score: A Report of the STS Quality Measurement Task Force. *Ann. Thorac. Surg.* **94**, 2166–2171 (2012).
9. Dewey, T. M. *et al.* Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **135**, 180–187 (2008).

10. Kuwaki, K. *et al.* Predictors of Early and Mid-Term Results in Contemporary Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *J. Card. Surg.* **27**, 139–145 (2012).
11. Duchnowski, P., Hryniewiecki, T., Kuśmierczyk, M. & Szymanski, P. Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons score in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J. Thorac. Dis.* **11**, 2076–2081 (2019).
12. Wang, T. K. M. *et al.* Comparison of Risk Scores for Prediction of Complications following Aortic Valve Replacement. *Heart Lung Circ.* **24**, 595–601 (2015).
13. Kotting, J. *et al.* German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **43**, 971–977 (2013).
14. Ariyaratne, T. V. *et al.* An Australian risk prediction model for determining early mortality following aortic valve replacement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **39**, 815–821 (2011).
15. Barili, F. *et al.* The Impact of EuroSCORE II Risk Factors on Prediction of Long-Term Mortality. *Ann. Thorac. Surg.* **102**, 1296–1303 (2016).
16. Mack, M. J. *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1695–1705 (2019).
17. Smith, C. R. *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2187–2198 (2011).
18. Leon, M. B. *et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* **374**, 1609–1620 (2016).
19. Coffey, S., Cox, B. & Williams, M. J. A. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 2852–2861 (2014).
20. Rader, F., Sachdev, E., Arsanjani, R. & Siegel, R. J. Left Ventricular Hypertrophy in Valvular Aortic Stenosis: Mechanisms and Clinical Implications. *Am. J. Med.* **128**, 344–352 (2015).

21. Duncan, A. I. *et al.* Influence of Concentric Left Ventricular Remodeling on Early Mortality After Aortic Valve Replacement. *Ann. Thorac. Surg.* **85**, 2030–2039 (2008).
22. Bouzas-Mosquera, A. *et al.* Association of left ventricular mass with all-cause mortality, myocardial infarction and stroke. *PloS One* **7**, e45570–e45570 (2012).
23. Nashef, S. a. M. *et al.* European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **16**, 9–13 (1999).
24. Nashef, S. A. M. *et al.* EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **41**, 734–745 (2012).
25. O'Brien, S. M. *et al.* The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2—Statistical Methods and Results. *Ann. Thorac. Surg.* **105**, 1419–1428 (2018).
26. Prins, C., De Villiers Jonker, I., Smit, F. E. & Botes, L. Cardiac surgery risk-stratification models. *Cardiovasc. J. Afr.* **23**, 160–164 (2012).
27. Wendt, D. *et al.* Society of Thoracic Surgeons Score Is Superior to the EuroSCORE Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement. *Ann. Thorac. Surg.* **88**, 468–475 (2009).
28. Basraon, J. *et al.* Comparison of risk scores to estimate perioperative mortality in aortic valve replacement surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **92**, 535–540 (2011).
29. Chhor, V. *et al.* Poor performances of EuroSCORE and CARE score for prediction of perioperative mortality in octogenarians undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *Eur. J. Anaesthesiol. EJA* **27**, 702 (2010).
30. Ben-Dor, I. *et al.* Comparison between Society of Thoracic Surgeons Score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc. Revasc. Med.* **12**, 345–349 (2011).
31. Barili, F. *et al.* Reliability of Modern Scores to Predict Long-Term Mortality After Isolated Aortic Valve Operations. *Ann. Thorac. Surg.* **101**, 599–605 (2016).

32. Biancari, F. *et al.* Meta-analysis on the Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Scores in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **28**, 1533–1539 (2014).
33. Arangalage, D. *et al.* Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **107**, 353–360 (2014).
34. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association,
35. Florath, I. *et al.* Current determinants of operative mortality in 1400 patients requiring aortic valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.* **76**, 75–83 (2003).
36. Hannan, E. L. *et al.* Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **83**, 921–929 (2007).
37. Kappetein, A. P. *et al.* Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **42**, S45–60 (2012).
38. Puskas, J. D. *et al.* The Society of Thoracic Surgeons 30-Day Predicted Risk of Mortality Score Also Predicts Long-Term Survival. *Ann. Thorac. Surg.* **93**, 26–35 (2012).
39. Schymik, G. *et al.* A comparison of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in 1,141 patients with severe symptomatic aortic stenosis and less than high risk. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* **86**, 738–744 (2015).
40. Rosato, S. *et al.* Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **9**, e003326 (2016).

41. Mokhles, M. M. *et al.* Male-female differences in aortic valve and combined aortic valve/coronary surgery: a national cohort study in the Netherlands. *Open Heart* **5**, e000868 (2018).
42. Popovic, B. *et al.* Comparison of two-year outcomes in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting with and without peripheral artery disease. *Am. J. Cardiol.* **104**, 1377–1382 (2009).
43. Fanaroff, A. C. *et al.* Peripheral artery disease and transcatheter aortic valve replacement outcomes: A report from the STS/TVT Registry. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **10**, (2017).
44. Klinkhammer, B. Clinical Arterial Peripheral Vascular Pathology Does Not Impact Short- or Long-Term Survival after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Int. J. Vasc. Med.* **2018**, 2707421 (2018).
45. Magne, J. *et al.* Impact of Pulmonary Hypertension on Outcome in Patients with Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* (2017). doi:10.1007/s00392-017-1085-2
46. Prohaska, W. *et al.* Prevalent platelet dysfunction in patients with aortic valve disease. *J. Heart Valve Dis.* **17**, 542–547 (2008).
47. Iijima, R. *et al.* Relationship between platelet count and 30-day clinical outcomes after percutaneous coronary interventions. Pooled analysis of four ISAR trials. *Thromb. Haemost.* **98**, 852–7 (2007).
48. Nikolsky, E. *et al.* Impact of Baseline Platelet Count in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction (from the CADILLAC Trial). *Am. J. Cardiol.* **99**, 1055–1061 (2007).
49. Maes Frédéric *et al.* Natural History of Paradoxical Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **7**, 714–722 (2014).

50. Campo, J. *et al.* Prognosis of Severe Asymptomatic Aortic Stenosis With and Without Surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **108**, 74–79 (2019).
51. Mihaljevic, T. *et al.* Survival after valve replacement for aortic stenosis: Implications for decision making. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **135**, 1270-1279.e12 (2008).
52. Collart, F. *et al.* Valvular surgery in octogenarians: operative risks factors, evaluation of Euroscore and long term results. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **27**, 276–280 (2005).
53. Conventional aortic valve replacement in 2005 elderly patients: a 32-year experience† | European Journal of Cardio-Thoracic Surgery | Oxford Academic. Available at: <https://academic.oup.com/ejcts/article/54/3/446/4939525>. (Accessed: 3rd September 2019)
54. Le Tourneau, T. *et al.* Clinical outcome of asymptomatic severe aortic stenosis with medical and surgical management: importance of STS score at diagnosis. *Ann. Thorac. Surg.* **90**, 1876–1883 (2010).
55. Delgado, V. *et al.* Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur. Heart J.* **30**, 3037–3047 (2009).
57. C Yuan, Y. Multiple Imputation for Missing Data: Concepts and New Development. (2005).
58. Afilalo, J. *et al.* Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **70**, 689–700 (2017).
59. Lee, D. H., Buth, K. J., Martin, B.-J., Yip, A. M. & Hirsch, G. M. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation* **121**, 973–978 (2010).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.