



HAL
open science

Impact de l'insuffisance rénale chronique sur la progression du rétrécissement aortique calcifié

Alexandre Candellier

► **To cite this version:**

Alexandre Candellier. Impact de l'insuffisance rénale chronique sur la progression du rétrécissement aortique calcifié. Urologie et Néphrologie. 2020. dumas-03079737

HAL Id: dumas-03079737

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03079737>

Submitted on 17 Dec 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.



**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Thèse n° : 2020-156

Année : 2020

**IMPACT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE
CHRONIQUE SUR LA PROGRESSION DU
RÉTRECISSEMENT AORTIQUE CALCIFIÉ**

**THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)
SPECIALITE NEPHROLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement

le 15 octobre 2020

par **M. Alexandre CANDELLIER**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

**JUGES : Monsieur le Professeur Éric GOFFIN
Monsieur le Professeur Michel BRAZIER
Monsieur le Professeur Michel SLAMA
Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT**

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY



**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Thèse n° : 2020-156

Année : 2020

**IMPACT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE
CHRONIQUE SUR LA PROGRESSION DU
RÉTRECISSEMENT AORTIQUE CALCIFIÉ**

**THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)
SPECIALITE NEPHROLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement

le 15 octobre 2020

par **M. Alexandre CANDELLIER**

PRESIDENT DU JURY : **Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**

JUGES : **Monsieur le Professeur Éric GOFFIN
Monsieur le Professeur Michel BRAZIER
Monsieur le Professeur Michel SLAMA
Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT**

DIRECTEUR DE THESE : **Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY**

A mon Maître, **Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Néphrologie)
Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS
Chef du service de Néphrologie, Médecine interne, Dialyse, Transplantation (Pôle D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude pour votre indéfectible soutien dans les projets qui ont marqué mon internat et construiront mon futur.

Vous avez su éclairer mon quotidien d'interne d'un regard différent, porté par cette belle Médecine, loin des divergences, et je vous en remercie.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance. J'espère être digne de votre confiance.

A mon Maître, **Monsieur le Professeur Éric GOFFIN**
Professeur de l'Université Catholique de Louvain, Belgique (Néphrologie)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse.

Au long de ce semestre à Bruxelles vous m'avez permis, de dépasser le cadre du « comment faire ? » pour atteindre celui du « pourquoi fait-on ainsi ? ». Votre sens clinique, votre humour, votre disponibilité et votre humilité sont pour moi des exemples.

J'espère être digne de votre enseignement d'une Néphrologie au service de l'Humain.

Cet apprentissage aura fait germer nombre d'idées que j'aurai la chance de conduire avec vous.

Vous trouverez ici l'expression de ma sincère admiration.

A mon Maître, **Monsieur le Professeur Christophe TRIBUILLOY**
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Cardiologie)
Chef du Pôle "Cœur – Thorax – Vaisseaux"

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse où Cardiologie et Néphrologie partagent des liens étroits. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en m'offrant la possibilité de réaliser ce travail.

Vous avez fait de cette thèse un moment d'épanouissement scientifique et personnel. Votre sens critique, votre précision et votre dynamisme universitaire sont pour moi des exemples.

Vous m'avez transmis votre ardeur à la recherche clinique, cette pugnacité indispensable à la réalisation de beaux projets, présents et futurs.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude.

A mon Maître, **Monsieur le Professeur Michel SLAMA**
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine intensive-réanimation)
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse.

Vos larges connaissances scientifiques et votre sens de l'humain sont pour moi un exemple.

Votre confiance, votre disponibilité et votre écoute lors de mon stage en réanimation m'ont permis de progresser et d'aborder avec plus de sérénité les patients graves et leur entourage.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon Maître, **Monsieur le Professeur Michel BRAZIER**
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
CHU AMIENS

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse.

Voilà plus de 10 ans que vous guidez mes projets. Vous m'avez transmis votre passion pour la recherche et l'enseignement. J'ai appris à vos côtés à travailler avec rigueur et minutie mais sans que ce souci du détail ne fasse perdre de vue de plus grands objectifs.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude pour les bienveillantes attentions que vous m'avez témoignées.

A Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT
Praticien Hospitalo-Universitaire (Cardiologie)

Tu me fais l'honneur d'être juge de ce travail.

Je te remercie pour ton précieux soutien tout au long de ce projet. J'ai toujours été subjugué par ton efficacité, ta disponibilité et ta pédagogie échographique et statistique, bref, un plaisir.

Le cœur et le rein sont comme deux fidèles compères, j'espère que nous garderons le même enthousiasme à travailler ensemble.

Soit assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mes Maitres,

A mon Maitre, Monsieur le Professeur Éric HAVET,

D'aucun se demanderont d'où vient l'incursion orthopédique au sein d'un thèse cardio-néphrologique.

Peut-être tout simplement parce que le monde a besoin de modèles comme vous.

A mon Maitre, Madame le Professeur Agnès PASQUET,

J'écris ces quelques lignes, un calculateur de DFG posé sur le bureau. Vous avez apporté une aide considérable à ce travail grâce à vos nombreux conseils avisés et à la relecture d'échocardiographies. Votre disponibilité et votre bonne humeur ont amené une touche de douceur lorsque les 238 colonnes vierges du CRF s'offraient à moi. J'espère que certaines des idées évoquées lors de nos discussions aboutiront à des travaux conjoints. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A mon Maitre, Monsieur le Professeur Johann MORELLE,

J'ai été dès le premier jour impressionné par cette capacité à conjuguer l'ardeur pour la recherche et le dévouement pour les malades avec tant de dynamisme. A cette thèse que tu détestes car elle nous fait prendre du retard sur le projet M&P&D&ia, mais le meilleur reste à venir (la Karmeliet également). « Grand merci » comme l'on dit à Bruxelles, j'espère que nous garderons le même enthousiasme à travailler ensemble.

A mon Maitre, Monsieur le Professeur Michel JADOUL,

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir dans votre service et je vous en remercie. Votre dynamisme, vos larges connaissances scientifiques et vos conseils avisés auront rythmés ces 6 mois à Bruxelles passés dans votre équipe. J'espère être digne de votre confiance.

A mon Maitre, Monsieur le Professeur Jean-Louis VANOVERSCHELDE,

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir aux Cliniques Universitaires Saint Luc pour parfaire ma formation en dialyse. Outre le privilège de travailler aux côtés de l'équipe de dialyse extrahospitalière, j'ai pu mener à bien ce travail grâce à votre étroite collaboration. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A mon Maitre, Monsieur le Professeur Saïd KAMEL,

Dans un repère de pirates face à Nausicaa nous avons longuement évoqué les liens entre la clinique et le fondamental. Nous parlions de rétrécissement aortique et d'insuffisance rénale et voilà un pan de ce projet qui aboutit. Vous m'aviez fait l'honneur de m'accueillir au laboratoire MP3CV, j'espère que ce travail sera une étape dans de nouveaux projets.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	1
LISTE DES FIGURES	2
LISTE DES TABLES SUPPLEMENTAIRES	3
LISTE DES ANNEXES.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
RATIONNEL.....	5
1 LE RETRECISSEMENT AORTIQUE	5
1.1 <i>Définition et étiologies.....</i>	5
1.2 <i>Anatomie de la valve aortique.....</i>	6
1.3 <i>Biomécanique et structure de la valve aortique</i>	7
1.4 <i>Physiopathologie du rétrécissement aortique</i>	8
1.4.1 Facteurs de risque et acteurs de la calcification valvulaire.....	8
1.4.2 Rôle des cellules valvulaires.....	8
1.4.3 Rôle des cellules inflammatoires	9
1.4.4 Rôle du stress oxydant.....	9
1.4.5 Rôles des perturbations du métabolisme phosphocalcique.....	9
1.5 <i>Diagnostic et suivi du rétrécissement aortique.....</i>	10
1.5.1 Clinique	10
1.5.2 Paraclinique	10
1.6 <i>Progression du rétrécissement aortique.....</i>	11
2 LE RETRECISSEMENT AORTIQUE DANS LA MALADIE RENALE CHRONIQUE	12
2.1 <i>La maladie rénale chronique</i>	12
2.2 <i>Complications cardiovasculaires de la maladie rénale chronique</i>	12
2.3 <i>Impact de l'insuffisance rénale chronique dans l'histoire naturelle du rétrécissement aortique ..</i>	13
2.3.1 Épidémiologie	13
2.3.2 Traitements.....	13
3 OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE TRAVAIL	14
MATERIEL ET METHODES	15
1 POPULATION D'ETUDE.....	15
2 DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	16
3 ÉCHOCARDIOGRAPHIE	17
4 SUIVI ET CRITERES DE JUGEMENT	19
5 ANALYSES STATISTIQUES	20
RESULTATS	22
1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	22
1.1 <i>Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques à l'inclusion.....</i>	22
1.2 <i>Caractéristiques échocardiographiques initiales et au terme du suivi</i>	25
1.3 <i>Progression échocardiographique et clinique selon le stade d'insuffisance rénale chronique</i>	27
1.3.1 Progression échocardiographique	27
1.3.2 Progression clinique.....	27
2 IMPACT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE SUR LA PROGRESSION ANNUELLE DU RETRECISSEMENT AORTIQUE	30
2.1 <i>Effet de l'insuffisance rénale sur la progression annuelle de la Vmax.....</i>	30
2.2 <i>Effet de l'insuffisance rénale sur la réduction annuelle de la surface aortique</i>	31
3 IMPACT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE SUR LA PROGRESSION RAPIDE DU RETRECISSEMENT AORTIQUE.....	32
3.1 <i>Analyse de l'association entre fonction rénale et augmentation de la Vmax $\geq 0,3$ m/s/an</i>	32
3.2 <i>Analyse de l'association entre fonction rénale et réduction de surface aortique $\geq 0,10$ cm²/an...33</i>	33
4 IMPACT DE LA PROGRESSION RAPIDE VMAX $\geq 0,3$ M/S/AN DU RETRECISSEMENT AORTIQUE SUR L'EVOLUTION CLINIQUE ...	34
4.1 <i>Analyse univariée.....</i>	34
4.2 <i>Analyse multivariée</i>	34
5 IMPACT DE LA VITESSE DE PROGRESSION DU RETRECISSEMENT AORTIQUE SUR LA SURVIE SANS EVENEMENT SELON LA SEVERITE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.....	36

5.1	<i>Analyse univariée</i>	36
5.2	<i>Analyse multivariée</i>	37
6	IMPACT DE LA VITESSE DE PROGRESSION DU RETRECISSEMENT AORTIQUE SUR LA MORTALITE GLOBALE SELON LA SEVERITE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	38
6.1	<i>Analyse univariée</i>	38
6.2	<i>Analyse multivariée</i>	39
7	ANALYSE DES PARAMETRES BIOLOGIQUES ASSOCIES A LA PROGRESSION CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RENaux CHRONIQUES	40
	DISCUSSION	42
	CONCLUSION	49
	BIBLIOGRAPHIE	50
	TABLES SUPPLEMENTAIRES	55
	ANNEXES	60
	RESUME	62
	ABSTRACT	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définition des stades de gravité du rétrécissement aortique.....	11
Tableau 2 : Caractéristiques initiales de la population d'étude selon le stade d'insuffisance rénale chronique.....	24
Tableau 3 : Caractéristiques échocardiographiques initiales et à la fin du suivi en fonction du stade d'insuffisance rénale chronique.....	26
Tableau 4 : Progression hémodynamique et clinique en fonction du stade d'insuffisance rénale.....	29
Tableau 5 : Analyses uni- et multivariées par régression linéaire de l'association entre la fonction rénale et l'augmentation annuelle de la Vmax.	30
Tableau 6 : Analyses uni- et multivariées par régression linéaire de l'association entre la fonction rénale et la réduction annuelle de la surface valvulaire aortique.....	31
Tableau 7 : Analyses uni- et multivariées par régression logistique de l'association entre la fonction rénale et la progression rapide (augmentation Vmax $\geq 0,3\text{m/s/an}$).....	32
Tableau 8 : Analyses uni- et multivariées par régression logistique de l'association entre la fonction rénale et la progression rapide (réduction de la surface valvulaire aortique $\geq 0,10\text{ cm}^2/\text{an}$).....	33
Tableau 9 : Risque relatif d'événement par stade d'insuffisance rénale en fonction de la vitesse de progression (Vmax $\geq 0,3\text{m/s/an}$ vs $<0,3\text{m/s/an}$) en analyse de Cox uni- et multivariée.	35
Tableau 10 : Analyses uni- et multivariées par régression linéaire de l'association entre les paramètres biologiques et l'augmentation annuelle de la Vmax chez les patients insuffisants rénaux chroniques.	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Aspects morphologiques de la valve aortique selon l'étiologie du rétrécissement aortique	5
Figure 2 : Rapports anatomiques de la valve aortique	6
Figure 3 : Anatomie de la valve aortique.....	6
Figure 4 : Architecture de la valve aortique.....	7
Figure 5 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement du rétrécissement aortique	10
Figure 6 : Incidence cumulée du rétrécissement aortique selon le stade d'insuffisance rénale chronique.....	13
Figure 7 : Diagramme de flux de la population d'étude.....	16
Figure 8 : Mesure du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche en échocardiographie transthoracique	18
Figure 9 : Évaluation Doppler du rétrécissement aortique.	18
Figure 10 : Calcul de la surface valvulaire aortique par l'équation de continuité.	19
Figure 11 : Analyse de la survie sans événement (remplacement valvulaire ou décès) à 5 ans en fonction de la vitesse de progression par la méthode de Kaplan Meir.....	36
Figure 12 : Analyse ajustée de la survie sans événement (remplacement valvulaire ou décès) à 5 ans en fonction de la vitesse de progression par le modèle de Cox multivariée.....	37
Figure 13 : Analyse de la survie globale à 5 ans en fonction de la vitesse de progression par la méthode de Kaplan Meir.....	38
Figure 14 : Analyse ajustée de la survie globale à 5 ans en fonction de la vitesse de progression par le modèle de Cox multivariée.	39
Figure 15 : Limites de l'évaluation échocardiographique de la chambre de chasse du ventricule gauche	45
Figure 16 : Survie des patients insuffisants rénaux chroniques en fonction du traitement : remplacement valvulaire ou traitement conservateur.	47

LISTE DES TABLES SUPPLEMENTAIRES

Table supplémentaire 1 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients insuffisants rénaux chroniques sévères en fonction du statut dialysé ou non.	55
Table supplémentaire 2 : Facteurs associés à la progression annuelle de la Vmax identifiés en analyse univariée par régression linéaire et facteurs associés à la progression rapide Vmax \geq 0,3m/s/an identifiés en analyse univariée par régression logistique.	56
Table supplémentaire 3 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population d'étude en fonction de la progression (Vmax < ou \geq 0,3m/s/an)	57
Table supplémentaire 4 : Facteurs associés à la réduction annuelle de la surface valvulaire aortique identifiés en analyse univariée par régression linéaire et facteurs associés à la progression rapide (réduction de la surface valvulaire aortique \geq 0,1cm ² /an) identifiés en analyse univariée par régression logistique	58
Table supplémentaire 5 : Caractéristiques démographiques, cliniques et échocardiographiques de la population d'insuffisants rénaux chroniques en fonction de la disponibilité d'un bilan biologique complet à l'inclusion.....	59

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Prise en charge du rétrécissement aortique selon les recommandations européennes.....	60
Annexe 2 : Score de comorbidité prédictif de survie de Charlson	61
Annexe 3 : Quantification de la dyspnée selon l'échelle de la New York Heart Association (NYHA)	61

LISTE DES ABREVIATIONS

ARA-2 : Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease- EPIdemiology collaboration
CRP : Protéine C réactive
DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé
ETT : Échocardiographie doppler transthoracique
FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
Gmoy : Gradient de pression moyen transvalvulaire aortique
HDL : High density lipoprotein
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
ITV : Intégrale Temps-Vitesse
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
LDL : Low density lipoprotein
NYHA : *New York Heart Association*
PAPS : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
RA : Rétrécissement Aortique
RVA : Remplacement Valvulaire Aortique
SVA : Surface Valvulaire Aortique
TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation = remplacement valvulaire aortique percutané
VES : Volume d'Éjection Systolique
Vmax : Vitesse maximale transaortique

RATIONNEL

1 LE RETRECISSEMENT AORTIQUE

1.1 Définition et étiologies

Le rétrécissement aortique (RA) est une pathologie de la valve aortique définie par la réduction de la surface de l'orifice sigmoïdien aortique responsable d'un obstacle à l'éjection du sang du ventricule gauche. Il existe trois étiologies principales au développement du RA :

- La dégénérescence valvulaire, appelée maladie de Mönckeberg, résulte d'un processus évolutif de remaniements fibro-calciques débutant par la sclérose aortique et conduisant à l'apparition secondaire de calcifications des feuillets valvulaires. Cette pathologie touche particulièrement les sujets âgés et représente l'étiologie de loin la plus fréquente [1] .

- La malformation congénitale de la valve aortique, appelée bicuspidie aortique, est caractérisée par la présence de 2 feuillets aortiques au lieu de trois. Cette étiologie est volontiers retrouvée chez les sujets jeunes avec un RA, principalement de sexe masculin et s'associe fréquemment à une aortopathie [2].

- L'origine rhumatismale, secondaire à l'atteinte valvulaire d'un rhumatisme articulaire aigu, se caractérise par l'épaississement valvulaire et la soudure commissurale conduisant à la rétraction et la rigidification de la valve. Sa prévalence est en net déclin dans les pays à haut niveau de développement.

Les aspects morphologiques de la valve aortique selon l'étiologie du RA sont illustrés en Figure 1.

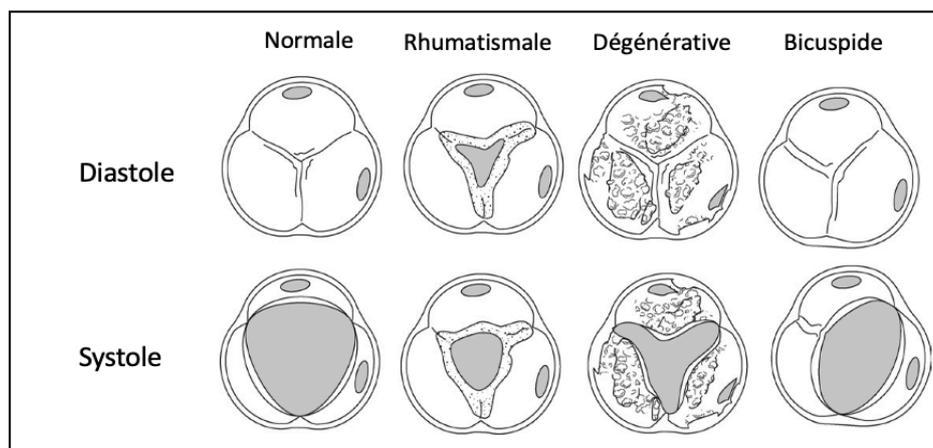


Figure 1 : Aspects morphologiques de la valve aortique selon l'étiologie du rétrécissement aortique
Adapté de Baumgartner et al. [3]

1.2 Anatomie de la valve aortique

La valve aortique est située entre la chambre de chasse du ventricule gauche (VG) et l'aorte ascendante. Elle occupe une position antérieure par rapport à la valve mitrale avec laquelle elle possède des rapports anatomiques étroits. La base du feuillet mitral antérieur est insérée sur le trigone fibreux en face des feuillets aortiques gauche et non-coronaire (Figure 2).

Les trois cuspidés, de forme semi-lunaire, sont implantées en "U" sur la paroi aortique en regard de chaque sinus de Valsalva. L'insertion basse des cuspidés est située sur l'anneau basal, qui est anatomiquement dans la chambre de chasse du VG, en-dessous de la jonction entre l'aorte et le VG. Les commissures sont suspendues au niveau de la jonction sino-tubulaire. Au-dessus des deux sigmoïdes antérieures s'ouvrent les orifices des artères coronaires droite et gauche (Figure 3).

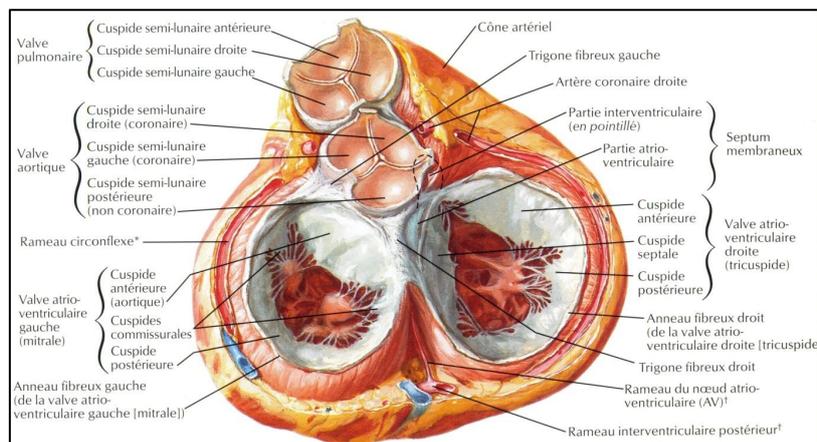


Figure 2 : Rapports anatomiques de la valve aortique
Cœur en diastole : vue de la base avec ablation des atriums.
Adapté de Netter, *Atlas d'anatomie humaine*, [4]

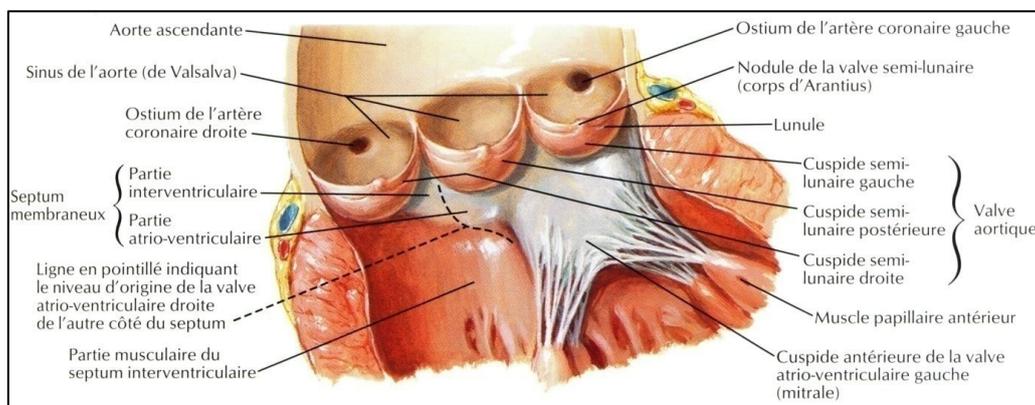


Figure 3 : Anatomie de la valve aortique
Adapté de Netter, *Atlas d'anatomie humaine*, [4]

1.3 Biomécanique et structure de la valve aortique

On estime que la valve aortique s'ouvre et se referme en moyenne 3×10^9 fois au cours d'une vie. Les mécanismes d'ouverture et de fermeture sont liés aux variations de pression entre le ventricule gauche et l'aorte, les sigmoïdes aortique étant dépourvues de cordages tendineux. La pression diastolique aortique assure l'étanchéité en appuyant les cuspides l'une contre l'autre. En systole, la surface d'ouverture de la valve aortique est de 3 à 4 cm². La position des cuspides ouvertes est pratiquement parallèle au flux sanguin pendant l'éjection. Dans les conditions normales, le flux reste laminaire (vélocité 1,0 – 1,5 m/s) et le gradient est < 10 mmHg, parce que le diamètre change très peu entre la chambre de chasse, l'anneau aortique, les cuspides et la racine de l'aorte ascendante. La composition des cuspides leur confère robustesse et durabilité permettant de résister aux forces induites par le flux sanguin.

Au niveau histologique, les cuspides sont composées d'un feuillet externe de cellules endothéliales valvulaires (VEC) entourant 3 couches de matrice extra cellulaire au sein desquelles on retrouve les cellules valvulaires interstitielles (VIC). La couche la plus interne nommée *ventricularis* qui doit permettre une grande flexibilité pour faciliter le passage du flux sanguin est composée majoritairement de fibres d'élastine alignées de façon radiale perpendiculairement au bord libre de la valve (Figure 4). La couche externe nommée *fibrosa* comprend essentiellement des fibres de collagène alignées de manière circonférentielle afin de la rendre résistante aux contraintes mécaniques. La couche entre ces deux barrières est formée par la *spongiosa*, riche en glycosaminoglycanes et protéoglycanes, qui dissipent les chocs liés à l'ouverture et la fermeture et amortissent les forces de cisaillement [5].

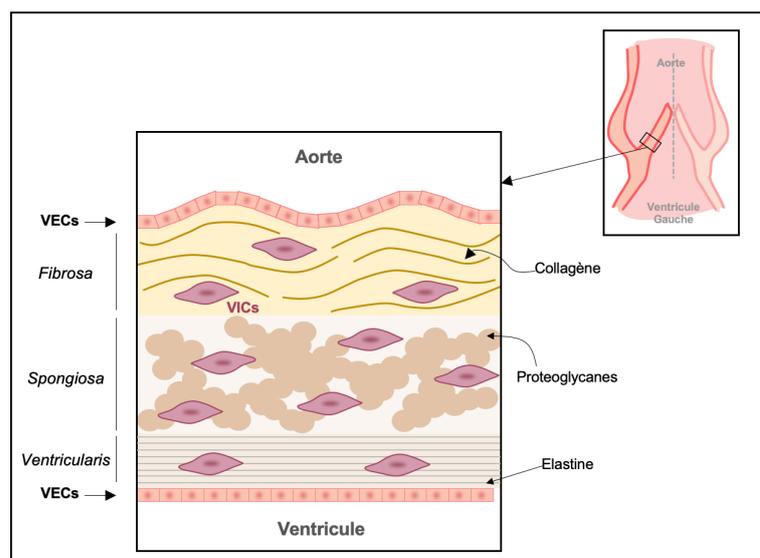


Figure 4 : Architecture de la valve aortique

VEC : Cellules endothéliales valvulaires ; VIC : cellules interstitielles valvulaires

Adapté de Candellier et al. [6]

1.4 Physiopathologie du rétrécissement aortique

1.4.1 Facteurs de risque et acteurs de la calcification valvulaire

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les facteurs de risque traditionnels de maladie athéromateuse comme le diabète, le tabac, les dyslipidémies et l'obésité favorisent le développement du RA [7]. Le stress hémodynamique secondaire aux contraintes d'étirement (« shear stress ») joue également un rôle important dans le développement précoce du RA [8]. Les patients présentant des troubles du métabolisme phosphocalcique en particulier une hyperphosphatémie [9,10] une élévation de la parathormone ou une diminution des taux circulants de vitamine D [11] ou de fetuine-A [12] sont à risque accru de développer des calcifications des valves. Longtemps considéré comme le fruit de dépôts calciques passifs, le développement du RA est un processus dynamique [13] dans lequel de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires sont impliqués. Ceux-ci sont détaillés ci-dessous et résumés en Figure 5.

1.4.2 Rôle des cellules valvulaires

Les VICs sont les cellules les plus abondantes au sein des feuillets valvulaires. Elles présentent une grande plasticité phénotypique au cours du développement et de l'évolution de la pathologie valvulaire. L'apparition du RA est associée à la différenciation des VICs vers un phénotype ostéoblastique. Ce phénomène, appelé transition ostéogénique, s'accompagne de la production de facteurs de transcription normalement exprimés par les cellules osseuses. Les VICs qui acquièrent un phénotype ostéoblastique renforcent la synthèse de métalloprotéinases et de cathepsines qui dégradent le collagène et l'élastine des feuillets valvulaires en peptides pro-inflammatoires [14]. En réponse à cette dégradation anormale, les VICs favorisent la sécrétion de collagène, entraînant une fibrose de la valve [15]. En outre, l'examen anatomopathologique de 246 valves aortiques, réalisé par Mohler et al., a permis d'identifier des dépôts de calcium amorphes ne contenant pas de cellules vivantes au sein des zones calcifiées [16]. Les mécanismes qui conduisent à la formation des dépôts calciques restent incertains. Cependant, les corps apoptotiques et les débris cellulaires liés à la mort des VICs pourraient servir de point de nucléation au calcium et phosphate conduisant à la formation de nouveaux cristaux de calcification [17].

Les VECs ont des caractéristiques morphologiques proches des cellules endothéliales vasculaires mais leurs caractéristiques phénotypiques diffèrent en fonction de leur localisation

sur la face aortique ou ventriculaire. Des études ont montré que les perturbations hémodynamiques comme l'hypertension, ou le *shear stress* auxquelles sont soumises les VECs sont associées à un remodelage tissulaire et une inflammation accrue favorisant la calcification [18].

1.4.3 Rôle des cellules inflammatoires

Les macrophages proviennent d'une différenciation terminale de monocytes circulants et peuvent acquérir différents phénotypes au cours de leur infiltration tissulaire sous l'influence des stimuli de leur environnement [19]. La production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β par les macrophages pro-inflammatoire (M1) est associée à une augmentation des calcifications valvulaires [20,21]. Ces cytokines pro-inflammatoires favorisent la transition ostéogénique des cellules valvulaires, la production de vésicules matricielles et la formation de corps apoptotiques permettant d'initier le processus de minéralisation [22].

1.4.4 Rôle du stress oxydant

Le stress oxydant est un acteur important de l'athérosclérose. Récemment, des travaux ont montré son implication dans le développement du RA. Les niveaux de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), acteurs du stress oxydant, sont augmentés dans les régions les plus calcifiées des valves aortiques humaines, a contrario l'activité antioxydante y est réduite [23]. Le stress oxydant aigu induit une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui entraînent une différenciation ostéoblastique des VICs [24].

1.4.5 Rôles des perturbations du métabolisme phosphocalcique

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'apparition de calcifications vasculaires en cas de désordres phosphocalciques sont bien établis [25,26]. A contrario, bien que les études épidémiologiques aient suggéré une association entre les perturbations du métabolisme phosphocalcique et la calcification valvulaire, les mécanismes locaux impliqués restent incertains. La mise en évidence de l'expression du récepteur sensible au calcium (CaSR) sur les cellules valvulaire interstitielles [27] pourrait être un point crucial dans la meilleure compréhension de l'implication locale des troubles minéraux sur la calcification valvulaire aortique.

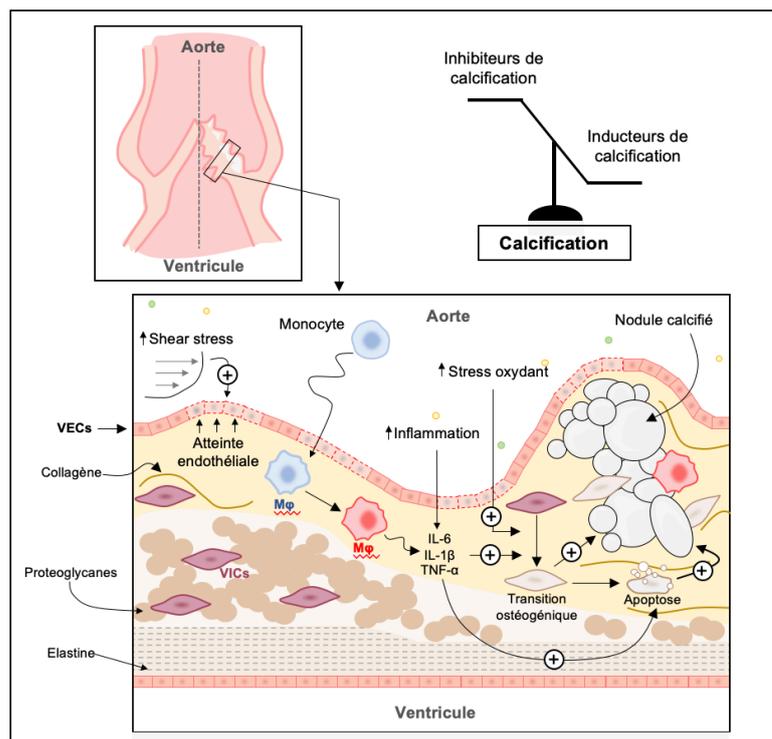


Figure 5 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement du rétrécissement aortique
 VECs : Cellules Endothéliales Valvulaires ; VICs : Cellules Interstitielles Valvulaires ; Mφ : macrophage ; IL : Interleukine ; TNF : Tumor Necrosis Factor.
 Adapté de Candellier et al. [6]

1.5 Diagnostic et suivi du rétrécissement aortique

1.5.1 Clinique

Le RA est une pathologie chronique qui évolue insidieusement, les principales manifestations cliniques du RA apparaissent à un stade tardif de la maladie. La durée de la période asymptomatique est variable selon les patients [28]. L'apparition de symptômes à l'effort comme la dyspnée, l'angor ou les syncopes sont un tournant majeur dans la maladie, associé à un pronostic effroyable en l'absence de traitement [29].

1.5.2 Paraclinique

L'échocardiographie-doppler par voie transthoracique (ETT) est l'examen non invasif de référence pour affirmer le diagnostic, analyser l'étiologie, le degré de sévérité, et les conséquences hémodynamiques de RA. De façon concomitante, elle permet d'évaluer le retentissement sur le ventricule gauche (fonction systolique et diastolique, hypertrophie ventriculaire gauche) et les pressions pulmonaires. Le calcul de la surface valvulaire aortique est effectué en utilisant l'équation de continuité $SVA = \pi \times dCCVG^2/4 \times ITV_{\text{sousAo}} / ITVAo$,

avec SVA la surface valvulaire aortique, dCCVG le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche, ITVsousAo l'intégrale temps-vitesse du flux sous-aortique en doppler pulsé et l'ITVAo l'intégrale temps-vitesse du flux transaortique en doppler continu [3]. L'évaluation échocardiographique peut être difficile chez les patients porteurs d'importantes calcifications valvulaires aortiques. Le doppler continu permet de mesurer le flux aortique et déterminer la vitesse maximale transaortique (V_{max}), ainsi que le gradient moyen transaortique calculé selon l'équation modifiée de Bernoulli.

L'évaluation de la sévérité est basée sur des critères hémodynamiques, les sociétés savantes européennes (European Society of Cardiology et European Association for Cardio-Thoracic Surgery) [30] définissent le RA classiquement par la présence de calcifications valvulaires aortiques associées à une vitesse maximale aortique $V_{max} > 2,5$ m/s. Le RA sévère est défini par une $V_{max} > 4$ m/s avec un gradient de pression moyen > 40 mmHg et une SVA $< 1\text{cm}^2$ (Tableau 1). Ces valeurs ne préjugent pas des symptômes ni de l'indication d'un traitement.

	Sclérose aortique	RA léger	RA modéré	RA sévère
V_{max} (m/s)	$\leq 2,5$	2,6 - 2,9	3,0 - 4	> 4
Gradient moyen (mmHg)		< 20	20 - 39	≥ 40
Surface aortique (cm^2)		$> 1,5$	1,0 - 1,5	$< 1,0$
Surface aortique indexée (cm^2/m^2)		$> 0,85$	0,60 - 0,85	$< 0,60$

Tableau 1 : Définition des stades de gravité du rétrécissement aortique
Adapté des recommandations européennes 2017 [30]. RA : rétrécissement aortique.

1.6 Progression du rétrécissement aortique

En dépit de l'aspect évolutif du RA, peu d'études se sont intéressées à la progression hémodynamique basée sur l'évaluation en échocardiographie-doppler. Les premiers travaux d'ampleur ont été menés par l'équipe d'Otto [28] en 1997 chez 123 patients asymptomatiques avec une $V_{max} \geq 2,5$ m/s. Au terme d'un suivi moyen de 2,5 ans, la progression annuelle moyenne de la V_{max} était de $0,32 \pm 0,34$ m/s alors que la SVA diminuait de $0,12 \pm 0,19$ cm^2/an . Dans ce travail, la vitesse de progression était variable selon les patients mais était significativement corrélé au risque de décès. Ainsi, l'évaluation de la vitesse de progression basée sur la V_{max} est retenue dans les recommandations européennes avec un seuil de progression rapide défini pour une $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an [30]. Certains facteurs prédictifs de progression rapide sont partagés avec la maladie coronarienne comme l'âge [31], le sexe [32], le tabagisme [33], les dyslipidémies [34], le diabète [35], l'hypertension [36] mais sont

inconstamment retrouvés et leur implication respective reste incertaine. De nombreux travaux ont montré qu'une SVA initiale importante ou une Vmax initiale élevée étaient prédictifs de progression rapide [28,33].

Plusieurs études rétrospectives ont suggéré une progression rapide du RA et une survie moindre sur de faibles effectifs de patients en insuffisance rénale terminale dialysée [37-40]. D'autres travaux avaient mentionné la présence d'une créatininémie plus élevée chez les patients avec une progression rapide [32,41] mais sans mettre en évidence d'association statistique significative entre la fonction rénale et la progression du RA [32,33] posant la question du potentiel haut risque de progression attribué à l'IRC. Dans ce contexte, l'évaluation spécifique de la progression du RA chez les IRC est indispensable.

2 LE RETRECISSEMENT AORTIQUE DANS LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

2.1 La maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique se caractérise par une altération irréversible du système de filtration glomérulaire, de la fonction tubulaire et endocrine des reins. Elle est définie par la présence pendant plus de 3 mois consécutifs d'une IRC caractérisée par un DFG < 60 ml/min/1,73m² et/ou des marqueurs d'atteinte rénale (micro-albuminurie, protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalie morphologique rénale), et ce indépendamment de sa cause. Il s'agit d'une pathologie fréquente avec une prévalence en France évaluée à 10 % de la population générale et qui atteint 30% chez les patients de plus de 70 ans. Selon les données du registre REIN (Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie), près de 50 000 patients nécessitent un recours à la dialyse [42]. La dialyse est un traitement de suppléance qui permet d'éliminer une partie des déchets accumulés par l'organisme, appelés toxines urémiques, et de rétablir l'équilibre hydro-électrolytique indispensable à la vie. Chaque année, environ 9500 patients sont incidents en dialyse en France [42].

2.2 Complications cardiovasculaires de la maladie rénale chronique

La progression l'IRC est responsable d'une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue. Près de 60% des patients dialysés vont présenter une maladie cardiovasculaire évolutive telles que les coronaropathies ou l'insuffisance cardiaque congestive entraînant le décès [43]. Les calcifications cardiovasculaires sont responsables de troubles hémodynamiques altérant la qualité de vie et ont un impact majeur sur la survie. Le RA est particulièrement fréquent chez les patients IRC.

2.3 Impact de l'insuffisance rénale chronique dans l'histoire naturelle du rétrécissement aortique

2.3.1 Épidémiologie

Chez les patients IRC, la prévalence du RA avoisine 9,5% contre 3,5% en population générale [44]. L'IRC représente un sur-risque de développer un RA de 30%, ce sur-risque s'accroît à 150% chez les patients dialysés. De ce fait, l'incidence cumulée du RA proche de 1/1000 patient année en population générale atteint 8,2/1000 patient année lorsque le DFG passe sous le seuil de 30 ml/min/1,73m² [45] (Figure 6). La présence d'une insuffisance rénale chez un patient avec un RA est associée à une mortalité accrue [44,46]. Dans un récent travail mené sur une large cohorte de RA sévères, la présence d'une insuffisance rénale sévère était associée à une augmentation du risque ajusté de mortalité HR 2,16 IC 95% [1,67–2,79]; p<0,001 [47].

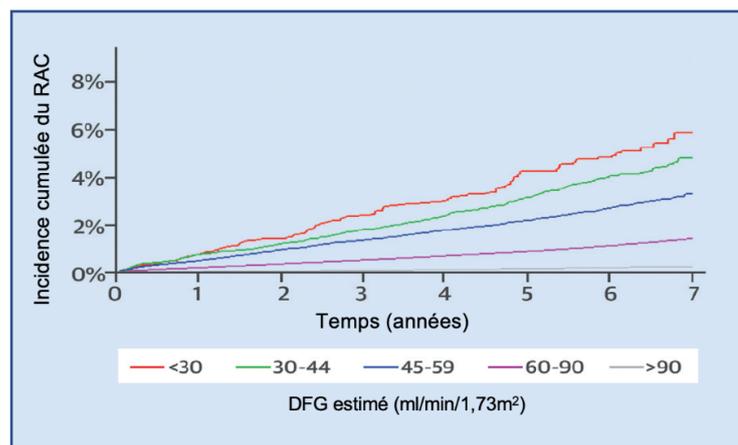


Figure 6 : Incidence cumulée du rétrécissement aortique selon le stade d'insuffisance rénale chronique
L'insuffisance rénale chronique favorise le développement du rétrécissement aortique calcifié. DFG : Débit de filtration glomérulaire. RAC : rétrécissement aortique calcifié. Adapté de Vavilis G. et al.[45].

2.3.2 Traitements

L'arsenal médicamenteux est pauvre, aucun traitement pharmacologique disponible ne semble pouvoir ralentir la progression du RA [48]. Le traitement de référence est le remplacement valvulaire aortique (RVA) chirurgical ou percutané. La stratégie thérapeutique en population générale est bien codifiée par les recommandations européennes (Annexe 1) [30]. L'amélioration des techniques chirurgicales et anesthésiques a permis d'augmenter la proportion de patients IRC pouvant bénéficier du RVA [49]. Néanmoins, il n'existe pas de recommandation spécifique aux patients IRC alors que les complications secondaires à la chirurgie sont plus importantes [50] et la mortalité hospitalière au décours de la chirurgie deux

fois plus élevée [49] qu'en population générale. L'avènement du RVA percutané (TAVI) a permis d'élargir les indications aux patients à haut risque chirurgical et contre indiqués à la chirurgie avec des résultats encourageants et une morbi-mortalité diminuée par rapport à la chirurgie [51]. Cependant, malgré des résultats du RVA en deçà des attentes chez les IRC, le pronostic de ces patients sous traitement conservateur est effroyable [47].

3 OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE TRAVAIL

La prévalence du RA est significativement plus importante chez les patients avec une IRC. Aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'impact du DFGe sur la progression du RA. Notre objectif principal était d'analyser dans un large registre la relation entre le stade de l'insuffisance rénale et la progression du RA déterminée en échocardiographie. Nos objectifs secondaires étaient (1) de déterminer l'impact d'une progression rapide sur le pronostic vital et fonctionnel des patients IRC et (2) de mettre en évidence des paramètres biologiques associés à la progression rapide chez les patients IRC.

Nous avons émis l'hypothèse que la progression hémodynamique du RA était accrue chez les patients avec un DFGe altéré, que la progression rapide déterminée en échocardiographie était associée à l'apparition précoce de symptômes et à une mortalité accrue, et que les troubles du métabolisme phosphocalcique et l'inflammation présents chez les patients IRC étaient associés à la progression rapide du RA.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1 POPULATION D'ETUDE

Nous avons inclus dans une base de données électronique les patients consécutifs de 2003 à 2018, âgés de plus de 18 ans, atteints d'un RA (calcification des feuillets valvulaires aortiques responsable d'un obstacle à l'éjection du sang défini par une $V_{max} \geq 2,5\text{m/s}$), dans deux laboratoires d'échocardiographie (Amiens, France et Bruxelles, Belgique). Nous avons rétrospectivement identifié les patients qui avaient bénéficié d'au moins une échocardiographie de suivi à plus d'un an de l'examen initial sans remplacement valvulaire ou dilatation valvulaire durant l'intervalle. Les critères d'exclusion étaient : 1) Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche (FEVG) $<50\%$ à l'inclusion ou sur l'échocardiographie de suivi ; 2) insuffisance mitrale ou aortique modérée ou sévère ; 3) prothèse valvulaire, rétrécissement mitral, cardiopathie congénitale (à l'exception de la bicuspidie aortique), sténoses aortiques supra ou sous valvulaire, obstruction dynamique de la chambre de chasse du VG ; 4) transplantation rénale à l'inclusion, instauration de la dialyse ou transplantation au cours du suivi, dosage de créatinine sérique non disponible, hyperparathyroïdie primitive ; 5) refus de participer à l'étude. Les ETT de contrôle étaient réalisées dans le cadre du suivi habituel des patients. Lorsque plusieurs ETT de suivi étaient disponibles, l'ETT la plus éloignée de l'inclusion a été prise en compte. Au total, 665 patients (âge moyen 75 ± 11 ans) ont été inclus dans l'étude, le diagramme de flux est présenté en Figure 7. Le protocole d'étude a été approuvé par les comités d'éthique indépendants et réalisé conformément aux réglementations institutionnelles, dans le respect des exigences légales de chaque état et en accord avec les principes de la déclaration révisée d'Helsinki.

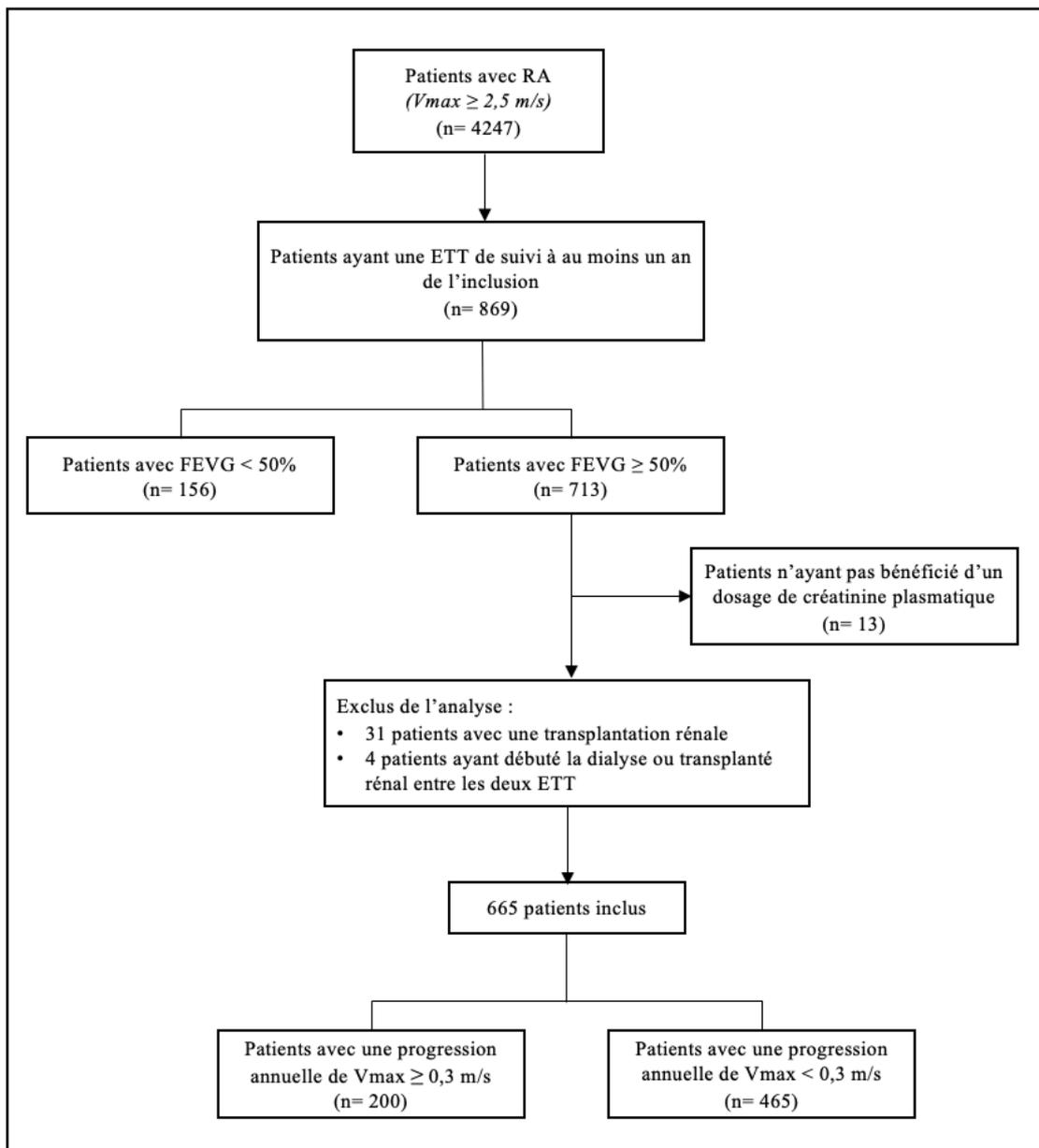


Figure 7 : Diagramme de flux de la population d'étude

RA : rétrécissement aortique, ETT : échocardiographie transthoracique, FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche.

2 DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Les données cliniques et démographiques à l'inclusion étaient collectées à partir des dossiers médicaux. Nous avons précisé l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la surface corporelle, les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme actif ou sevré dans les 5 ans), les antécédents de coronaropathie, de fibrillation atriale, de cirrhose hépatique, de maladie pulmonaire, de connectivite et de cancer. L'ensemble des comorbidités étaient recueillies et utilisées pour le calcul du score de

comorbidité de Charlson [52] détaillé en Annexe 2. L'âge et l'insuffisance rénale (variable d'intérêt) ont été exclus de ce score. Nous avons précisé la symptomatologie à l'inclusion et lors de l'échocardiographie de suivi en utilisant les stades NYHA (New York Heart Association) de dyspnée décrits en Annexe 3. L'interrogatoire par le cardiologue référent permettait d'authentifier la présence d'angor ou de lipothymies et syncopes en lien avec le RA. L'apparition ou l'aggravation des symptômes (+ 1 stade de dyspnée selon NYHA, angor ou syncope) étaient recueillies lors de l'ETT de suivi. Les traitements des patients étaient recueillis à l'inclusion.

Le dosage de la créatinine plasmatique a été standardisé à la méthode de référence (dilution isotopique) dans chaque centre. Le débit de filtration glomérulaire a été estimé (DFGe) par l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease EPIdemiology Collaboration) à partir des valeurs de créatininémie à l'inclusion [53]. La population d'étude a été divisée en fonction du DFGe, selon la classification KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [54]. L'IRC a été définie pour un DFGe < 60 ml/min/1,73 m². Les patients dialysés et transplantés ont été identifiés à partir des dossiers médicaux. Étaient exclus les patients présentant une insuffisance rénale aiguë définie par une augmentation >50% ou ≥0,3 mg/dL de la créatininémie par rapport aux valeurs moyennes des trois mois précédant l'ETT. Les données biologiques (urée, calcium, phosphate, hémoglobine, protéine C-réactive (CRP), high-density lipoprotein (HDL) cholestérol, low-density lipoprotein (LDL) cholestérol et triglycérides) ont été recueillies rétrospectivement à partir de bilans biologiques réalisés dans le cadre de consultations de suivi dans les trois mois précédant l'inclusion. Pour les patients dialysés, les résultats biologiques provenaient de bilans réalisés avant la dialyse, en milieu de semaine. Lorsque plusieurs valeurs étaient disponibles, la moyenne des valeurs des trois mois précédant l'inclusion était réalisée.

3 ÉCHOCARDIOGRAPHIE

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie-doppler par voie transthoracique complète à l'inclusion et au cours du suivi, réalisées au sein des laboratoires d'échocardiographie du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, France et des Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique. Chez les patients dialysés, les échocardiographies étaient réalisées dans le cadre de bilans de suivi systématique le lendemain de la séance de dialyse. Les mesures étaient établies à partir de la moyenne de trois cycles cardiaques chez les patients en rythme sinusal et cinq cycles cardiaques en cas de fibrillation

atriale. Le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (dCCVG) était mesuré selon les recommandations [3] en vue parasternale grand axe avec zoom, en protosystole, au niveau de l'insertion des cusps aortique (Figure 8).

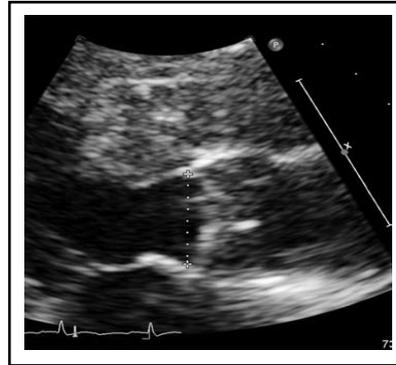


Figure 8 : Mesure du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche en échocardiographie transthoracique

Incidence para sternale longitudinale zoomée. La mesure est prise en systole, au ras de l'insertion des sigmoïdes, de bord interne à bord interne. Adapté de Cohen et al. [55]

L'intégrale temps-vitesse du flux de la chambre de chasse aortique (ITVsousAo) était mesurée en Doppler pulsé par voie apicale cinq cavités (Figure 9 A et B). Le flux transvalvulaire était mesuré de façon systématique dans les différentes incidences (apicale, para-sternale droite, sus sternale et sous xyphoïdienne) en Doppler continu (sonde couplée à l'imagerie bidimensionnelle) et/ou à l'aide de la sonde Pedoff (Figure 9 C). La vue identifiant les vitesses les plus élevées était retenue pour déterminer la vitesse maximale V_{max} et le gradient moyen transvalvulaire aortique. Nous nous sommes assurés que la même voie avait été utilisée lors de l'examen de suivi.

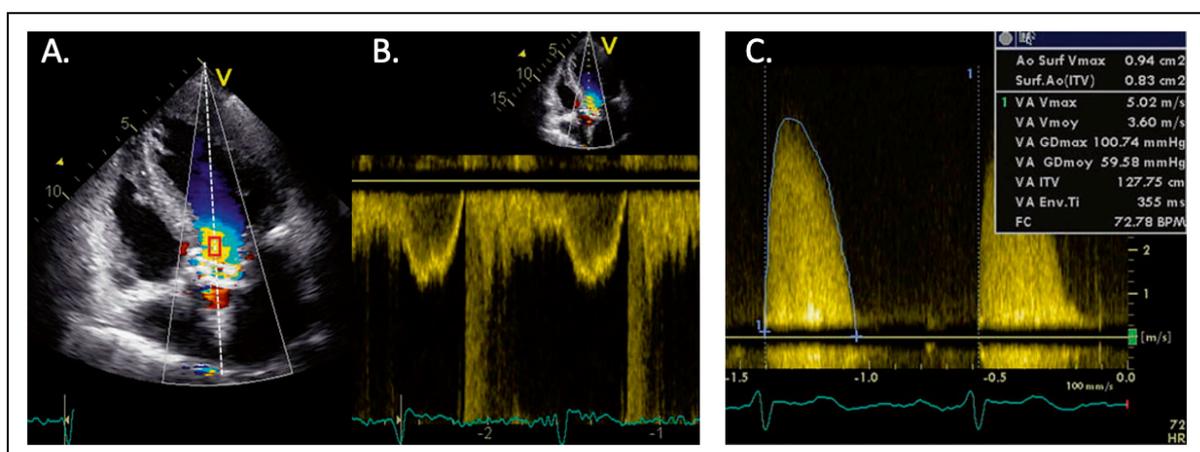


Figure 9 : Évaluation Doppler du rétrécissement aortique.

A. Incidence apicale 5 cavités modifiée utilisée pour l'acquisition en Doppler pulsé en sous-aortique
 B. Enregistrement du flux sous-aortique (Doppler pulsé). Complexes de flux laminaire situés juste avant la zone d'aliasing, utilisés pour le calcul de l'intégrale temps-vitesse sous-aortique.
 C. Enregistrement du flux transvalvulaire aortique avec la sonde Pedoff. Incidence parasternale droite : ici le pic de vitesse transvalvulaire dépasse 5 m/s. Adapté de Cohen et al. [55]

La surface de la valve aortique (SVA) effective était calculée en utilisant l'équation de continuité [3]: $SVA = \pi \times d_{CCVG}^2/4 \times ITV_{\text{sousAo}} / ITVAo$ (Figure 10). Le volume d'éjection systolique était calculé en multipliant le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (d_{CCVG}) par l' ITV_{sousAo} , et était indexé à la surface corporelle.

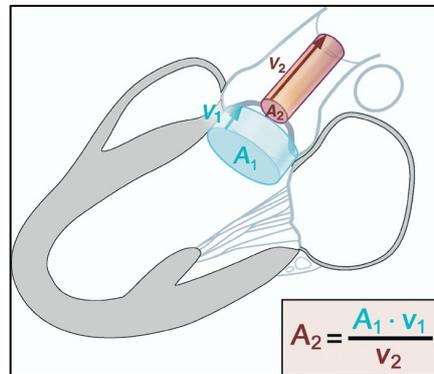


Figure 10 : Calcul de la surface valvulaire aortique par l'équation de continuité.
Adapté de Baumgartner et al. [3]

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était calculée par la méthode de Simpson biplan en vue apicale quatre cavités et deux cavités ou estimée visuellement lorsque cela était impossible [56]. Les diamètres ventriculaires gauche et les épaisseurs pariétales étaient mesurés en mode temps-mouvement (TM) en télédiastole et télésystole. La masse ventriculaire gauche était calculée par la formule de l'*American Society of Echocardiography* et indexée à la surface corporelle [56]. L'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) était obtenue à partir du flux d'insuffisance tricuspide en Doppler continu additionné à la pression auriculaire droite estimée à partir de la taille et de la compliance de la veine cave inférieure [57].

4 SUIVI ET CRITERES DE JUGEMENT

Le délai moyen entre les 2 échocardiographies était de $3,5 \pm 2,4$ ans, le délai médian [1^{er}-3^{ème} quartile] était de 2,8 [1,80-4,69] ans, la durée moyenne de suivi clinique était de $5,9 \pm 3,5$ ans. Tous les patients ont bénéficié d'un suivi régulier par l'intermédiaire de consultations et/ou ETT au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, France et des Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique. Quelques patients ont bénéficié d'un suivi clinique dans les hôpitaux publics ou privés travaillant en collaboration avec les centres référents. Les informations concernant la survenue d'évènements, le remplacement valvulaire ou le décès ont

été obtenus grâce aux dossiers d'hospitalisation, aux certificats de décès, en contactant les cardiologues et/ou les médecins traitants des patients et dans de rares cas leur entourage.

Nous avons étudié la progression du RA basée sur des critères échocardiographiques et cliniques en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale. Le critère de jugement principal était la progression échocardiographique définie par l'augmentation annuelle de la Vmax. Le critère de jugement principal était analysé au terme du suivi échocardiographique. En accord avec les recommandations européennes, une augmentation de la Vmax annuelle $\geq 0,3$ m/s définissait les patients avec une progression rapide du RA [30].

5 ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel SPSS version 27 (IBM, New York, USA). La population d'étude a été divisée en 4 groupes en fonction du DFGe à l'inclusion : normal, avec un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²; IRC légère, avec un DFGe compris entre 45 et 59 ml/min/1,73 m²; IRC modérée avec un DFGe compris entre 30 et 44 ml/min/1,73 m²; et IRC sévère avec un DFGe < 30 ml/min/1,73 m² ou dialysé. Le groupe normal (DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²) a été utilisé comme référence. La normalité des séries a été vérifiée grâce au test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables continues étaient exprimées en moyenne \pm écart type et les variables catégorielle en nombre et pourcentage. Les relations entre les variables continues des différents groupes étaient étudiées en utilisant le test ANOVA à un facteur. Les relations entre les variables catégorielles étaient étudiées en utilisant le test du χ^2 de Pearson. La significativité des différences entre les groupes et le groupe normal (DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²) a été évaluée en cas de significativité au test ANOVA. Les différences individuelles intergroupe ont été comparées par le test de Mann Whitney (avec correction de Bonferroni pour comparaison multiple) pour les variables continues et par le test du χ^2 pour les variables catégorielles. Au sein d'un même groupe d'IRC, la comparaison des variables entre l'inclusion et la fin du suivi a été étudiée à l'aide du test T pour échantillons appariés. La progression annuelle a été calculée par la différence entre la dernière et la première mesure réalisée en ETT divisée par le délai entre les deux échocardiographies.

Le taux de survie globale sans événement (décès, symptômes, remplacement valvulaire) en fonction du stade d'insuffisance rénale et de la progression rapide ou non a été estimé grâce à la méthode de Kaplan Meir, au cours du suivi échocardiographique ou clinique et comparé grâce au test du Log-Rank bilatéral. Pour l'analyse sous suivi médical, les données étaient censurées à la date de la chirurgie cardiaque (si réalisée).

Les analyses en régression linéaire uni et multivariée ont été réalisées pour identifier les facteurs associés à la progression annuelle de la Vmax, les analyses en régression logistique uni et multivariées ont été réalisées pour identifier les facteurs associés à la progression rapide ($V_{max} \geq 0,3\text{m/s/an}$). Dans le modèle 1, nous avons utilisé les covariables reconnues classiquement dans la littérature, sur base épidémiologique, comme ayant un impact sur la progression du RA ainsi que les covariables associées à la mortalité. Ces covariables étaient l'âge, la SVA à l'inclusion, le sexe, la surface corporelle, la présence d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie, d'un diabète, d'un tabagisme (actif ou sevré depuis moins de 5 ans), d'une fibrillation atriale, d'une coronaropathie. L'âge, la surface corporelle, et la SVA ont été utilisées comme des variables continues. Dans le modèle 2, les covariables associées à une progression en univarié ($p < 0,1$) ont été utilisés. Les covariables en lien avec la fonction rénale (créatinine, DFGe, stade d'IRC) mesurent le même phénomène et ont donc été incluses individuellement dans chacun des modèles pour éviter toute colinéarité. Les mêmes analyses ont été réalisées pour la SVA, la progression rapide a été définie pour une diminution de la SVA $\geq 0,10 \text{ cm}^2/\text{an}$. Dans un deuxième temps nous avons analysé l'impact de la vitesse de progression du RA sur la survenue d'événements (décès, RVA, symptômes) à l'aide d'un modèle de Cox ajusté à l'âge, la SVA à l'inclusion, le sexe, la surface corporelle, la présence d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie, d'un diabète, d'un tabagisme (actif ou sevré depuis moins de 5 ans), d'une fibrillation atriale, d'une coronaropathie. Enfin, au sein du sous-groupe des IRC, nous avons isolé les patients qui avaient bénéficié d'un bilan biologique étendu à l'inclusion (ionogramme, bilan phosphocalcique, numération de formule sanguine, bilan lipidique et inflammatoire). Dans ce sous-groupe de 205 patients, les analyses en régression linéaire et logistique uni et multivariées ont été réalisées pour identifier des paramètres biologiques associés à la progression. Pour tous les tests, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Toutes les valeurs de p sont issues de tests bilatéraux.

RÉSULTATS

1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

La population étudiée comportait 665 patients, le DFGe moyen était de $64,7 \pm 23,1$ ml/min/1,73m². 401 patients ne présentaient pas d'IRC, 126 patients avaient une IRC légère (DFGe 45-59 ml/min/1,73m²), 92 patients avaient une IRC modérée (DFGe 30-44 ml/min/1,73m²) et 46 patients présentaient une IRC sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73m²) dont 16 patients hémodialysés. L'âge moyen était de 75 ± 11 ans avec 54,3 % d'hommes, 80% des patients étaient hypertendus et 30% diabétiques.

1.1 **Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques à l'inclusion**

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population d'étude à l'inclusion sont résumées dans le Tableau 2.

Les patients sans insuffisance rénale étaient significativement plus jeunes 72,8 ans en comparaison à ceux en IRC légère 78,5 ans ($p < 0,001$), en IRC modérée 78,9 ans ($p < 0,001$), et ceux en IRC sévère 76,8 ans ($p < 0,05$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ni en termes de sexe ($p = 0,08$), ni de surface corporelle ($p = 0,524$) mais les patients IRC modérés avaient un indice de masse corporelle supérieur aux patients avec une fonction rénale normale ($p < 0,01$). La pression artérielle systolique n'était pas différente entre les groupes, la pression artérielle diastolique était significativement plus basse chez les patients IRC sévères ($p < 0,01$). Les patients du groupe IRC sévère étaient plus symptomatiques à l'inclusion avec 23,9% d'entre eux en stade 3 ou 4 de dyspnée NHYA ($p < 0,01$).

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, l'antécédent d'hypertension était retrouvé plus fréquemment chez les patients IRC (p global $< 0,001$), de même que le diabète ($p = 0,001$). Les patients avec une IRC modérée présentaient moins souvent une dyslipidémie ($p < 0,05$). Aucune différence n'était retrouvée sur le tabagisme entre les groupes. Les patients en IRC modérée et sévère avaient plus fréquemment des antécédents de coronaropathie ($p < 0,01$) mais seuls les IRC sévères avaient présenté plus d'infarctus du myocarde ($p < 0,05$) que les non IRC. La fibrillation atriale était plus prévalente chez les patients en IRC modérée et sévère ($p < 0,05$) par rapport aux patients normo-rénaux. A tous les stades d'IRC, les patients avaient significativement plus de comorbidités (score de Charlson) ($p < 0,001$ pour les IRC modérés et sévères et $p < 0,05$ pour les IRC légers) et un Euroscore II plus élevé ($p < 0,001$ pour tous) que les patients non IRC.

Sur le plan thérapeutique, les patients avec une altération modérée de la fonction rénale bénéficiaient plus souvent d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2) (68,5% versus 44,9%, $p<0,001$). Aucune différence significative n'était retrouvée pour les bêta-bloquants, les antagonistes calciques et les statines. Les patients avec une IRC modérée ou sévère étaient plus souvent traités par des anti-vitamine K ($p<0,05$).

Concernant les données biologiques, la créatinine sérique moyenne était de 74,5 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe sans IRC, 102 $\mu\text{mol/l}$ chez les IRC légers, 133 $\mu\text{mol/l}$ chez les IRC modérés et 390 $\mu\text{mol/l}$ chez les IRC sévères ce qui correspond respectivement à des DFGe de 80, 52, 39 et 18 ml/min/1,73m^2 ($p<0,001$ pour chaque groupe vs non IRC). L'urée était également augmentée à tous les stades de l'IRC ($p<0,001$). Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la calcémie, à l'inverse du phosphate, significativement plus élevé chez les IRC sévères (1,41 vs 1,06 mmol/l , $p<0,001$). Les patients IRC sévères avaient un HDL-cholestérol plus bas ($p<0,05$) que les normo-rénaux. Aucune différence significative n'était retrouvée concernant le LDL-cholestérol ou les triglycérides. L'hémoglobine était significativement plus basse (11,6 et 12,5 versus 13,3 g/dl respectivement dans les groupes sévères et modérés versus normal $p<0,001$). Enfin, les patients IRC sévères et modérés avaient une inflammation plus marquée avec une CRP plus élevée (respectivement $p<0,01$ et $p<0,05$).

Concernant les patients hémodialysés, la durée moyenne en dialyse était de $78,2 \pm 96$ mois. Les patients dialysés étaient plus jeunes que les IRC sévères non dialysés ($p=0,031$). Aucune différence significative en termes d'antécédents médicaux, de facteurs de risque cardiovasculaire ou de traitements n'a été mise en évidence. La créatinine moyenne pré-dialyse était de 735 $\mu\text{mol/l}$. Les caractéristiques respectives des patients IRC sévères non dialysés et dialysés sont rapportées dans le Tableau supplémentaire 1.

Tableau 2 : Caractéristiques initiales de la population d'étude selon le stade d'insuffisance rénale chronique.

Variable					p
	Normal (n=401)	IRC légère (n=126)	IRC modérée (n=92)	IRC sévère (n=46)	
Caractéristiques cliniques, démographiques et symptômes					
Age (années)	72,8 ± 12,4	78,5 ± 7,6†	78,9 ± 7,9†	76,8 ± 9,4*	<0,001
Sexe masculin (n, %)	224 (55,9%)	57 (45,3%)	50 (54,3%)	30 (65,2%)	0,080
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	27,1 ± 4,8	27,8 ± 4,9	28,8 ± 5,0§	27,3 ± 5,4	0,025
Surface corporelle (m ²)	1,86 ± 0,2	1,84 ± 0,2	1,88 ± 0,2	1,86 ± 0,2	0,524
Pression artérielle systolique (mmHg)	139 ± 19	143 ± 19	143 ± 22	142 ± 18	0,097
Pression artérielle diastolique (mmHg)	77 ± 11	77 ± 13	74 ± 12	71 ± 14§	0,010
Fréquence cardiaque (battements/min)	71 ± 13	70 ± 13	74 ± 16	71 ± 12	0,186
Stade NYHA (n, %)					
1-2	365 (91,0%)	110 (87,3%)	78 (84,8%)	35 (76,1%)§	0,013
3-4	36 (9,0%)	16 (12,7%)	14 (15,2%)	11 (23,9%)§	0,013
Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire					
Hypertension (n, %)	300 (74,8%)	107 (84,9%)*	85 (92,4%)†	43 (93,5%)§	<0,001
Diabète (n, %)	102 (25,4%)	35 (27,8%)	35 (38,0%)*	23 (50,0%)§	0,001
Dyslipidémie (n, %)	220 (54,9%)	60 (47,6%)*	60 (65,2%)	32 (69,6%)	0,015
Tabagisme (n, %)	84 (20,9%)	15 (11,5%)	14 (15,2%)	11 (23,9%)	0,081
Coronaropathie (n, %)	144 (35,9%)	40 (31,7%)	49 (53,2%)§	27 (58,7%)§	<0,001
Antécédent d'infarctus du myocarde (n, %)	37 (9,2%)	7 (5,6%)	13 (14,1%)	9 (19,6%)*	0,023
Antécédent de fibrillation atriale (n, %)	84 (20,9%)	36 (28,6%)	29 (31,5%)*	16 (34,8%)*	0,032
Maladie pulmonaire sévère (n, %)	63 (15,7%)	14 (11,1%)	17 (18,5%)	5 (10,9%)	0,368
Score de comorbidité de Charlson (sans âge ni fonction rénale)	1,62 ± 1,6	2,03 ± 1,7*	2,30 ± 1,5†	2,9 ± 1,82†	<0,001
Euroscore II	1,72 ± 1,7	2,45 ± 1,9†	3,85 ± 2,9†	3,85 ± 3,1†	<0,001
Traitements					
IEC/ARA 2	180 (44,9%)	63 (50,0%)	63 (68,5%)†	24 (52,2%)	0,001
β-bloquants	168 (41,9%)	62 (49,2%)	40 (43,5%)	28 (60,9%)*	0,065
Inhibiteurs calciques	110 (27,4%)	35 (27,8%)	31 (33,7%)	14 (30,4%)	0,669
Statines	202 (50,4%)	65 (51,6%)	54 (58,7%)	30 (65,2%)	0,162
Anti-vitamine K	55 (13,7%)	25 (19,8%)	22 (23,9%)*	12 (26,1%)*	0,023
Paramètres biologiques					
Créatininémie (μmol/l)	74,5 ± 14,6	102,0 ± 15,2†	133,2 ± 20,8†	390,2 ± 287,6†	<0,001
DFGe selon CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	79,9 ± 13,4	52,4 ± 4,4†	38,9 ± 4,0†	18,1 ± 9,8†	<0,001
Urée (mmol/l)	6,13 ± 1,9	8,17 ± 3,2†	10,6 ± 3,4†	19,1 ± 8,1†	<0,001
Calcémie (mmol/l) ‡	2,28 ± 0,13	2,29 ± 0,14	2,27 ± 0,16	2,25 ± 0,15	0,324
Phosphatémie (mmol/l) ‡	1,06 ± 0,18	1,05 ± 0,18	1,10 ± 0,19	1,41 ± 0,52†	0,001
LDL-cholestérol (g/l)	1,05 ± 0,37	1,03 ± 0,37	0,96 ± 0,30	0,97 ± 0,46	0,323
HDL-cholestérol (g/l)	0,55 ± 0,20	0,51 ± 0,14	0,48 ± 0,15	0,45 ± 0,18*	0,006
Triglycérides (g/l)	1,21 ± 0,60	1,17 ± 0,43	1,34 ± 0,66	1,48 ± 1,16	0,102
Hémoglobine (g/dl)	13,33 ± 1,60	12,90 ± 1,72	12,48 ± 1,85†	11,61 ± 1,61†	<0,001
Protéine C réactive (mg/l) §	3,67 ± 0,3	4,59 ± 3,9	5,02 ± 0,6*	6,09 ± 0,9§	0,011

Les variables continues de distribution normale sont exprimées en moyenne ± déviation standard, les variables catégorielles en nombre et pourcentage. Le groupe Normal correspond aux patients avec un DFGe ≥ 60ml/min/1,73m². DFGe signifie Débit de Filtration Glomérulaire estimé, CKD-EPI : Chronic Kidney Disease- Epidemiology collaboration, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, NYHA: New York Heart Association class ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, ARA 2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, * p<0.05 pour chaque classe versus normal; § p<0.01 pour chaque classe versus normal; † p<0.001 pour chaque classe versus normal ‡ Donnée disponible pour 465 patients || Donnée disponible pour 319 patients § Donnée disponible pour 388 patients.

1.2 Caractéristiques échocardiographiques initiales et au terme du suivi

Sur l'ensemble de la population, la Vmax moyenne était de $3,22 \pm 0,61$ m/s, la SVA moyenne de $1,17 \pm 0,3$ cm², le gradient moyen de $25,8 \pm 11,2$ mmHg, les médianes [1^{er}-3^{ème} quartile] respectives étaient 3,10 m/s [2,70-3,60], 1,15 cm² [0,99-1,34] et 23 [17-32] mmHg. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes à l'inclusion à l'exception de la pression artérielle pulmonaire plus élevée ($p < 0,001$) pour les IRC modérés et sévères en comparaison aux normo-rénaux.

Les paramètres échocardiographiques sont rapportés dans le Tableau 3. Concernant les paramètres aortiques, une diminution de la SVA et de la SVA indexée ainsi qu'une augmentation de la Vmax et du gradient moyen était retrouvées pour tous les groupes ($p < 0,001$) entre l'inclusion et l'échocardiographie de suivi. Le volume d'éjection systolique indexé ne variait pas entre les 2 examens échocardiographiques. Concernant les paramètres ventriculaires gauche et droit, le diamètre télédiastolique du ventricule gauche diminuait de façon significative entre les 2 ETT (48,6 versus 48 mm, $p = 0,032$) chez les normo-rénaux. La masse ventriculaire gauche indexée augmentait significativement ($p = 0,003$ et $p = 0,009$) respectivement chez les non IRC et les IRC modérés. La pression artérielle pulmonaire était significativement plus importante lors de l'ETT de suivi pour tous les patients à l'exception des IRC sévères ($p = 0,07$).

Tableau 3 : Caractéristiques échocardiographiques initiales et à la fin du suivi en fonction du stade d'insuffisance rénale chronique.

Variable	Normal (n=401)			IRC légère (n=126)			IRC modérée (n=92)			IRC sévère (n=46)		
	Initiale	Finale	p	Initiale	Finale	p	Initiale	Finale	p	Initiale	Finale	p
Valve aortique												
Surface valvulaire aortique (cm ²)	1,17 ± 0,31	0,92 ± 0,28	<0,001	1,16 ± 0,30	0,87 ± 0,28	<0,001	1,14 ± 0,27	0,85 ± 0,25	<0,001	1,18 ± 0,26	0,81 ± 0,21	<0,001
Surface valvulaire aortique indexée (cm ² /m ²)	0,64 ± 0,17	0,51 ± 0,15	<0,001	0,64 ± 0,16	0,49 ± 0,15	<0,001	0,61 ± 0,17	0,47 ± 0,16	<0,001	0,64 ± 0,15	0,44 ± 0,13	<0,001
Vmax aortique (m/s)	3,23 ± 0,61	3,88 ± 0,75	<0,001	3,20 ± 0,62	3,85 ± 0,71	<0,001	3,29 ± 0,62	3,90 ± 0,71	<0,001	3,09 ± 0,56	3,92 ± 0,75	<0,001
Gradient moyen transaortique (mmHg)	25,9 ± 11,1	37,8 ± 15,8	<0,001	25,6 ± 11,8	37,2 ± 15,4	<0,001	27,1 ± 11,4	37,8 ± 14,7	<0,001	23,4 ± 10,0	38,5 ± 15,7	<0,001
VES indexé (ml/m ²)	44,2 ± 10,2	43,0 ± 11,0	0,190	43,3 ± 11,7	44,7 ± 10,4	0,289	43,5 ± 11,6	44,5 ± 13,1	0,628	43,9 ± 8,5	40,4 ± 12,6	0,532
Fonction ventriculaire droite et gauche												
Diamètre télédiastolique du VG (mm)	48,6 ± 5,5	48,0 ± 6,5	0,032	48,8 ± 6,4	47,9 ± 6,6	0,168	48,5 ± 5,9	48,1 ± 6,3	0,542	49,2 ± 4,5	48,1 ± 5,4	0,222
Diamètre télésytolique du VG (mm)	29,9 ± 5,0	29,6 ± 5,8	0,338	29,6 ± 6,0	29,8 ± 6,8	0,719	29,6 ± 5,6	29,4 ± 6,4	0,818	30,3 ± 4,1	31,3 ± 4,5	0,143
Masse VG indexée (g/m ²)	107,2 ± 33,3	113,0 ± 40,5	0,003	104,4 ± 30,1	111,0 ± 35,1	0,075	108,9 ± 31,5	119,1 ± 37,5	0,009	109,9 ± 29,0	110,2 ± 28,3	0,565
Fraction d'éjection du VG (%)	65,7 ± 7,5	65,5 ± 8,0	0,694	67,2 ± 8,1	65,8 ± 9,0	0,107	67,0 ± 8,8	66,3 ± 10,2	0,458	65,7 ± 9,1	64,0 ± 6,7	0,288
Débit cardiaque (l/min)	6,20 ± 1,5	6,08 ± 1,5	0,431	5,57 ± 1,1	5,01 ± 0,9	0,016	6,11 ± 1,0	5,98 ± 1,9	0,736	6,34 ± 0,7	5,72 ± 1,4	0,232
PAPS (mmHg) ‡	33,8 ± 9,9	37,7 ± 12,4	<0,001	34,3 ± 10,4	39,4 ± 14,3	<0,001	39,0 ± 14,8	42,1 ± 14,8	0,008	38,3 ± 12,7	43,4 ± 13,4	0,073
E/E' ratio	11,2 ± 4,7	11,9 ± 7,1	0,272	10,8 ± 3,5	12,1 ± 5,0	0,102	12,8 ± 5,3	14,5 ± 6,2	0,169	12,7 ± 4,6	14,0 ± 5,3	0,249

Les variables continues de distribution normale sont exprimées en moyenne ± déviation standard. Le groupe Normal correspond aux patients avec un DFGe ≥ 60ml/min/1,73m². DFGe signifie Débit de Filtration Glomérulaire estimé, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, VES : Volume d'Ejection Systolique, VG : ventricule gauche, PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique.

‡ Donnée disponible pour 510 patients || Donnée disponible pour 351 patients

Lors de l'inclusion, il n'y avait aucune différence significative entre les groupes excepté pour la PAPS (p global=0,001).

1.3 Progression échocardiographique et clinique selon le stade d'insuffisance rénale chronique

Dans l'ensemble de la cohorte, la Vmax progressait en moyenne de $0,22 \pm 0,19$ m/s/an soit $7,15\% \pm 6,15\%$ de la Vmax initiale (médiane [1^{er}; 3^{ème} quartile] $0,19 [0,09 ; 0,33]$ m/s/an). Le gradient suivait la même progression que la Vmax avec en moyenne une augmentation de $3,98 \pm 3,78$ mmHg/an (médiane $3,27 [1,27 ; 5,79]$ mmHg/an. La réduction de la SVA était en moyenne de $-0,09 \pm 0,09$ cm²/an, ce qui correspond à une réduction relative par rapport à la valeur initiale de $-7,7\% \pm 7,1\%$ la médiane était de $-0,08 [-0,04 ; -0,13]$ cm²/an. Après normalisation à la surface corporelle, la réduction de SVA était de $-0,05 \pm 0,05$ cm²/an, la médiane était de $-0,04 [-0,02 ; -0,07]$ cm²/an. Le délai entre les deux examens échocardiographiques était significativement plus court pour le groupe IRC modérée ($p < 0,05$) par rapport au groupe non IRC. Au terme du suivi clinique de l'étude 268 patients étaient décédés.

1.3.1 Progression échocardiographique

Les données de progression échocardiographique sont présentées dans le Tableau 4. La Vmax progressait significativement plus rapidement chez les patients en IRC sévère $0,34 \pm 0,24$ m/s/an ($p < 0,001$) par rapport aux normo-rénaux $0,21 \pm 0,19$ m/s/an. L'augmentation du gradient moyen était également plus marquée chez les patients avec une IRC sévère ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les patients en IRC légère et les patients non IRC en termes de Vmax et de gradient moyen. La SVA diminuait significativement pour tous les stades d'IRC $-0,15 \pm 0,11$ ($p < 0,001$), $-0,12 \pm 0,09$ ($p < 0,001$) et $-0,09 \pm 0,08$ cm²/an ($p < 0,05$) respectivement pour les patients IRC sévères, modérés et légers par rapport aux patients non IRC. Des résultats similaires étaient retrouvés pour la réduction de SVA indexée.

1.3.2 Progression clinique

Au terme du suivi clinique, la proportion de patients décédés était plus importante en cas d'IRC, respectivement $80,4\%$ ($p < 0,001$) pour les IRC sévères, $53,3\%$ ($p < 0,001$) pour les IRC modérés et $40,5\%$ pour les IRC légers, en comparaison aux normo-rénaux ($32,7\%$). En cas de décès, ceux-ci survenaient plus précocement (en moyenne 56 et 59 mois versus 70 mois, $p < 0,05$) après l'inclusion chez les patients IRC sévères et modérés respectivement par rapport aux non IRC. La proportion de décès de cause cardiovasculaire était également plus importante

en cas d'IRC modérée ($p < 0,05$) ou sévère ($p < 0,001$) qu'en l'absence d'IRC. L'aggravation des symptômes au cours du suivi échocardiographique était retrouvée chez 65,2% des patients en IRC modérée contre 48,6% chez les patients normo-rénaux ($p < 0,01$).

Tableau 4 : Progression hémodynamique et clinique en fonction du stade d'insuffisance rénale.

Variable					p
	Normal (n=401)	IRC légère (n=126)	IRC modérée (n=92)	IRC sévère (n=46)	
Progression hémodynamique					
Délai entre les 2 échocardiographies (années)	3,68 ± 2,5	3,61 ± 2,3	2,99 ± 1,6*	3,02 ± 1,9	0,033
Δ Surface valvulaire aortique (cm ² /an)	-0,08 ± 0,08	-0,09 ± 0,08*	-0,12 ± 0,09†	-0,15 ± 0,11†	<0,001
Δ Surface valvulaire aortique indexée (cm ² /an/m ²)	-0,04 ± 0,04	-0,05 ± 0,05*	-0,06 ± 0,05†	-0,08 ± 0,06†	<0,001
Δ Vmax aortique (m/s/an)	0,210 ± 0,19	0,212 ± 0,17	0,241 ± 0,19	0,342 ± 0,24†	<0,001
Δ Gradient moyen transaortique (mmHg/an)	3,72 ± 3,8	3,74 ± 3,1	4,25 ± 3,7	6,03 ± 4,9†	0,001
Évolution					
Durée de suivi clinique (mois)	72,9 ± 45,6	73,8 ± 40,7	61,7 ± 33,9*	58,0 ± 33,7*	0,019
Décès (n, %)	131 (32,7%)	51 (40,5%)	49 (53,3%)†	37 (80,4%)†	<0,001
Décès de cause cardiovasculaire (n, %)	60 (22,4%)	23 (27,1%)	27 (35,5%)*	21 (51,2%)†	0,001
Délai décès (mois)	70,8 ± 36,4	68,5 ± 31,8	59,4 ± 27,7*	56,0 ± 33,8*	0,048
Apparition ou aggravation des symptômes (n, %)	195 (48,6%)	72 (57,1%)	60 (65,2%)§	26 (56,5%)	0,021

Les variables continues de distribution normale sont exprimées en moyenne ± déviation standard, les variables catégorielles en nombre et pourcentage. Le groupe Normal correspond aux patients avec un DFG_e ≥ 60ml/min/1,73m². DFG_e signifie Débit de Filtration Glomérulaire estimé, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, Δ : différence entre les valeurs lors de la deuxième et la première échocardiographie divisée par le délai entre les deux examens. * p<0.05 pour chaque classe versus normal; † p<0.001 pour chaque classe versus normal; § p<0.01 pour chaque classe versus normal.

2 IMPACT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE SUR LA PROGRESSION ANNUELLE DU RETRECISSEMENT AORTIQUE

Afin de déterminer l'impact de l'IRC sur la progression du RA, des analyses univariées et multivariées selon deux modèles ont été réalisées. Le premier modèle a été construit à partir des variables d'ajustement reconnues dans la littérature et identifiées à partir de données épidémiologiques. Le second modèle découle des covariables significatives ($p < 0,10$) de l'analyse univariée. Les résultats des analyses univariées des caractéristiques cliniques et échocardiographiques des patients sont présentés dans le Tableau supplémentaire 2A.

2.1 Effet de l'insuffisance rénale sur la progression annuelle de la Vmax

En analyse univariée, la créatinine plasmatique ($p < 0,001$), le DFGe ($p = 0,003$), la présence d'une insuffisance rénale ($p = 0,026$), d'un DFGe < 45 ml/min/1,73m² ($p = 0,001$) ou d'un DFGe < 30 ml/min/1,73m² ($p < 0,001$) étaient associés à la progression annuelle de la Vmax (Tableau 5). En analyse multivariée dans le modèle 1, la créatinine plasmatique ($p < 0,001$), le DFGe ($p = 0,005$), la présence d'un DFGe < 45 ml/min/1,73m² ($p = 0,002$) ou < 30 ml/min/1,73m² ($p < 0,001$) restaient associés à la progression annuelle de la Vmax. Dans le modèle 2, ajusté sur la SVA à l'inclusion, la symptomatologie (dyspnée NYHA), et l'antécédent de coronaropathie, seuls la créatinine plasmatique ($p = 0,001$) et le DFGe < 45 ml/min/1,73m² ($p = 0,014$) ou < 30 ml/min/1,73m² ($p < 0,001$) étaient associés à la progression annuelle de la Vmax.

Tableau 5 : Analyses uni- et multivariées par régression linéaire de l'association entre la fonction rénale et l'augmentation annuelle de la Vmax.

Variable	Augmentation annuelle de la Vmax					
	Analyse univariée		Analyse multivariée			
			Modèle 1		Modèle 2	
	Beta standardisé	p	Beta standardisé	p	Beta standardisé	p
Créatininémie (µmol/l)	0,136	<0,001	0,138	<0,001	0,120	0,001
DFGe CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	-0,116	0,003	-0,122	0,005	-0,068	0,075
IRC (vs pas d'IRC)	0,087	0,026	0,083	0,081	0,049	0,193
DFGe <45 ml/min/1,73 m ²	0,134	0,001	0,122	0,002	0,093	0,014
DFGe <30 ml/min/1,73 m ²	0,166	<0,001	0,159	<0,001	0,136	<0,001

DFGe signifie Débit de Filtration Glomérulaire estimé, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, CKD-EPI : Chronic Kidney Disease- EPIdemiology collaboration.

Modèle 1: ajusté pour l'âge (années), le sexe, la surface corporelle (m²), l'antécédent d'hypertension, de dyslipidémie, de diabète, de coronaropathie, de tabagisme, de fibrillation atriale et la surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm²). Modèle 2: ajusté pour surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm²), le stade de dyspnée NYHA (3-4 vs 1-2) et l'antécédent de coronaropathie.

2.2 Effet de l'insuffisance rénale sur la réduction annuelle de la surface aortique

En analyse univariée, la créatinine plasmatique ($p < 0,001$), le DFGe ($p < 0,001$), la présence d'une insuffisance rénale ($p < 0,001$), d'un DFGe $< 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($p < 0,001$) ou d'un DFGe $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($p < 0,001$) étaient associés à la réduction annuelle de la SVA (Tableau 6). En analyse multivariée dans le modèle 1, la créatinine plasmatique ($p < 0,001$), le DFGe ($p < 0,001$), l'insuffisance rénale chronique ($p < 0,001$), la présence d'un DFGe $< 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($p < 0,001$) ou $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($p < 0,001$) restaient associés à la réduction annuelle de la SVA. Le modèle 2 a été ajusté sur les variables significatives en analyse univariée détaillées dans le Tableau supplémentaire 4A (âge, surface corporelle, présence d'un diabète, d'une coronaropathie, d'une fibrillation atriale, score de comorbidité de Charlson (sans âge ni insuffisance rénale), Vmax et SVA à l'inclusion). Après ajustement dans le modèle 2, la créatinine plasmatique ($p < 0,001$), le DFGe ($p < 0,001$), l'insuffisance rénale chronique ($p < 0,001$), la présence d'un DFGe $< 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($p < 0,001$) ou $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($p < 0,001$) restaient associés à la réduction annuelle de la SVA.

Tableau 6 : Analyses uni- et multivariées par régression linéaire de l'association entre la fonction rénale et la réduction annuelle de la surface valvulaire aortique.

Variable	Réduction annuelle de la surface valvulaire aortique					
	Analyse univariée		Analyse multivariée			
			Modèle 1		Modèle 2	
	Beta standardisé	p	Beta standardisé	p	Beta standardisé	p
Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)	0,167	<0,001	0,150	<0,001	0,140	<0,001
DFGe CKD-EPI (ml/min/1,73 m^2)	-0,223	<0,001	-0,204	<0,001	-0,186	<0,001
IRC (vs pas d'IRC)	0,197	<0,001	0,172	<0,001	0,158	<0,001
DFGe $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	0,218	<0,001	0,197	<0,001	0,182	<0,001
DFGe $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	0,167	<0,001	0,169	<0,001	0,167	<0,001

DFGe signifie Débit de Filtration Glomérulaire estimé, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, CKD-EPI : Chronic Kidney Disease- Epidemiology collaboration

Modèle 1: ajusté pour l'âge (années), le sexe, la surface corporelle (m^2), l'antécédent d'hypertension, de dyslipidémie, de diabète, de coronaropathie, de tabagisme, de fibrillation atriale et la surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm^2). Modèle 2: ajusté pour l'âge (années), la surface corporelle (m^2), l'antécédent de diabète, de coronaropathie, de fibrillation atriale, le score de comorbidité de Charlson (sans l'âge ni l'insuffisance rénale), la Vmax (m/s) et la surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm^2).

3 IMPACT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE SUR LA PROGRESSION RAPIDE DU RETRECISSEMENT AORTIQUE

3.1 Analyse de l'association entre fonction rénale et augmentation de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an

Les caractéristiques des 200 patients avec une progression rapide $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an sont comparées aux 465 patients avec une progression lente $V_{max} < 0,3$ m/s/an dans le Tableau supplémentaire 3. Aucune différence significative n'était retrouvée sur les caractéristiques démographiques et cliniques. Les patients avec une progression rapide étaient moins souvent traités par IEC ou ARA II ($p=0,009$) et avaient une phosphatémie plus élevée ($p=0,008$) et une fonction rénale plus altérée ($p=0,008$). Les résultats de l'analyse univariée utilisée pour le modèle 2 sont détaillés dans le Tableau supplémentaire 2B.

En analyse univariée, la créatinine plasmatique ($p=0,013$), un DFGe < 45 ml/min/1,73m² ($p=0,033$) ou d'un DFGe < 30 ml/min/1,73m² ($p=0,001$) étaient associés à la progression rapide de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an (Tableau 7). En analyse multivariée dans le modèle 1, la créatinine plasmatique ($p=0,006$), la présence d'un DFGe < 45 ml/min/1,73m² ($p=0,036$) ou < 30 ml/min/1,73m² ($p=0,001$) restaient associés à la progression rapide du RA. Dans le modèle 2 ajusté sur la SVA initiale et l'antécédent d'hypertension, la créatinine plasmatique ($p=0,005$), le DFGe ($p=0,044$), un DFGe < 45 ml/min/1,73m² ($p=0,016$) ou un DFGe < 30 ml/min/1,73m² ($p=0,001$) étaient associés à la progression de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an.

Tableau 7 : Analyses uni- et multivariées par régression logistique de l'association entre la fonction rénale et la progression rapide (augmentation $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an).

Variable	Progression annuelle de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s					
	Analyse univariée		Analyse multivariée			
			Modèle 1		Modèle 2	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Créatininémie (µmol/l)	1,002 [1,000-1,003]	0,013	1,002 [1,001-1,004]	0,006	1,002 [1,001-1,004]	0,005
DFGe CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	0,994 [0,987-1,001]	0,112	0,992 [0,984-1,000]	0,064	0,992 [0,985-1,000]	0,044
IRC (vs pas d'IRC)	1,237 [0,884-1,732]	0,214	1,279 [0,894-1,831]	0,179	1,307 [0,926-1,845]	0,128
DFGe < 45 ml/min/1,73 m ²	1,534 [1,035-2,273]	0,033	1,559 [1,029-2,363]	0,036	1,641 [1,097-2,453]	0,016
DFGe < 30 ml/min/1,73 m ²	2,724 [1,489-4,985]	0,001	2,798 [1,497-5,230]	0,001	2,938 [1,595-5,414]	0,001

DFGe signifie Débit de Filtration Glomérulaire estimé, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, CKD-EPI : Chronic Kidney Disease- Epidemiology collaboration, OR : odd ratio, IC : intervalle de confiance.

Modèle 1: ajusté pour l'âge (années), le sexe, la surface corporelle (m²), l'antécédent d'hypertension, de dyslipidémie, de diabète, de coronaropathie, de tabagisme, de fibrillation atriale et la surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm²). Modèle 2: ajusté la surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm²) et l'antécédent d'hypertension.

3.2 Analyse de l'association entre fonction rénale et réduction de surface aortique $\geq 0,10$ cm^2/an

En analyse univariée, la créatinine plasmatique ($p=0,023$), le DFGe ($p<0,001$), la présence d'une insuffisance rénale ($p<0,001$), d'un DFGe < 45 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ($p<0,001$) ou d'un DFGe < 30 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ($p=0,003$) étaient associés à la réduction annuelle de la SVA (Tableau 8). En analyse multivariée dans le modèle 1, le DFGe ($p<0,001$), l'insuffisance rénale chronique ($p<0,001$), la présence d'un DFGe < 45 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ($p<0,001$) ou < 30 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ($p=0,007$) restaient associés à la réduction annuelle de la SVA. Le modèle 2 a été ajusté sur les variables significatives en analyse univariée détaillées dans le Tableau supplémentaire 4B (âge, surface corporelle, présence d'un diabète, d'une coronaropathie, score de comorbidité de Charlson (sans âge ni insuffisance rénale), Vmax, SVA initiale et FEVG). Après ajustement dans le modèle 2, le DFGe ($p<0,001$), l'insuffisance rénale chronique ($p=0,001$), la présence d'un DFGe < 45 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ($p<0,001$) ou < 30 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ($p=0,008$) restaient associés à la réduction annuelle de la SVA.

Tableau 8 : Analyses uni- et multivariées par régression logistique de l'association entre la fonction rénale et la progression rapide (réduction de la surface valvulaire aortique $\geq 0,10$ cm^2/an).

Variable	Réduction annuelle de la surface valvulaire aortique $\geq 0,10$ cm^2					
	Analyse univariée		Analysé multivariée			
			Modèle 1		Modèle 2	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Créatininémie ($\mu\text{mol}/\text{l}$)	1,002 [1,000-1,003]	0,023	1,002 [1,000-1,003]	0,051	1,001 [1,000-1,003]	0,062
DFGe CKD-EPI ($\text{ml}/\text{min}/1,73$ m^2)	0,98 [0,98-0,99]	<0,001	0,983 [0,975-0,991]	<0,001	0,985 [0,977-0,993]	<0,001
IRC (vs pas d'IRC)	2,092 [1,52-2,86]	<0,001	1,984 [1,394-2,824]	<0,001	1,853 [1,300-2,642]	0,001
DFGe <45 $\text{ml}/\text{min}/1,73$ m^2	2,523 [1,72-3,69]	<0,001	2,421 [1,596-3,673]	<0,001	2,242 [1,475-3,408]	<0,001
DFGe <30 $\text{ml}/\text{min}/1,73$ m^2	2,567 [1,39-4,73]	0,003	2,471 [1,287-4,746]	0,007	2,430 [1,256-4,702]	0,008

DFGe signifie Débit de Filtration Glomérulaire estimé, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, CKD-EPI : Chronic Kidney Disease- EPIdemiology collaboration, OR : odd ratio, IC : intervalle de confiance.

Modèle 1: ajusté pour l'âge (années), le sexe, la surface corporelle (m^2), l'antécédent d'hypertension, de dyslipidémie, de diabète, de coronaropathie, de tabagisme, de fibrillation atriale et la surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm^2). Modèle 2: ajusté pour l'âge (années), la surface corporelle (m^2), l'antécédent de diabète, de coronaropathie, le score de comorbidité de Charlson (sans l'âge ni l'insuffisance rénale), la Vmax (m/s) et la surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm^2) et la fraction d'éjection du ventricule gauche (%).

4 IMPACT DE LA PROGRESSION RAPIDE $V_{MAX} \geq 0,3$ M/S/AN DU RETRECISSEMENT AORTIQUE SUR L'EVOLUTION CLINIQUE

Nous avons analysé l'impact de la progression rapide (augmentation de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an) sur un critère composite (décès toutes causes et RVA), sur la mortalité globale, et sur l'apparition ou l'aggravation des symptômes en fonction du stade de l'IRC à l'aide d'un modèle de Cox uni- et multivarié dont les résultats sont présentés dans le Tableau 9. Au cours du suivi, 225 patients avaient bénéficié d'un RVA. Au terme de l'étude, 268 patients étaient décédés. A l'inclusion, 406 patients étaient asymptomatiques. Lors de la deuxième échocardiographie, 131 patients étaient devenus symptomatiques et 224 symptomatiques patients présentaient une aggravation de leurs symptômes.

4.1 Analyse univariée

En analyse univariée, l'augmentation de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an était associée à un risque accru de décès ou de recours au remplacement valvulaire et ce quel que soit le niveau de fonction rénale ($p < 0,001$ pour tous). La progression rapide n'avait pas d'impact sur la mortalité chez les normo-rénaux en analyse univariée HR 1,28 IC 95% [0,87-1,88] $p=0,211$. A l'inverse, une augmentation de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an était associée à une augmentation de la mortalité chez les IRC légers HR 2,18 IC 95% [1,22-3,90] $p=0,012$ et modérées à sévère HR 1,72 IC 95% [1,11-2,64] $p=0,014$. Chez les patients avec une progression rapide, la symptomatologie s'aggravait plus fréquemment, en particulier chez les patients IRC modérés à sévères HR 3,52 IC 95% [2,26-5,46] $p < 0,001$.

4.2 Analyse multivariée

Après ajustement, la progression rapide restait un facteur de risque majeur de décès ou de nécessité de remplacement valvulaire HR 3,01 IC 95% [2,23-4,07] pour les non IRC, HR 3,97 IC 95% [2,27-6,95] pour les IRC légers et HR 2,94 IC 95% [1,91-4,53] pour les patients IRC modérés et sévères ($p < 0,001$ pour chaque). En analyse multivariée, la progression rapide restait prédictive de décès chez les IRC légers HR 3,44 IC 95% [1,79-6,61] et modérés à sévère HR 2,49 IC 95% [1,50-4,17], ($p < 0,001$ pour chaque) mais pas chez les normo-rénaux HR 1,32 IC 95% [0,88-2,01] $p=0,180$. Après ajustement, l'augmentation de la $V_{max} \geq 0,3$ m/s/an était associée à l'apparition ou l'aggravation de la symptomatologie HR 3,20 IC 95% [2,28-4,48] ($p < 0,001$) pour les non IRC, HR 2,16 IC 95% [1,17-3,97] ($p=0,013$) pour les IRC légers et HR 4,34 IC 95% [2,60-7,25] ($p < 0,001$) pour les IRC modérés à sévères.

Tableau 9 : Risque relatif d'événement par stade d'insuffisance rénale en fonction de la vitesse de progression ($V_{max} \geq 0,3m/s/an$ vs $<0,3m/s/an$) en analyse de Cox uni- et multivariée.

	HR non ajusté [IC 95%] Progression rapide versus lente	p	HR ajusté [IC 95%] Progression rapide versus lente	p
Décès toutes causes + RVA				
• Normal	3,09 [2,32-4,10]	<0,001	3,01 [2,23-4,07]	<0,001
• IRC légère	3,74 [2,27-6,25]	<0,001	3,97 [2,27-6,95]	<0,001
• IRC modérée à sévère	2,77 [1,88-4,08]	<0,001	2,94 [1,91-4,53]	<0,001
Décès toutes causes				
• Normal	1,28 [0,87-1,88]	0,211	1,32 [0,88-2,01]	0,180
• IRC légère	2,18 [1,22-3,90]	0,012	3,44 [1,79-6,61]	<0,001
• IRC modérée à sévère	1,72 [1,11-2,64]	0,014	2,49 [1,50-4,17]	<0,001
Aggravation des symptômes				
• Normal	2,82 [2,06-3,98]	<0,001	3,20 [2,28-4,48]	<0,001
• IRC légère	2,09 [1,18-3,70]	0,011	2,16 [1,17-3,97]	0,013
• IRC modérée à sévère	3,52 [2,26-5,46]	<0,001	4,34 [2,60-7,25]	<0,001

IRC signifie Insuffisance Rénale Chronique, HR : hazard ratio, IC : intervalle de confiance.

RVA : Remplacement Valvulaire Aortique. Progression rapide : augmentation de la $V_{max} \geq 0,3m/s/an$,
progression lente : augmentation de la $V_{max} < 0,3m/s/an$.

Ajustement sur l'âge (années), le sexe, la surface corporelle (m^2), l'antécédent d'hypertension, de dyslipidémie, de diabète, de coronaropathie, de tabagisme, de fibrillation atriale et la surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm^2).

5 IMPACT DE LA VITESSE DE PROGRESSION DU RETRECISSEMENT AORTIQUE SUR LA SURVIE SANS EVENEMENT SELON LA SEVERITE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

5.1 Analyse univariée

Durant le suivi, 430 patients sont décédés ou ont bénéficié d'un remplacement valvulaire. La durée médiane de survie sans événement était de 62 mois [IC 95% : 57-68]. La survie sans événement (remplacement valvulaire aortique ou décès) à 5 ans de suivi clinique était de $58 \pm 3\%$ pour les patients avec un DFG $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et une progression lente, $39 \pm 6\%$ chez les IRC modérés à sévères avec une progression lente ($V_{\text{max}} < 0,3\text{m/s/an}$), $14 \pm 4\%$ chez les patients avec un DFG $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ avec une progression rapide ($V_{\text{max}} \geq 0,3\text{m/s/an}$), et $12 \pm 5\%$ les IRC modérés à sévères avec une progression rapide ($V_{\text{max}} \geq 0,3\text{m/s/an}$), (log-rank, $p < 0,001$) (Figure 11).

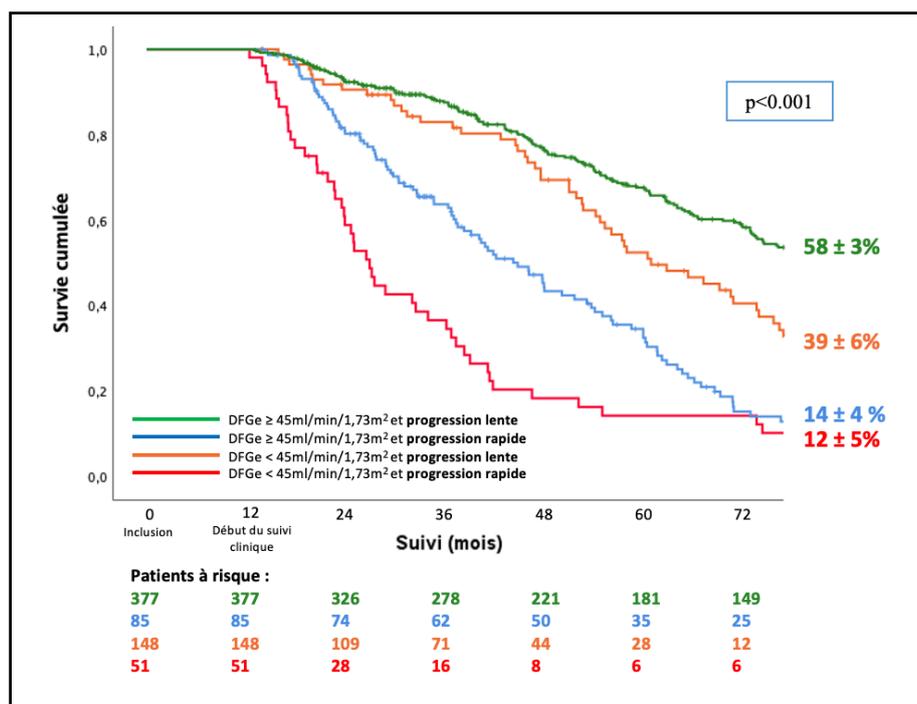


Figure 11 : Analyse de la survie sans événement (remplacement valvulaire ou décès) à 5 ans en fonction de la vitesse de progression par la méthode de Kaplan Meir.

DFGe :débit de filtration glomérulaire. p global $< 0,001$ (log-rank)

5.2 Analyse multivariée

En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'antécédent d'hypertension, de diabète, de dyslipidémie, de tabagisme, de coronaropathie, de fibrillation atriale et la SVA à l'inclusion, les patients IRC modérés à sévères avec une progression rapide avaient un sur-risque d'événements HR 3,99 [2,84-5,61], $p < 0,001$ par rapport aux patients avec un $\text{DFGe} \geq 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et une progression lente. Cet excès de mortalité ou de recours au RVA était retrouvé entre les progresseurs rapides et lents au sein du groupe de patients avec un $\text{DFGe} < 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ HR 2,94 [1,91-4,53], $p < 0,001$. La présence d'un $\text{DFGe} < 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ était associée à un sur risque d'événements chez les patients avec une progression lente HR 1,63 [1,21-2,20], $p = 0,001$ par rapport aux patients avec un $\text{DFGe} \geq 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et une progression lente. Une mortalité accrue et un recours au RVA plus fréquent étaient également retrouvés au sein du groupe de patients avec $\text{DFGe} \geq 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ en cas de progression rapide HR 3,04 [2,36-3,90], $p < 0,001$ par rapport à ceux avec une progression lente (Figure 12).

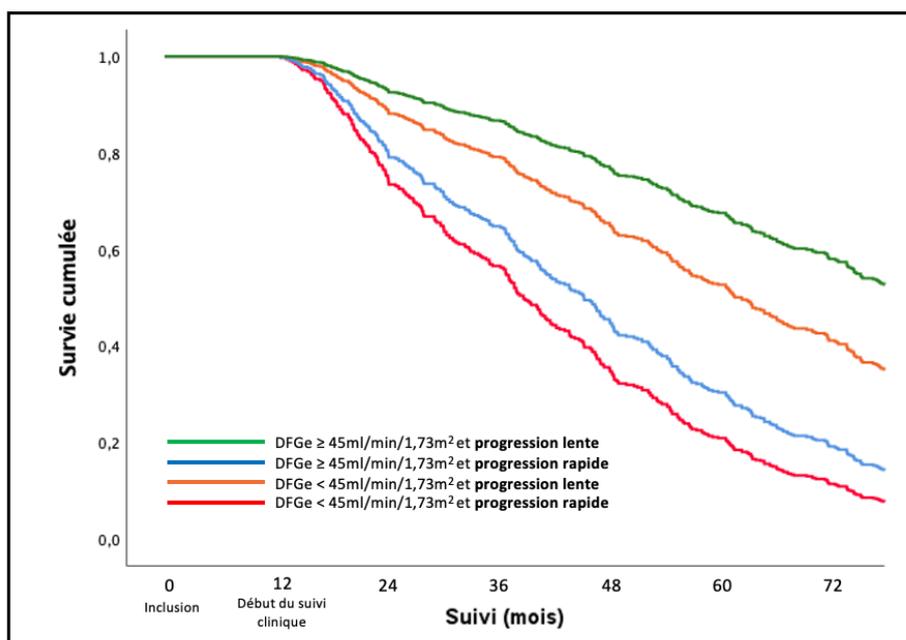


Figure 12 : Analyse ajustée de la survie sans événement (remplacement valvulaire ou décès) à 5 ans en fonction de la vitesse de progression par le modèle de Cox multivariée.

Ajustement sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'antécédent d'hypertension, de diabète, de dyslipidémie, de tabagisme, de coronaropathie, de fibrillation atriale et la SVA à l'inclusion. DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.
 $\text{DFGe} < 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et progression rapide vs $\text{DFGe} \geq 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente : HR 3,99 [2,84-5,61], $p < 0,001$
 $\text{DFGe} < 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente vs $\text{DFGe} \geq 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente : HR 1,63 [1,21-2,20], $p = 0,001$
 $\text{DFGe} \geq 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et progression rapide vs $\text{DFGe} \geq 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente : HR 3,04 [2,36- 3,90], $p < 0,001$
 $\text{DFGe} < 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et progression rapide vs $\text{DFGe} < 45 \text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente : HR 2,94 [1,91- 4,53], $p < 0,001$

6 IMPACT DE LA VITESSE DE PROGRESSION DU RETRECISSEMENT AORTIQUE SUR LA MORTALITE GLOBALE SELON LA SEVERITE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

6.1 Analyse univariée

La survie moyenne globale à 5 ans de suivi clinique était de $68 \pm 2\%$. La durée de survie médiane était de 101 mois [IC 95% : 92-111]. La survie moyenne à 5 ans de suivi clinique était de $77 \pm 23\%$ pour les patients avec un DFG $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et une progression lente ($V_{\text{max}} < 0,3\text{m/s/an}$) et $60 \pm 5\%$ pour les patients avec un DFG $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et une progression rapide. Chez les IRC modérés à sévères avec une progression lente, la survie à 5 ans de suivi clinique était de $53 \pm 7\%$ alors qu'elle était de $31 \pm 7\%$ chez les IRC modérés à sévères avec une progression rapide, (log-rank, $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative de survie ($p = 0,073$) entre les patients avec un DFG $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et une progression lente et les patients avec un DFG $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et une progression rapide (Figure 13).

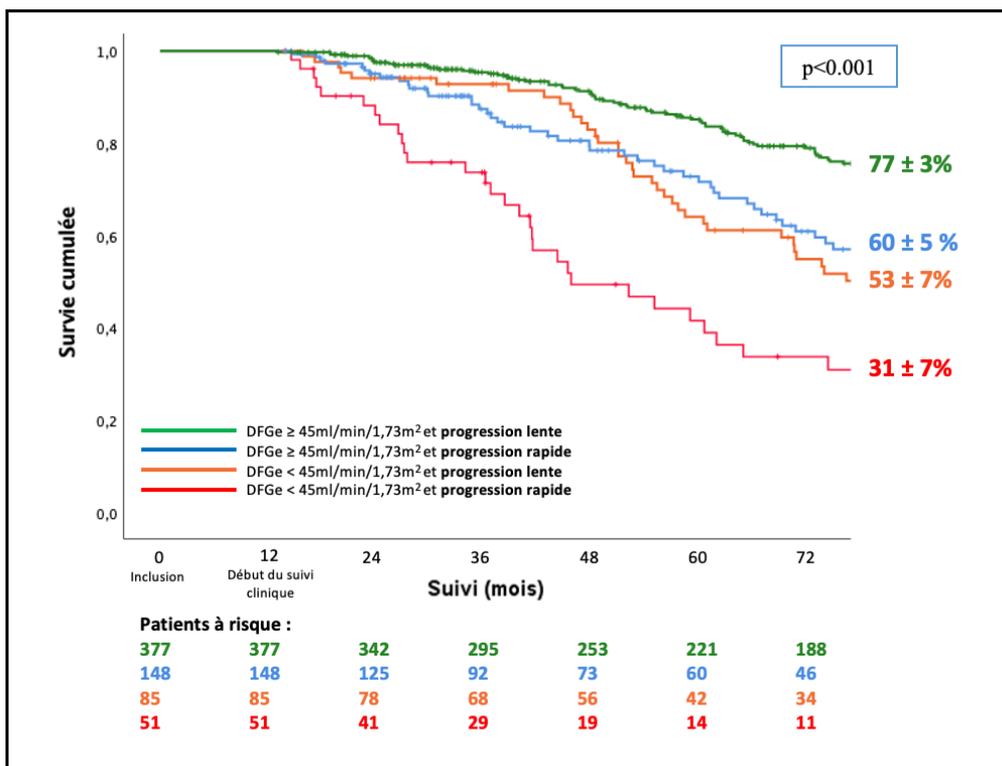


Figure 13 : Analyse de la survie globale à 5 ans en fonction de la vitesse de progression par la méthode de Kaplan Meir.

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

6.2 Analyse multivariée

En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'antécédent d'hypertension, de diabète, de dyslipidémie, de tabagisme, de coronaropathie, de fibrillation atriale et la SVA à l'inclusion ; les patients avec un DFGe $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et d'une progression rapide avaient un sur-risque de mortalité HR 3,90 [2,59-5,85], $p < 0,001$ par rapport aux patients avec un DFGe $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et une progression lente. La progression rapide chez les patients IRC modérés à sévères était également associée à un excès de mortalité HR 2,50 [1,49-4,17], $p < 0,001$ par rapport à la progression lente dans cette même population. La présence d'un DFGe $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$ était associée à un sur risque de mortalité chez les patients avec une progression lente HR 1,90 [1,35-2,67], $p < 0,001$ par rapport aux patients avec un DFGe $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et une progression lente. Une mortalité accrue était également retrouvée au sein du groupe de patients avec DFGe $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ en cas de progression rapide HR 1,53 [1,10-2,13], $p = 0,012$ par rapport à ceux avec une progression lente (Figure 14).

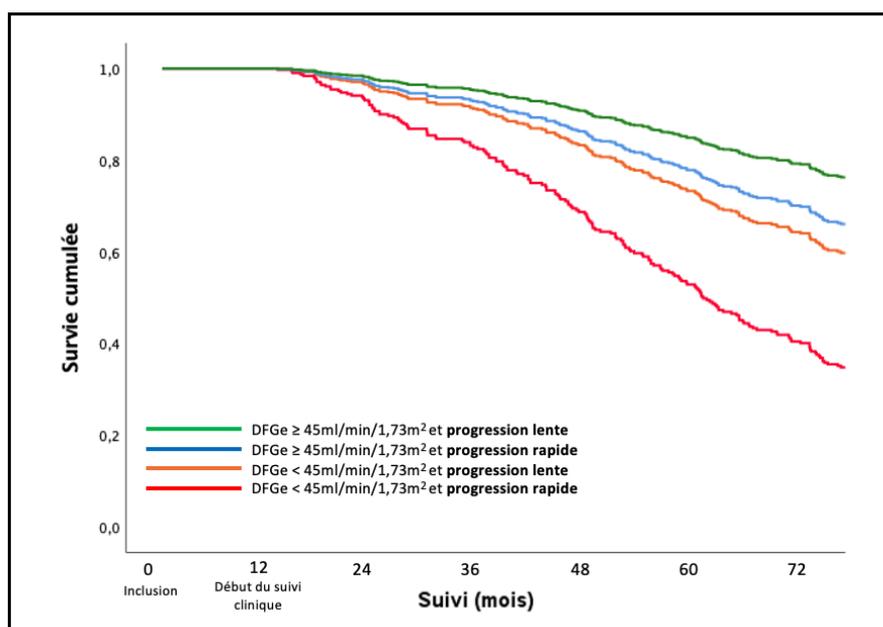


Figure 14 : Analyse ajustée de la survie globale à 5 ans en fonction de la vitesse de progression par le modèle de Cox multivariée.

Ajustement sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'antécédent d'hypertension, de diabète, de dyslipidémie, de tabagisme, de coronaropathie, de fibrillation atriale et la SVA à l'inclusion. DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.
DFGe $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et progression rapide vs DFGe $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente : HR 3,90 [2,59-5,85], $p < 0,001$
DFGe $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente vs DFGe $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente : HR 1,90 [1,35-2,67], $p < 0,001$
DFGe $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et progression rapide vs DFGe $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente : HR 1,53 [1,10- 2,13], $p = 0,012$
DFGe $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et progression rapide vs DFGe $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$ et progression lente : HR 2,50 [1,49- 4,17], $p < 0,001$

7 ANALYSE DES PARAMETRES BIOLOGIQUES ASSOCIES A LA PROGRESSION CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RENAUX CHRONIQUES

Nous avons analysé l'impact des désordres métaboliques sur la progression du RA dans le sous-groupe de patients IRC pour lesquels un bilan biologique étendu (ionogramme, bilan phosphocalcique, numération de formule sanguine, bilan lipidique et inflammatoire) avait été réalisé à l'inclusion. 205 patients ont été analysés, 89 en IRC légère, 75 en IRC modérée et 41 en IRC sévère. Parmi eux 68 patients avaient une progression rapide $V_{max} \geq 0,3m/s/an$ et 137 avaient une progression lente $V_{max} < 0,3m/s/an$. Les caractéristiques cliniques, démographiques et échocardiographiques des patients qui avaient ou non bénéficié d'un bilan biologique complet à l'inclusion sont détaillées en Figure supplémentaire 5. Aucune différence significative n'était retrouvée en termes de progression ou de mortalité, seul le score de Charlson était plus élevé dans le groupe sans bilan biologique étendu ($p=0,005$) à l'inverse du tabagisme, moins fréquent dans ce groupe ($p=0,013$).

Analyses uni- et multivariées des paramètres biologiques associés à l'augmentation de la V_{max} chez les patients insuffisants rénaux chroniques

En analyse univariée (Tableau 10), l'élévation de la phosphatémie ($\beta : 0,210, p=0,003$), du produit phosphocalcique (Calcium x Phosphate) ($p=0,006$) et de la CRP ($p=0,009$) étaient associées à l'augmentation de la V_{max} . Par contre, nous n'avons pas mis pas en évidence d'association pour la calcémie ($p=0,534$), ni pour les perturbations du bilan lipidique (LDL et HDL-cholestérol, triglycérides ($p > 0,48$)) et de l'hémoglobine ($p=0,376$).

En analyse multivariée, dans le modèle épidémiologique, la phosphatémie élevée ($\beta : 0,10, p=0,003$), l'élévation du produit phosphocalcique ($\beta : 0,189, p=0,008$) et l'élévation de la CRP ($\beta : 0,229, p=0,006$) étaient prédictifs d'une progression rapide. En utilisant les covariables associées à la progression de la V_{max} en univariée, l'élévation de la phosphatémie et de la CRP restaient associés à une augmentation de la V_{max} annuelle.

Tableau 10 : Analyses uni- et multivariées par régression linéaire de l'association entre les paramètres biologiques et l'augmentation annuelle de la Vmax chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

Variable	Progression annuelle de la Vmax chez les IRC					
	Analyse univariée		Analyse multivariée			
			Modèle 1		Modèle 2	
	Beta standardisé	p	Beta standardisé	p	Beta standardisé	p
Calcémie (mmol/l)	-0,044	0,534	-0,057	0,436	-	-
Phosphatémie (mmol/l)	0,210	0,003	0,210	0,003	0,202	0,010
Produit phospho-calcique (mmol ² /l ²)	0,190	0,006	0,189	0,008	NA	NA
LDL-cholestérol (g/l)	0,028	0,757	0,032	0,749	-	-
HDL-cholestérol (g/l)	0,064	0,486	0,167	0,095	-	-
Triglycérides (g/l)	-0,056	0,543	-0,180	0,059	-	-
Hémoglobine (g/dl)	-0,062	0,376	-0,114	0,119	-	-
Protéine C réactive (mg/l)	0,210	0,009	0,229	0,006	0,194	0,014

IRC: Insuffisance Rénale Chronique, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein. NA : Non Applicable.

Modèle 1: ajusté pour l'âge (années), le sexe, la surface corporelle (m²), l'antécédent d'hypertension, de dyslipidémie, de diabète, de coronaropathie, de tabagisme, de fibrillation atriale et la surface valvulaire aortique à l'inclusion (cm²).

Modèle 2: ajusté sur la phosphatémie (mmol/l) et la protéine C-réactive (mg/l). Le produit phosphocalcique qui est colinéaire à la phosphatémie n'a pas été ajouté dans le modèle.

DISCUSSION

Ce travail mené sur une large cohorte bi-centrique de 665 patients est le premier à mettre en évidence un impact direct de la fonction rénale sur la progression du RA. En effet, après ajustement, l'élévation de la créatinine plasmatique est associée étroitement à l'augmentation de la Vmax et une diminution de la SVA. De plus, l'altération de la fonction rénale est identifiée comme un facteur de risque de progression rapide (augmentation de la Vmax annuelle $\geq 0,3\text{m/s/an}$). La progression rapide est prédictive à tous les stades de l'IRC d'une incidence accrue de symptômes en lien avec le RA, de la nécessité de recours au RVA et d'une augmentation de la mortalité. Sur le plan biologique, une élévation de la phosphatémie et une micro-inflammation sont associées à une progression plus rapide du RA chez les patients IRC.

Dans notre cohorte, au sein de la population globale, la Vmax progressait en moyenne de $0,22 \pm 0,19 \text{ m/s/an}$ et la réduction de la SVA était de $-0,09 \pm 0,09 \text{ cm}^2/\text{an}$. Ces résultats sont proches de ceux classiquement retrouvés dans les cohortes de patients avec un RA. Au cours du suivi de 123 patients asymptomatiques pendant 2,5 ans avec un RA plus sévère que dans notre cohorte (Vmax moyenne à l'inclusion $3,6 \pm 0,6 \text{ m/s}$), Otto et al. retrouvaient un taux de progression plus élevé, avec une augmentation de la Vmax de $0,32 \pm 0,34 \text{ m/s/an}$ et une réduction de la SVA de $-0,12 \pm 0,19 \text{ cm}^2/\text{an}$ [28]. Dans une cohorte de 170 patients sévères (Vmax $\geq 4\text{m/s}$), Palta et al. ont également retrouvé une réduction annuelle de la SVA plus importante que dans notre étude mesurée à $-0,10 \pm 0,27 \text{ cm}^2/\text{an}$ [33] aux termes d'un suivi minimal de 3 mois. A l'inverse, dans un travail récent conduit par Kebed et al. sur 916 patients avec un RA léger à sévère, la réduction annuelle de la SVA était inférieure à la nôtre évaluée à $0,07 \pm 0,003 \text{ cm}^2/\text{an}$ [58]. Ces différences de progression semblent donc à mettre en lien avec les différences de sévérité initiale au sein des cohortes de patients avec un RA.

L'analyse des facteurs associés à une progression rapide de la maladie est déterminante pour essayer de mieux en comprendre les mécanismes impliqués dans l'évolution du RA et de développer des stratégies thérapeutiques de prévention secondaire. Différents facteurs de progression non modifiables sont établis comme la SVA initiale [32-33], la présence concomitante d'une coronaropathie [31,35] ou un score de comorbidité élevé [28] et ont été retrouvés dans notre travail. Cependant, alors que l'incidence du RA est trois fois plus importante chez les patients IRC [45] et que près d'un tiers des patients avec un RA ont une altération de la fonction rénale, très peu d'études se sont intéressées à son impact dans la progression. Pourtant, la maladie rénale chronique connaît une inquiétante expansion dans le monde devenant, avec un taux d'augmentation annuelle de 8% [59], une des pathologies non

transmissible les plus prévalente chez les sujets âgés [60], ce qui en fait un problème majeur de santé publique. Les conséquences cardiovasculaires de l'IRC sont telles que le risque de décès de cause cardiovasculaire est 10 fois plus important que celui d'évoluer vers l'insuffisance terminale [61]. Dans notre étude, nous avons mis en évidence un impact majeur de l'IRC sur la progression du RA évaluée par ETT. L'élévation de la créatinine plasmatique était directement associée à l'augmentation de la Vmax. Dans un travail mené sur 170 patients avec un RA sévère, Palta et al. ont suggéré un lien entre la progression en termes de réduction de SVA et la créatinine, sans mettre en évidence d'association statistiquement significative ($r=0,15$, $p=0,08$) [33]. La présence d'une créatininémie plus élevée chez les patients avec une progression rapide par rapport aux progresseurs lents avait déjà été par ailleurs mentionnée dans deux études menées respectivement sur 78 patients (dont 8 avec une élévation de la créatininémie $\geq 2,2$ mg/l) [32] et 58 patients (dont 12 avec une créatininémie ≥ 2 mg/l) [41]. Cependant en régression multivariée, aucune association n'avait pu être mise en évidence, probablement en lien avec le faible effectif de patients IRC dans ces études. Dans notre travail, le DFG était estimé selon la formule CKD-EPI recommandée pour le diagnostic et le suivi de l'IRC par la Haute Autorité de Santé depuis 2011 [62] et les sociétés savantes. Cependant cette formule d'estimation peut perdre en précision chez les patients de plus de 75 ans et dénutris. De plus, rappelons que les formules d'estimation ont été développées dans le cadre de l'IRC et que leur précision est moindre pour des DFG ≥ 60 ml/min/1,73m² où le pourcentage des résultats compris entre ± 30 % du DFG mesuré (exactitude P30) est de 88 % [63]. Cette imprécision d'estimation chez les patients non IRC explique probablement dans notre travail que la prédiction d'une évolution rapide du RA est moins satisfaisante quand elle est faite par le DFG que par la créatinine dans la population globale. En outre, le modèle d'ajustement utilisé incluait l'âge et le sexe, données également utilisées dans le calcul de l'équation CKD-EPI qui peuvent donc inclure une certaine colinéarité et limiter la puissance discriminante du modèle. De façon non surprenante, la présence d'une IRC légère n'augmentait pas le risque de progression rapide du RA. En effet, les perturbations métaboliques majeures [64] et l'accumulation de toxines urémiques comme l'indoxylsulfate [65] apparaissent à un stade plus tardif de la maladie rénale. La présence d'un DFG < 45 ml/min/1,73m² et a fortiori < 30 ml/min/1,73m² étaient quant à eux fortement prédictifs d'une augmentation rapide de la Vmax et d'une réduction de la SVA. Ces résultats vont également dans le sens d'un travail récent de notre groupe qui a mis en évidence un pronostic similaire entre les IRC légers et les normo-rénaux en cas de RA sévère suggérant un effet mineur d'une IRC légère [47]. Dans notre étude, en l'absence de différence significative en termes de progression et sur les caractéristiques cliniques et échocardiographiques, nous

avons regroupé les patients avec un DFG $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$ et dialysés au sein d'un groupe d'IRC sévères. Les patients IRC sévères avaient une augmentation moyenne de la Vmax de $0,34\text{ m/s/an}$ et une réduction de la SVA annuelle de $-0,15\text{ cm}^2/\text{an}$.

La progression rapide du RA chez les patients dialysés a été décrite dans plusieurs petites séries avec des taux progressions deux fois plus importants que les chez les patients non IRC [38,66]. Dans un travail récent, Kim et al. ont évalué la progression de RA légers à modérés (Vmax moyenne $2,65 \pm 1,8\text{m/s}$) chez 74 patients hémodialysés appariés à 79 patients normo-rénaux suivis pendant 29 mois. Dans leur étude, l'hémodialyse apparaissait comme un facteur de risque de progression rapide définie par une diminution annuelle de SVA $> 0,128\text{cm}^2/\text{an}$. Malheureusement, aucune information n'était disponible quant aux conditions de réalisation des échocardiographies chez ces patients dialysés.

En effet, les conditions de charges ventriculaires et donc les paramètres d'évaluation hémodynamiques (gradient, vitesse maximale, pressions pulmonaires) de la valve aortique sont modifiées par la dialyse. Dans notre travail, les patients dialysés bénéficiaient de l'ETT systématiquement le lendemain de la séance de dialyse, soit 18 à 24h après la fin de la dialyse ce qui permet une bonne « reproductibilité » des mesures. De plus, la présence d'une fistule artério-veineuse à haut débit peut être responsable d'une élévation du flux trans-valvulaire en lien avec un hyper-débit cardiaque [67]. Aucune modification du débit cardiaque n'a été constatée au cours du suivi chez nos patients dialysés. Les ETT dans notre étude étaient réalisées en dehors de pathologies médicales aiguës (décompensation cardiaque, embolie pulmonaire, endocardite, déshydratation). Par ailleurs, nous avons fait le choix de n'inclure que les patients avec une FEVG préservée lors des 2 ETT et d'exclure les patients dont la FEVG diminuait de plus de 5% entre les 2 échocardiographies (source de diminution de la Vmax indépendante de l'évolution du RA).

Le choix du critère échocardiographique permettant de définir la progression est un élément clé. Plusieurs études récentes ont montré que la Vmax initiale était plus discriminante que la surface aortique pour prédire la survenue d'événements cardiovasculaires suggérant une meilleure valeur prédictive de l'évaluation du RA par les paramètres hémodynamiques [28,68,69]. Cela s'explique - d'une part par les limites liées à la mesure de la chambre de chasse du VG chez les patients avec des valves très calcifiées où une protrusion calcaire au sein de la chambre de chasse du VG qui peut donner une mesure inexacte entraînant une erreur dans le calcul de la SVA par l'équation de continuité (Figure 15) - et d'autre part par la meilleure reproductibilité de la mesure de la Vmax qui nécessite une seule mesure par rapport au calcul par l'équation de continuité qui nécessite trois mesures successives (diamètre de l'anneau,

intégrale temps-vitesse sous-aortique et intégrale temps-vitesse transvalvulaire) d'où une variabilité inter-observateur pouvant être importante de l'ordre de $0,1 \text{ cm}^2$ [70]. Dans notre travail les ETT ont été réalisées et systématiquement relues en aveugle par des opérateurs expérimentés.

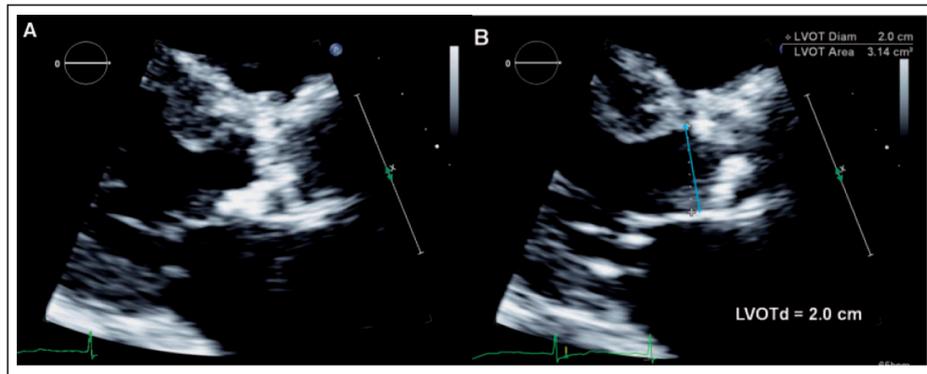


Figure 15 : Limites de l'évaluation échocardiographique de la chambre de chasse du ventricule gauche
A. Exemple de protrusion calcaire dans la chambre de chasse du ventricule gauche pouvant conduire à une mesure incorrecte de la chambre de chasse du ventricule gauche.
B . Même patient avec une vue légèrement modifiée qui évite la calcification localisée et permet d'obtenir un diamètre plus grand et plus important de la chambre de chasse.
Adapté de *Baumgartner et al.* [3]

Depuis quelques années, le développement de la mesure du score calcique valvulaire obtenu par le scanner a permis d'identifier des seuils prédictifs de progression et d'évènements (recours à la chirurgie, décès) chez les patients avec un RA. Cependant, au sein de la large étude internationale multicentrique de validation portant sur 918 patients, les patients avec un DFGe $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ont été exclus, ainsi, le pouvoir discriminant du score calcique valvulaire aortique obtenu par scanner reste incertain chez les insuffisants rénaux sévères et dialysés [71]. Cette donnée n'était malheureusement pas disponible dans notre base. Des études spécifiques chez les patients IRC ou dialysés restent indispensables pour valider l'utilisation de ce critère dans le cadre de la maladie rénale chronique. Dans notre cohorte, la sévérité de la calcification valvulaire aortique avait été évaluée par échocardiographie chez 233 patients suivis au CHU d'Amiens. Dans ce sous-groupe, il existait une tendance en analyse univariée entre la présence de calcifications valvulaires modérées à sévères et l'augmentation annuelle de la V_{max} ($\beta = 0,111$, $p=0,09$), cette association était significative en analyse multivariée dans le modèle épidémiologique ($\beta = 0,206$, $p=0,012$). Rosenhek et al. avaient montré dans un travail mené chez 128 patients avec un RA sévère ($V_{\text{max}} \geq 5 \text{ m/s}$) que la présence de calcifications valvulaires aortiques modérées ou sévères était associée à une progression rapide du RA et à une mortalité accrue [72] par rapport aux patients avec des calcifications légères.

Actuellement, la présence de symptômes est un élément central qui oriente vers le RVA en présence d'un RA serré [30]. Chez les patients avec une RA sévère et symptomatique, l'indication chirurgicale est sans équivoque. Cependant, la place du RVA chez les patients asymptomatiques reste débattue. Le risque de mort subite sous traitement conservateur est de 1% par an [29] et il existe un risque théorique de constituer des lésions myocardiques VG irréversibles. A contrario, malgré des résultats en constante amélioration, le RVA chirurgical ou percutané reste associé à un risque non négligeable de complications post interventionnelles. Il apparaît donc indispensable de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'évolution rapide et de mortalité chez les patients asymptomatiques pour sélectionner ceux qui pourraient tirer un bénéfice majeur d'un RVA précoce. La sévérité initiale du RA apparaît naturellement liée au pronostic [29] mais la vitesse de progression est un déterminant important de la mortalité [28]. Dans notre travail, la progression rapide était associée significativement après ajustement à une mortalité accrue chez les patients IRC symptomatiques ou non, des résultats similaires étaient retrouvés en termes de mortalité cardiovasculaire. Cet effet n'était pas cependant pas significatif chez les patients non IRC. Le RVA chez les patients atteints d'un RA serré asymptomatiques avec une progression rapide $\geq 0,3\text{m/s/an}$ est plutôt conseillé (classe IIa dans les recommandation européennes [30] et IIb dans les recommandations américaines [73]), mais le niveau de preuve reste faible et il ne s'envisage que pour les patients avec un risque chirurgical bas. Le bénéfice du RVA chez les patients IRC est resté longtemps incertain et de nombreux patients ont été récusés d'une intervention à cause de l'IRC [74]. Notre groupe a montré récemment sur une large cohorte de 4119 patients avec un RA sévère que le recours au RVA précoce permet une amélioration nette du pronostic chez les IRC modérés et sévères par rapport au traitement conservateur, et ce, même après ajustement ou appariement par un score de propension (Figure 16). La progression rapide chez les patients IRC modérés à sévères est prédictive d'une mortalité accrue par rapport aux patients avec une progression lente ou avec un DFGe $\geq 45\text{ml/min/1,73m}^2$. L'ensemble de ces résultats plaident pour le RVA précoce chez les patients IRC modérés à sévères avec une progression rapide et ouvrent la voie à des études complémentaires.

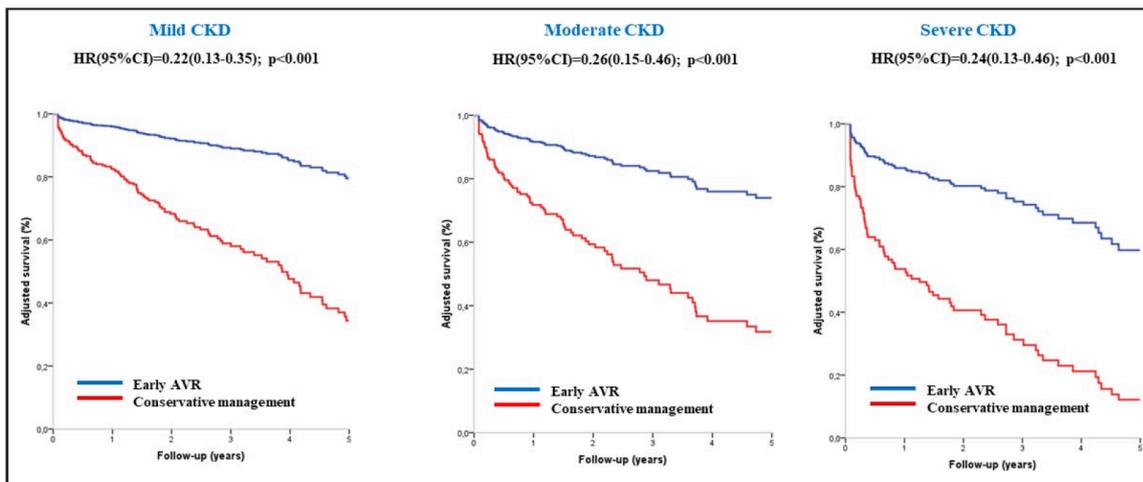


Figure 16 : Survie des patients insuffisants rénaux chroniques en fonction du traitement : remplacement valvulaire ou traitement conservateur.

AVR signifie remplacement aortique valvulaire, CI : intervalle de confiance, HR : hasard ratio, CKD : insuffisance rénale chronique.

Adapté de *Bohbot et al. [47]*.

Dans la seconde partie de ce travail nous avons évalué les paramètres biologiques associés à une progression rapide du RA chez les patients IRC. De précédents travaux menés exclusivement en dialyse avaient permis de mettre en évidence l'impact d'une élévation du produit phosphocalcique [37,75] sur le développement du RA. Un effet similaire est retrouvé sur la progression dans notre travail cependant, l'intérêt de l'évaluation du produit phosphocalcique est moindre en termes de sanction thérapeutiques que l'analyse de chacun de ses déterminants. Ce travail est le premier à montrer que l'hyperphosphatémie est un facteur de risque majeur de progression du RA chez les patients IRC. Chez les patients dialysés, Perkovic et al. avaient souligné une tendance à l'hyperphosphatémie chez les patients avec une progression rapide (1.89 vs 1.62 mmol/l (p=0,09) chez les progresseurs lents) au sein d'une cohorte de 26 patients [38]. L'hyperphosphatémie est également associée au risque d'apparition d'un RA chez les patients dialysés [37]. En outre, plusieurs travaux épidémiologiques ont montré que l'hyperphosphatémie favorisait l'apparition et la progression des calcifications valvulaires [76]. Dans une étude ancillaire de la Cardiovascular Health Study, parmi les 1938 patients qui avaient bénéficié d'un dosage de phosphatémie et d'une échocardiographie, 54% présentaient des calcifications valvulaires. L'hyperphosphatémie apparaissait alors comme un facteur de risque de calcification valvulaire majeur OR 1,17, IC 95% [1,04-1,31], p<0,001 [10]. Bien que l'implication locale du phosphate au sein de tissu valvulaire sur le développement de la calcification n'ait pas été établi, sa toxicité vasculaire est bien connue [77]. Des études *in vitro* seront indispensables pour mieux comprendre les mécanismes d'action du phosphate sur la valve aortique. D'ores et déjà, les recommandations KDIGO 2017 suggéraient (grade IIc) de

mettre en œuvre les moyens nécessaires pour ramener la phosphatémie dans les valeurs normales [78], notre travail va dans le sens du bénéfice d'un contrôle étroit de la phosphatémie chez les patients avec un RA. Notre travail ne met pas en évidence d'impact de la calcémie dans la progression et confirme les résultats de précédents travaux menés en dialyse [38,39]. Le rôle de la parathormone dans la progression du RA a déjà été suggéré [39,79], cependant, son dosage n'est généralement pas réalisé en pratique courante aux stades précoces de l'IRC. De plus, l'avènement des calcimimétiques en dialyse au cours de notre période d'étude entraîne des difficultés dans son interprétation. Les perturbations du métabolisme lipidique occupent une place centrale dans la physiopathologie de l'athérosclérose. Au sein de la valve aortique, les LDL oxydés sont retrouvés précocement au cours du développement du RA [80]. Nous n'avons pas mis en évidence d'impact des taux de LDL ou HDL cholestérol ni de triglycérides sur la progression. L'antécédent de dyslipidémie n'avait pas d'impact sur la progression, il en allait de même pour la prise de statines. Les résultats sont discordants dans la littérature sur le bénéfice potentiel des statines sur le RA. Dans une récente méta-analyse compilant les grands essais prospectifs sur les statines dans le RA, les preuves disponibles ne montrent aucun effet sur la structure, la fonction ou la calcification des valves aortiques et aucun bénéfice sur l'évolution clinique mais suggèrent un bénéfice sur la progression en population générale [81]. Le bénéfice d'une diminution du LDL-cholestérol sur la mortalité cardiovasculaire chez les patients IRC est plus faible qu'en population générale et s'amenuise à mesure que le DFG diminue [82]. De récents travaux ont montré une association entre l'anémie et le pronostic des patients avec un RA [83]. Dans notre travail, l'hémoglobine n'est pas associée à la progression de la Vmax chez les IRC. De par la sécrétion rénale d'érythropoïétine, la sévérité de l'insuffisance rénale est un déterminant principal de l'anémie. Dans notre travail, il existait une corrélation étroite ($\beta=0,270$, $p<0,001$) entre l'hémoglobine et le DFG. Les précédents travaux évaluant le rôle pronostic de l'hémoglobine n'avaient pas pris compte l'IRC. Enfin, nous montrons pour la première fois que l'élévation de la CRP est un facteur prédictif de progression du RA. L'élévation de la CRP qui traduit la micro-inflammation chronique est un facteur de risque classique de mortalité cardiovasculaire chez les patients IRC [84]. En hémodialyse, une CRP élevée est associée à une incidence accrue de calcifications valvulaires et de RA [85]. Localement la présence d'un infiltrat inflammatoire au sein du tissu valvulaire est associée à la sévérité du RA. En outre, le densité en leucocytes au sein du tissu valvulaire est corrélée ($r=0,25$ $p=0,05$) à la progression du RA [86].

Notre travail présente les limites classiques inhérentes à l'analyse d'une cohorte rétrospective. Il existait un biais de sélection lié à l'inclusion de patients qui ont eu déjà au

moins un an de suivi médical entre les deux échocardiographies, ainsi les patients les plus graves ou les références tardives qui ont nécessité un RVA précoce ne répondaient pas aux critères d'inclusion. La réalisation de mesures sur des images acquises par des opérateurs indépendants peut être une limite, mais toutes les échocardiographies ont été relues par des échographistes expérimentés. Malheureusement les données concernant le score calcique valvulaire obtenues par scanner, classiquement associées à la progression ne sont pas disponibles. L'évaluation de la symptomatologie, en particulier de la dyspnée, peut être difficile chez les patients IRC avec une surcharge hydrosodée. L'étiologie et l'ancienneté de la maladie rénale chronique ne sont pas disponibles dans notre base de données. Les données biologiques proviennent d'un recueil rétrospectif issu de bilans biologiques réalisés dans les 3 mois précédents l'échocardiographie et n'étaient pas exhaustives pour tous les patients.

CONCLUSION

Ces résultats suggèrent un impact majeur de l'altération de la fonction rénale sur la progression du RA. La mise en évidence de facteurs de risque de progression modifiables comme l'hyperphosphatémie chez les patients IRC offre de nouvelles pistes à la recherche et au développement de thérapeutiques visant à ralentir la progression du RA. Enfin, ces résultats mettent en lumière la nécessité d'un suivi rigoureux clinique et échocardiographique particulièrement rapproché chez les patients IRC avec une progression rapide, même asymptomatiques, afin de ne pas retarder la prise en charge chirurgicale quand elle s'avère nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Coffey S, Cox B, Williams MJA. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2852–61.
- [2] Verma S, Siu SC. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J Med* 2014;370:1920–9.
- [3] 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;18:254–75.
- [4] Netter F. Atlas d'anatomie humaine. 5^{ème} édition. Elsevier Masson; 2011.
- [5] Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer* 2016:16006.
- [6] **Candellier A**, Hénaut L, Morelle J, Choukroun G, Jadoul M, Brazier M, et al. Aortic stenosis in patients with kidney failure: Is there an advantage for a *PD-first policy*? *Perit Dial Int* 2020:089686082094137.
- [7] Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, Jo S-H, Koh KK. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis* 2018;277:60–5.
- [8] Balachandran K, Sucosky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated Cyclic Stretch Induces Aortic Valve Calcification in a Bone Morphogenic Protein-Dependent Manner. *Am J Pathol* 2010;177:49–57.
- [9] Wald DS, Bestwick JP. Association between serum calcium, serum phosphate and aortic stenosis with implications for prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:551–6.
- [10] Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, de Boer IH, Barasch E, Jenny NS, et al. Association of Serum Phosphate Levels With Aortic Valve Sclerosis and Annular Calcification. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:291–7.
- [11] Linhartová K, Veselka J, Sterbáková G, Racek J, Topolcan O, Cerbák R. Parathyroid Hormone and Vitamin D Levels are Independently Associated With Calcific Aortic Stenosis. *Circ J* 2008;72:245–50.
- [12] Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Stanzel S, Gunther RW, et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *Eur Heart J* 2009;30:2054–61.
- [13] Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific Aortic Valve Stenosis: Methods, Models, and Mechanisms. *Circ Res* 2011;108:1392–412.
- [14] Fondard O, Detaint D, Iung B, Choqueux C, Adle-Biassette H, Jarraya M, et al. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *Eur Heart J* 2005;26:1333–41.
- [15] Chen J-H, Simmons CA. Cell–Matrix Interactions in the Pathobiology of Calcific Aortic Valve Disease: Critical Roles for Matricellular, Matricrine, and Matrix Mechanics Cues. *Circ Res* 2011;108:1510–24.
- [16] Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. *Circulation* 2001;103:1522–8.
- [17] Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL. Apoptosis Regulates Human Vascular Calcification In Vitro: Evidence for Initiation of Vascular Calcification by Apoptotic Bodies. *Circ Res* 2000;87:1055–62.
- [18] Leopold JA. Cellular Mechanisms of Aortic Valve Calcification. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:605–14.
- [19] Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep* 2014;6.

- [20] Li G, Qiao W, Zhang W, Li F, Shi J, Dong N. The shift of macrophages toward M1 phenotype promotes aortic valvular calcification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:1318-1327.
- [21] Hénaut L, **Candellier A**, Boudot C, Grissi M, Mentaverri R, Choukroun G, et al. New Insights into the Roles of Monocytes/Macrophages in Cardiovascular Calcification Associated with Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2019;11:529.
- [22] Hénaut L, Sanchez-Nino MD, Aldamiz-Echevarría Castillo G, Sanz AB, Ortiz A. Targeting local vascular and systemic consequences of inflammation on vascular and cardiac valve calcification. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20:89–105.
- [23] Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of Antioxidant Mechanisms Contributes to Increased Oxidative Stress in Calcific Aortic Valvular Stenosis in Humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:843–50.
- [24] Xue Y, St. Hilaire C, Hortells L, Phillippi JA, Sant V, Sant S. Shape-Specific Nanoceria Mitigate Oxidative Stress-Induced Calcification in Primary Human Valvular Interstitial Cell Culture. *Cell Mol Bioeng* 2017;10:483–500.
- [25] Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *Circ Res* 2000;87.
- [26] Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro 11 See Editorial by Towler, p. 2467. *Kidney Int* 2004;66:2293–9.
- [27] Issa H, Hénaut L, Abdallah JB, Boudot C, Lenglet G, Avondo C, et al. Activation of the calcium-sensing receptor in human valvular interstitial cells promotes calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2019;129:2–12.
- [28] Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis: Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation* 1997;95:2262–70.
- [29] Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 Adults With Asymptomatic, Hemodynamically Significant Aortic Stenosis During Prolonged Follow-Up. *Circulation* 2005;3290–5.
- [30] 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;38:2739–91.
- [31] Peter M, Hoffmann A, Parker C, Lüscher T, Burckhardt D. Progression of Aortic Stenosis. *Chest* 1993;103:1715–9.
- [32] Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, Brener SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1999;84:1044–8.
- [33] Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New Insights Into the Progression of Aortic Stenosis: Implications for Secondary Prevention. *Circulation* 2000;101:2497–502.
- [34] Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001;87:1313–4.
- [35] Mohler ER, Nichols R, Harvey WP, Sheridan MJ, Waller BF, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: Atherosclerosis risk factors—a causal relationship? a clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991;14:995–9.
- [36] Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *Int J Angiol* 2011;17:63–70.
- [37] Ureña P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guédon-Rapoud C, Pétover M. Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999;20:217–25.
- [38] Perkovic V, Hunt D, Griffin SV, du Plessis M, Becker GJ. Accelerated Progression of Calcific Aortic Stenosis in Dialysis Patients. *Nephron Clin Pract* 2004;94:c40–5.

- [39] Kim D, Shim CY, Hong G-R, Cho IJ, Chang H-J, Ha J-W, et al. Effect of End-Stage Renal Disease on Rate of Progression of Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 2016;117:1972–7.
- [40] Zentner D, Hunt D, Chan W, Barzi F, Grigg L, Perkovic V. Prospective evaluation of aortic stenosis in end-stage kidney disease: a more fulminant process? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1651–5.
- [41] Wongpraparut N, Apiyasawat S, Crespo G, Yazdani K, Jacobs LE, Kotler MN. Determinants of progression of aortic stenosis in patients aged ≥ 40 years. *Am J Cardiol* 2002;89:350–2.
- [42] Couchoud C. Rapport Annuel 2018 Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie 2018.
- [43] Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet* 2013;382:339–52.
- [44] Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and Outcomes of Left-Sided Valvular Heart Disease Associated With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006044
- [45] Vavilis G, Bäck M, Occhino G, Trevisan M, Bellocco R, Evans M, et al. Kidney Dysfunction and the Risk of Developing Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:305–14.
- [46] Patel KK, Shah SY, Arrigain S, Jolly S, Schold JD, Navaneethan SD, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Aortic Stenosis and Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e009980.
- [47] Bohbot Y, **Candellier A**, Diouf M, Rusinaru D, Altes A, Pasquet A, et al. Severe Aortic Stenosis and Chronic Kidney Disease: Outcomes and Impact of Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e017190
- [48] Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Généreux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation* 2016;134:1766–84.
- [49] Aljohani S, Alqahtani F, Almustafa A, Boobes K, Modi S, Alkhouli M. Trends and Outcomes of Aortic Valve Replacement in Patients With End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Am J Cardiol* 2017;120:1626–32.
- [50] Kawase Y, Taniguchi T, Morimoto T, Kadota K, Iwasaki K, Kuwayama A, et al. Severe Aortic Stenosis in Dialysis Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004961
- [51] Kumar N, Khera R, Garg N, Echouffo-Tcheugui JB, Venkatraman A, Pandey A, et al. Comparison of Outcomes of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol* 2018;121:343–8.
- [52] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [53] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- [54] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME I., Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17–28.
- [55] Cohen A, Gueret P. Manuel d'échocardiographie clinique. Lavoisier; 2012.
- [56] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
- [57] Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657–62.
- [58] Kebed K, Sun D, Addetia K, Mor-Avi V, Markuzon N, Lang RM. Progression of

- aortic stenosis and echocardiographic criteria for its severity. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2020;21:737–43.
- [59] Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of Chronic Kidney Disease: An International Perspective. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:215–24.
- [60] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–47.
- [61] Weiner DE. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307–15.
- [62] Haute Autorité de Santé. Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Recommandations HAS* 2011;41:6–9.
- [63] Sudchada P, Laehn S. Comparisons of GFR estimation using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation and other creatinine-based equations in Asian population: a systematic review. *Int Urol Nephrol* 2016;48:1511–7.
- [64] Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa J-J, Haymann JP, et al. Timing of Onset of CKD-Related Metabolic Complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:164–71.
- [65] Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum Indoxyl Sulfate Is Associated with Vascular Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1551–8.
- [66] Ohara T, Hashimoto Y, Matsumura A, Suzuki M, Isobe M. Accelerated Progression and Morbidity in Patients With Aortic Stenosis on Chronic Dialysis. *Circ J* 2005;69:1535–9.
- [67] Ennezat PV, Maréchaux S, Pibarot P. From Excessive High-Flow, High-Gradient to Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Valve Stenosis: Hemodialysis Arteriovenous Fistula Model. *Cardiology* 2010;116:70–2.
- [68] Monin J-L, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, et al. Risk Score for Predicting Outcome in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circulation* 2009;120:69–75.
- [69] Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gómez-Moreno P, García-Fernández MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:142–51.
- [70] Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, Reamer RP, Janko CL, Huntsman LL. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:509–17.
- [71] Pawade T, Clavel M-A, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11.
- [72] Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of Outcome in Severe, Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2000;7.
- [73] 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. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252–89.
- [74] Ishii M, Taniguchi T, Morimoto T, Ogawa H, Masunaga N, Abe M, et al. Reasons for Choosing Conservative Management in Symptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis — Observations From the CURRENT AS Registry —. *Circ J* 2019;83:1944–53.
- [75] Maher E. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *The Lancet* 1987;330:875–7.
- [76] Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Satoh A, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium levels and subclinical calcific aortic valve disease: A population-based study. *Atherosclerosis* 2018;273:145–52.

- [77] Gross P, Six I, Kamel S, Massy ZA. Vascular Toxicity of Phosphate in Chronic Kidney Disease. *Circ J* 2014;78:2339–46.
- [78] Ketteler M, Leonard M, KDIGO working group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017:60.
- [79] Iwata S, Hyodo E, Yanagi S, Hayashi Y, Nishiyama H, Kamimori K, et al. Parathyroid hormone and systolic blood pressure accelerate the progression of aortic valve stenosis in chronic hemodialysis patients. *Int J Cardiol* 2013;163:256–9.
- [80] Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844–53.
- [81] Zhao Y, Nicoll R, He Y hua, Henein MY. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;246:318–24.
- [82] Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *Eur Heart J* 2015;36:2988–95.
- [83] CURRENT AS Registry Investigators, Nagao K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, et al. Anemia in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Sci Rep* 2019;9.
- [84] Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648–58.
- [85] Schönenberger A, Winkelspecht B, Köhler H, Girndt M. High Prevalence of Aortic Valve Alterations in Haemodialysis Patients Is Associated with Signs of Chronic Inflammation. *Nephron Clin Pract* 2004;96:c48–55.
- [86] Coté N, Mahmut A, Bosse Y, Couture C, Pagé S, Trahan S, et al. Inflammation Is Associated with the Remodeling of Calcific Aortic Valve Disease. *Inflammation* 2013;36:573–81.

TABLES SUPPLEMENTAIRES

Table supplémentaire 1 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients insuffisants rénaux chroniques sévères en fonction du statut dialysé ou non.

Variable	IRC sévère		P
	Non dialysés (n=30)	Dialysés (n=16)	
Caractéristiques cliniques, démographiques et symptômes			
Age (années)	78,9 ± 7,9	72,8 ± 10,7	0,031
Sexe masculin (n, %)	18 (60%)	12 (75%)	0,352
Surface corporelle (m ²)	1,87 ± 0,20	1,84 ± 0,24	0,593
Pression artérielle systolique (mmHg)	142 ± 19	142 ± 20	1,000
Pression artérielle diastolique (mmHg)	70 ± 12	72 ± 18	0,659
Stade NYHA (n, %)			
1-2	21 (70%)	14 (88%)	0,282
3-4	9 (30%)	2 (12%)	0,282
Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire			
Durée moyenne de dialyse (mois)	-	78,2 ± 96	
Hypertension (n, %)	28 (93%)	15 (94%)	1,000
Diabète (n, %)	18 (60%)	5 (31%)	0,120
Dyslipidémie (n, %)	21 (70%)	11 (69%)	1,000
Tabagisme (n, %)	5 (17%)	6 (38%)	0,153
Coronaropathie (n, %)	19 (63%)	8 (50%)	0,531
Antécédent d'infarctus du myocarde (n, %)	6 (20%)	3 (19%)	1,000
Antécédent de fibrillation atriale (n, %)	12 (40%)	4 (25%)	0,352
Maladie pulmonaire sévère (n, %)	2 (6,7%)	3 (18,8%)	0,325
Score de comorbidité de Charlson (sans âge ni fonction rénale)	3,13 ± 1,7	2,50 ± 2,1	0,267
Euroscore II	4,0 ± 3,3	3,55 ± 2,7	0,637
Traitements			
IEC/ARA 2	19 (63,3%)	5 (31,3%)	0,063
β-bloquants	18 (60,0%)	10 (62,5%)	1,000
Inhibiteurs calciques	12 (40,0%)	2 (12,5%)	0,092
Statines	22 (73,3%)	8 (50,0%)	0,193
Anti-vitamine K	8 (26,7%)	4 (25,0%)	1,000
Paramètres biologiques			
Créatininémie (μmol/l)	206 ± 57	735 ± 217	<0,001
Urée (mmol/l)	15,6 ± 6,9	25,5 ± 6,4	<0,001
Calcémie (mmol/l)	2,27 ± 0,17	2,22 ± 0,10	0,327
Phosphatémie (mmol/l)	1,18 ± 0,26	1,81 ± 0,63	<0,001
LDL-cholestérol (g/l)	1,02 ± 0,47	0,90 ± 0,45	0,476
HDL-cholestérol (g/l)	0,49 ± 0,20	0,40 ± 0,12	0,139
Triglycérides (g/l)	1,60 ± 1,49	1,31 ± 0,49	0,467
Hémoglobine (g/dl)	11,70 ± 1,77	11,43 ± 1,29	0,599
Protéine C réactive (mg/l)	4,55 ± 3,28	8,13 ± 7,21	0,051
Progression hémodynamique			
Délai entre les 2 échocardiographies (années)	3,00 ± 1,9	3,06 ± 1,9	0,925
Δ Surface valvulaire aortique (cm ² /an)	-0,15 ± 0,10	-0,15 ± 0,12	0,863
Δ Surface valvulaire aortique indexée (cm ² /an/m ²)	-0,08 ± 0,06	-0,08 ± 0,06	0,995
Δ Vmax aortique (m/s/an)	0,33 ± 0,22	0,37 ± 0,27	0,553
Δ Gradient moyen transaortique (mmHg/an)	6,06 ± 4,9	5,98 ± 5,1	0,957
Évolution			
Durée de suivi clinique (mois)	63,3 ± 37,4	48,0 ± 23,7	0,146
Décès (n, %)	23 (77%)	14 (88%)	0,463
Décès de cause cardiovasculaire (n, %)	13 (50%)	8 (53%)	1,000
Délai décès (mois)	59,22 ± 37,4	50,6 ± 24,1	0,450
Apparition ou aggravation des symptômes (n, %)	19 (63,3%)	7 (43,8%)	0,229

Les variables continues de distribution normale sont exprimées en moyenne ± déviation standard, les variables catégorielles en nombre et pourcentage. IRC signifie Insuffisance Rénale Chronique, NYHA: New York Heart Association class ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, ARA 2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein, Δ : différence entre les valeurs lors de la deuxième et la première échocardiographie divisée par le délai entre les deux examens.

Table supplémentaire 2 : Facteurs associés à la progression annuelle de la Vmax identifiés en analyse univariée par régression linéaire et facteurs associés à la progression rapide Vmax ≥ 0,3m/s/an identifiés en analyse univariée par régression logistique.

Variable	A Progression annuelle de la Vmax		B Progression annuelle de la Vmax ≥ 0,3m/s/an	
	Analyse univariée		a Analyse univariée	
	Beta standardisé	p	OR [IC 95%]	p
Age (par incrément de 1 an)	0,051	0,188	1,00 [0,99-1,02]	0,654
Sexe masculin	0,041	0,295	1,05 [0,75-1,46]	0,790
Surface corporelle	0,015	0,701	0,70 [0,32-1,53]	0,377
NYHA (3-4 vs 1-2)	0,069	0,077	1,29 [0,78-2,13]	0,311
Hypertension	-0,054	0,167	0,68 [0,46-1,02]	0,065
Diabète	0,014	0,726	0,94 [0,65-1,36]	0,760
Dyslipidémie	0,014	0,710	0,95 [0,68-1,32]	0,749
Coronaropathie	0,123	0,001	1,11 [0,96-1,30]	0,197
Antécédent de fibrillation atriale	4,0 e-4	0,992	1,03 [0,77-1,38]	0,817
Score de comorbidité de Charlson (sans âge ni fonction rénale)	0,057	0,142	1,04 [0,94-1,14]	0,440
Vmax (m/s)	-0,004	0,908	1,12 [0,86-1,47]	0,400
Surface valvulaire aortique (cm ²)	-0,091	0,019	0,59 [0,34-1,05]	0,073
Diamètre télédistolique du VG (mm)	0,002	0,963	1,00 [0,97-1,03]	0,926
Fraction d'éjection du VG (%)	0,045	0,251	1,01 [0,99-1,03]	0,365
Masse VG indexée (g/m ²)	0,001	0,985	1,00 [0,99-1,01]	0,811

NYHA : signifie New York Heart Association class, VG : Ventricule Gauche OR : odd ratio, IC : intervalle de confiance.

Table supplémentaire 3 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de la population d'étude en fonction de la progression ($V_{max} < \text{ou} \geq 0,3\text{m/s/an}$)

Variable			p
	$V_{max} < 0,3\text{m/s/an}$ (n=465)	$V_{max} \geq 0,3\text{m/s/an}$ (n=200)	
Caractéristiques cliniques, démographiques et symptômes			
Age (années)	74,9 ± 11,5	75,3 ± 10,4	0,680
Sexe masculin (n, %)	253 (54,5%)	108 (53,7%)	0,866
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	27,6 ± 4,9	27,1 ± 5,0	0,247
Surface corporelle (m ²)	1,86 ± 0,2	1,85 ± 0,2	0,422
Pression artérielle systolique (mmHg)	141 ± 20	138 ± 19	0,106
Pression artérielle diastolique (mmHg)	76 ± 12	75 ± 11	0,518
Fréquence cardiaque (battements/min)	71 ± 13	72 ± 14	0,469
Stade NYHA (n, %)			
1-2	414 (89,2%)	174 (86,6%)	0,356
3-4	50 (10,8%)	27 (13,4%)	0,356
Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire			
Hypertension (n, %)	382 (82,3%)	153 (76,6%)	0,070
Diabète (n, %)	137 (29,5%)	58 (28,9%)	0,926
Dyslipidémie (n, %)	261 (54,9%)	111 (55,2%)	0,865
Tabagisme (n, %)	85 (18,3%)	39 (19,4%)	0,746
Coronaropathie (n, %)	170 (36,6%)	90 (44,8%)	0,057
Antécédent d'infarctus du myocarde (n, %)	45 (9,7%)	21 (10,4%)	0,778
Antécédent de fibrillation atriale (n, %)	114 (24,6%)	51 (25,4%)	0,845
Maladie pulmonaire sévère (n, %)	65 (14,0%)	34 (16,9%)	0,344
Score de comorbidité de Charlson (sans âge ni fonction rénale)	1,85 ± 1,7	1,95 ± 1,8	0,468
Euroscore II	2,29 ± 2,3	2,32 ± 1,9	0,885
Traitements			
IEC/ARA 2	246 (53,0%)	84 (41,8%)	0,009
β-bloquants	211 (45,5%)	87 (43,3%)	0,612
Inhibiteurs calciques	133 (28,7%)	57 (28,4%)	0,936
Statines	245 (52,8%)	106 (52,7%)	0,988
Anti-vitamine K	83 (17,9%)	31 (15,4%)	0,502
Paramètres biologiques			
Créatininémie (μmol/l)	102,2 ± 85,2	126,9 ± 151,8	0,008
DFGe selon CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	65,7 ± 21,9	62,6 ± 25,6	0,111
Urée (mmol/l)	7,86 ± 4,4	8,43 ± 5,1	0,146
Calcémie (mmol/l) ‡	2,29 ± 0,14	2,27 ± 0,14	0,196
Phosphatémie (mmol/l) ‡	1,01 ± 0,20	1,15 ± 0,33	0,004
LDL-cholestérol (g/l)	1,02 ± 0,38	1,02 ± 0,35	0,858
HDL-cholestérol (g/l)	0,51 ± 0,19	0,53 ± 0,18	0,429
Triglycérides (g/l)	1,28 ± 0,71	1,19 ± 0,58	0,273
Hémoglobine (g/dl)	13,05 ± 1,72	12,90 ± 1,75	0,306
Protéine C réactive (mg/l) §	4,09 ± 4,34	4,86 ± 5,4	0,141

Les variables continues de distribution normale sont exprimées en moyenne ± déviation standard, les variables catégorielles en nombre et pourcentage. IRC signifie Insuffisance Rénale Chronique, NYHA: New York Heart Association class ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, ARA 2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2, DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé, CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein.

‡ Donnée disponible pour 465 patients || Donnée disponible pour 319 patients § Donnée disponible pour 388 patients

Table supplémentaire 4 : Facteurs associés à la réduction annuelle de la surface valvulaire aortique identifiés en analyse univariée par régression linéaire et facteurs associés à la progression rapide (réduction de la surface valvulaire aortique $\geq 0,1\text{cm}^2/\text{an}$) identifiés en analyse univariée par régression logistique

Variable	A Réduction annuelle de la SVA		B Réduction annuelle de la SVA $\geq 0,10\text{ cm}^2/\text{an}$	
	Analyse univariée		Analyse univariée	
	Beta standardisé	p	OR [IC 95%]	p
Age (par incrément de 1 an)	0,086	0,027	1,02 [1,01-1,04]	0,007
Sexe masculin	-0,044	0,254	1,09 [0,79-1,48]	0,607
Surface corporelle	0,065	0,096	2,06 [0,98-4,31]	0,056
NYHA (3-4 vs 1-2)	0,040	0,301	0,81 [0,49-1,33]	0,408
Hypertension	0,019	0,623	1,19 [0,80-1,76]	0,399
Diabète	0,096	0,014	1,53 [1,09-2,15]	0,014
Dyslipidémie	0,008	0,837	1,04 [0,75-1,42]	0,818
Coronaropathie	0,131	0,001	1,43 [1,04-1,96]	0,028
Antécédent de fibrillation atriale	0,068	0,078	1,18 [0,82-1,69]	0,359
Score de comorbidité de Charlson (sans âge ni fonction rénale)	0,156	<0,001	1,13 [1,04-1,24]	0,007
Vmax (m/s)	-0,090	0,019	0,70 [0,54-0,92]	0,009
Surface valvulaire aortique (cm ²)	0,270	<0,001	5,91 [3,35-10,45]	<0,001
Diamètre télédiastolique du VG (mm)	0,030	0,471	1,01 [0,98-1,04]	0,582
Fraction d'éjection du VG (%)	0,024	0,543	1,02 [0,99-1,04]	0,075
Masse VG indexée (g/m ²)	0,032	0,443	1,00 [0,99-1,01]	0,690

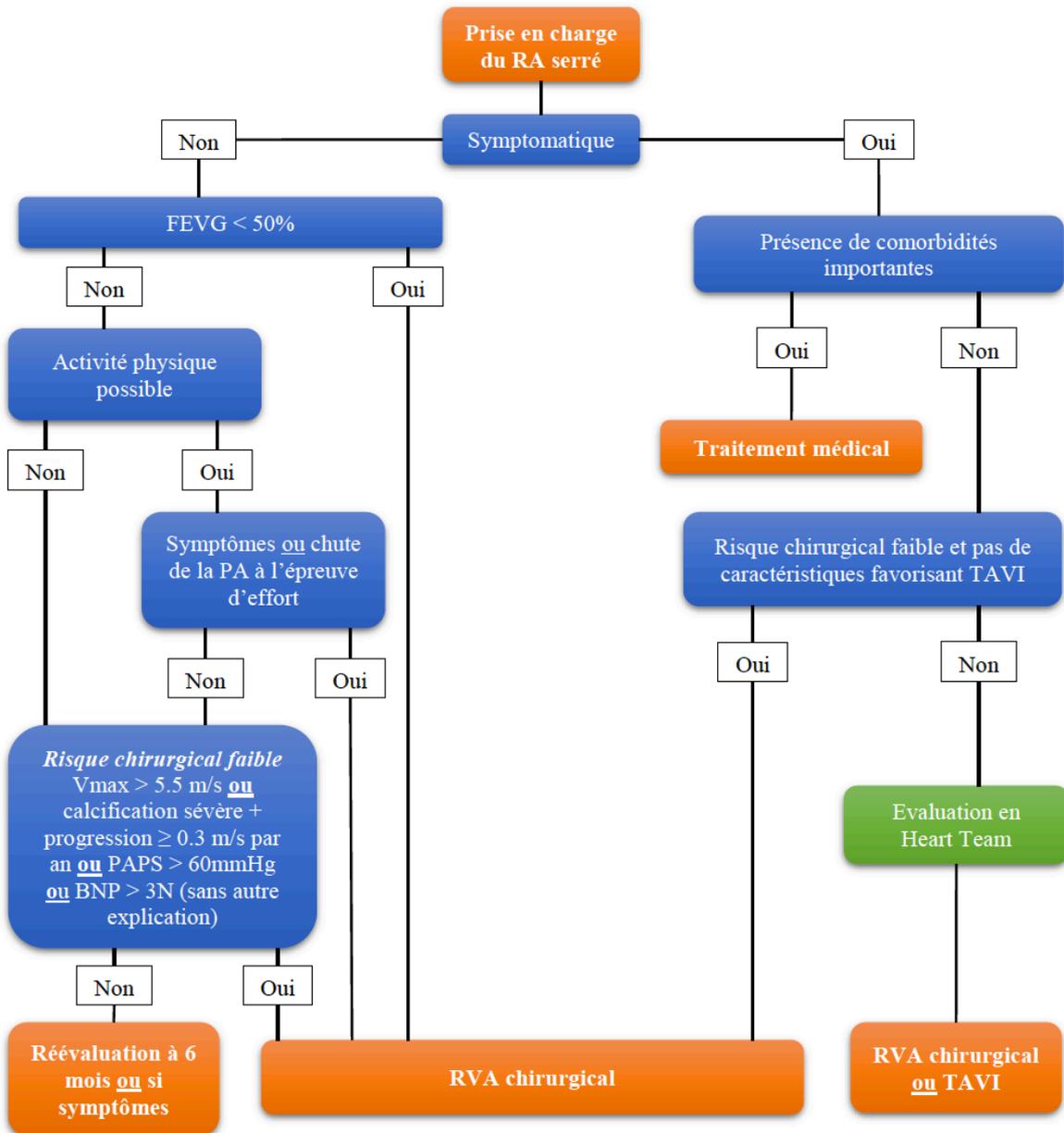
SVA signifie surface valvulaire aortique, NYHA: New York Heart Association class, VG :Ventricule Gauche
OR : odd ratio, IC : intervalle de confiance.

Table supplémentaire 5 : Caractéristiques démographiques, cliniques et échocardiographiques de la population d'insuffisants rénaux chroniques en fonction de la disponibilité d'un bilan biologique complet à l'inclusion.

Variable	IRC		p
	Bilan biologique complet (n=205)	Bilan biologique partiel (n=59)	
Caractéristiques cliniques, démographiques et symptômes			
Age (années)	78,3 ± 7,9	78,4 ± 8,2	0,939
Sexe masculin (n, %)	108 (52,7%)	29 (49,2%)	0,660
Surface corporelle (m ²)	1,86 ± 0,22	1,84 ± 0,20	0,429
Pression artérielle systolique (mmHg)	142 ± 20	143 ± 17	0,944
Pression artérielle diastolique (mmHg)	75 ± 13	75 ± 10	0,659
Stade NYHA (n, %)			
1-2	172 (84%)	51 (86%)	0,838
3-4	33 (16%)	8 (14%)	0,838
Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire			
Hypertension (n, %)	181 (88%)	54 (92%)	0,638
Diabète (n, %)	18 (60%)	5 (31%)	0,120
Dyslipidémie (n, %)	124 (61%)	28 (48%)	0,100
Tabagisme (n, %)	37 (18%)	3 (5%)	0,013
Coronaropathie (n, %)	96 (47%)	20 (34%)	0,101
Antécédent d'infarctus du myocarde (n, %)	20 (10%)	9 (15%)	0,242
Antécédent de fibrillation atriale (n, %)	67 (33%)	14 (24%)	0,204
Maladie pulmonaire sévère (n, %)	29 (14%)	7 (12%)	0,830
Score de comorbidité de Charlson (sans âge ni fonction rénale)	3,04 ± 2,4	3,68 ± 3,2	0,005
Euroscore II	3,0 ± 2,4	3,68 ± 3,24	0,093
Traitements			
IEC/ARA 2	118 (58%)	32 (54%)	0,658
β-bloquants	96 (47%)	34 (58%)	0,183
Inhibiteurs calciques	62 (30%)	18 (31%)	1,000
Statines	115 (56%)	34 (57%)	0,882
Anti-vitamine K	47 (23%)	12 (20%)	0,726
Progression hémodynamique			
Délai entre les 2 échocardiographies (années)	3,20 ± 2,0	3,58 ± 2,0	0,208
Δ Surface valvulaire aortique (cm ² /an)	-0,11 ± 0,10	-0,10 ± 0,07	0,431
Δ Surface valvulaire aortique indexée (cm ² /an/m ²)	-0,06 ± 0,06	-0,06 ± 0,04	0,756
Δ Vmax aortique (m/s/an)	0,25 ± 0,20	0,24 ± 0,15	0,927
Δ Gradient moyen transaortique (mmHg/an)	4,41 ± 3,9	4,04 ± 2,9	0,507
Évolution			
Durée de suivi clinique (mois)	65,6 ± 37,1	70,8 ± 40,1	0,373
Décès (n, %)	111 (54%)	26 (44%)	0,186
Décès de cause cardiovasculaire (n, %)	58 (37%)	13 (27%)	0,226
Délai décès (mois)	62,6 ± 31,1	63,6 ± 31,1	0,816
Apparition ou aggravation des symptômes (n, %)	125 (61%)	35 (59%)	0,880

Les variables continues de distribution normale sont exprimées en moyenne ± déviation standard, les variables catégorielles en nombre et pourcentage. IRC signifie Insuffisance Rénale Chronique, NYHA: New York Heart Association class ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, ARA 2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2, Δ : différence entre les valeurs lors de la deuxième et la première échocardiographie divisée par le délai entre les deux examens.

ANNEXES



Annexe 1 : Prise en charge du rétrécissement aortique selon les recommandations européennes
Adapté de Baumgartner et al.[30]

Nombre de points	Critères
1 point	Infarctus du myocarde
1 point	Insuffisance cardiaque
1 point	Insuffisance vasculaire périphérique
1 point	Maladie cérébro-vasculaire
1 point	Démence
1 point	Maladie pulmonaire chronique
1 point	Maladie du tissu conjonctif
1 point	Maladie ulcéreuse
1 point	Hépatopathie
1 point	Diabète
2 points	Hémiplégie
2 points	Maladie rénale modérée à sévère
2 points	Diabète avec lésions organiques
2 points	Tumeurs de toutes origines
3 points	Hépatopathie modérée à sévère
6 points	Tumeurs solides métastatiques
6 points	SIDA

Annexe 2 : Score de comorbidité prédictif de survie de Charlson

Score de comorbidité prédictif de survie. Dérivé à partir de 559 patients, validé chez 685 patients. Ce sont ces données prédites dans le groupe de validation qui figurent dans le tableau [52].

Stades de dyspnée selon NYHA	
Stade 1	Pas de limitation de l'activité physique
Stade 2	Dyspnée pour les efforts importants
Stade 3	Dyspnée pour les efforts modérée
Stade 4	Dyspnée de repos

Annexe 3 : Quantification de la dyspnée selon l'échelle de la New York Heart Association (NYHA)

RESUME

Contexte : L'impact de l'insuffisance rénale chronique (IRC) sur la vitesse de progression du rétrécissement aortique (RA) est mal documenté. L'objectif de ce travail était d'analyser dans un grand registre de patients atteints d'un RA la relation entre le stade de l'insuffisance rénale et la vitesse de progression du RA déterminée en échocardiographie, et de mettre en évidence des facteurs de progression rapide et d'évolution clinique.

Méthodes : Nous avons inclus 665 patients avec un RA (vitesse maximale aortique [Vmax] > 2,5 m/s) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée. Les patients ont été divisés en 4 groupes en fonction de débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à l'inclusion : pas d'IRC, IRC légère, IRC modérée et IRC sévère.

Résultats : Après un suivi moyen de $3,5 \pm 2,4$ ans, la vitesse de progression définie par l'augmentation de la Vmax était de $0,34 \pm 0,24$ ($p < 0,001$) pour les IRC sévères, $0,24 \pm 0,19$ ($p < 0,001$) pour les IRC modérés, $0,21 \pm 0,17$ pour les IRC légers et $0,21 \pm 0,19$ m/s/an dans le groupe de référence sans IRC. La réduction moyenne de la surface valvulaire aortique (SVA) était respectivement de $-0,15 \pm 0,11$ ($p < 0,001$), $-0,12 \pm 0,09$ ($p < 0,001$), $-0,09 \pm 0,08$ cm²/an ($p < 0,05$) pour les IRC sévères, modérés et légers contre $-0,08 \pm 0,08$ cm²/an chez les patients sans IRC. En analyse multivariée, l'élévation de la créatininémie était associée à l'augmentation annuelle de la Vmax ($p < 0,001$) et à la réduction de la SVA ($p < 0,001$). La progression rapide (Vmax $\geq 0,3$ m/s/an) était associée à une augmentation significative de la mortalité, à tous les stades de l'IRC ($p < 0,001$), par rapport aux patients avec une progression lente. En analyse multivariée, les patients avec une progression rapide en IRC modérée à sévère présentaient un sur-risque de mortalité (hasard ratio [IC 95%] = 3,90 [2,59-5,85], $p < 0,001$) par rapport aux patients avec un DFGe ≥ 45 ml/min/1,73m² et une progression lente. Chez les patients IRC, l'élévation de la phosphatémie ($\beta = 0,21$ $p = 0,003$) et de la protéine C-réactive ($\beta = 0,23$, $p = 0,006$) étaient prédictives de la progression en analyse multivariée.

Conclusion : Les patients IRC ont globalement une progression plus rapide du RA et le sous-groupe des « progresseurs » rapides (Vmax $\geq 0,3$ m/s/an) a une mortalité accrue. Ces résultats montrent la nécessité d'un suivi très rapproché de ces patients et posent la question en présence d'un RA serré de l'intérêt d'un remplacement valvulaire aortique précoce chez les patients IRC sans symptômes liés au RA qui ont une progression rapide de leur valvulopathie.

Mots clés : Rétrécissement aortique, insuffisance rénale chronique, progression, mortalité, remplacement valvulaire aortique.

ABSTRACT

Background: The impact of chronic kidney disease (CKD) in the progression of aortic stenosis (AS) is poorly understood. The aim of this study was analyzing in a large registry of patients with AS the relationship between CKD stage and progression of AS over time assessed by doppler echocardiography and found determinants of progression and clinical outcomes.

Methods: This analysis included 665 patients with AS (peak aortic jet velocity [Vmax] > 2.5 m/s) with preserved left ventricular ejection fraction. Patients was divided into four groups according to the baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR): no CKD, mild CKD, moderate CKD, and severe CKD.

Results: After a mean follow up of 3.5 ± 2.4 years, the rate of progression defined by increase in Vmax was 0.34 ± 0.24 ($p < 0.001$) in severe CKD, 0.24 ± 0.19 ($p < 0.001$) in moderate CKD, 0.21 ± 0.17 in mild CKD versus 0.21 ± 0.19 m/s/year in no CKD group. Mean reduction in aortic valve area (AVA) was respectively -0.15 ± 0.11 ($p < 0.001$), -0.12 ± 0.09 ($p < 0.001$), -0.09 ± 0.08 ($p < 0.05$) in severe, moderate and mild CKD versus -0.08 ± 0.08 cm²/year in no CKD group. By multivariable analysis, elevation of serum creatine was associated with annualized augmentation of Vmax ($p < 0.001$) and decrease in AVA ($p < 0.001$). Rapid progression (Vmax ≥ 0.3 m/s/an) was associated with a marked increase in all-cause mortality versus slow progression for each CKD group (all $p < 0.001$). In multivariate analysis, patients with rapid progression in mild or moderate CKD stage exhibited a significantly higher risk of all-cause mortality (hazard ratio [95%CI] = 3.90 [2.59-5.85], $p < 0,001$) than patients with eGFR ≥ 45 ml/min/1,73m² and slow progression. In CKD patient, higher baseline serum phosphate ($\beta = 0.21$ $p = 0.003$) and C-reactive protein ($\beta = 0.23$, $p = 0.006$) was predictive of progression in multivariate analysis.

Conclusion: Patients with CKD exhibit over time more rapid progression of AS and subgroup of rapid progressors (Vmax ≥ 0.3 m/s/an) present an increased mortality. These results suggest that patients with CKD require close monitoring and raise the question of interest in patients with severe AS of early elective aortic valve replacement in asymptomatic CKD patients with rapid progression of aortic valve disease.

Keywords: aortic stenosis, chronic kidney disease, progression, mortality, outcomes, aortic valve replacement.