

**UNIVERSITE DE  
LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 2012

Thèse N°

---

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2012

par

**Mr Cyrille BOULOGNE**

né le 15 Septembre 1981 à Limoges (87, France)

**Prévalence et impact de la disproportion patient-prothèse  
après chirurgie valvulaire chez les patients avec  
rétrécissement aortique à bas débit paradoxal**

*Thèse dirigée par Me le Docteur Dania MOHTY*

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Patrice VIROT  
Me. le Professeur Elisabeth CORNU  
M. le Professeur Marc LASKAR  
M. le Professeur Victor ABOYANS  
Me. le Docteur Dania MOHTY

Président de jury  
Juge  
Juge  
Juge  
Directrice de thèse



**UNIVERSITE DE  
LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 2012

Thèse N°

---

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2012

par

**Mr Cyrille BOULOGNE**

né le 15 Septembre 1981 à Limoges (87, France)

**Prévalence et impact de la disproportion patient-prothèse  
après chirurgie valvulaire chez les patients avec  
rétrécissement aortique à bas débit paradoxal**

*Thèse dirigée par Me le Docteur Dania MOHTY*

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Patrice VIROT  
Me. le Professeur Elisabeth CORNU  
M. le Professeur Marc LASKAR  
M. le Professeur Victor ABOYANS  
Me. le Docteur Dania MOHTY

Président de jury  
Juge  
Juge  
Juge  
Directrice de thèse



DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR

Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

**ABOYANS** Victor

**ACHARD** Jean-Michel

**ADENIS** Jean-Paul

(CS)

**ALAIN** Sophie

**ALDIGIER** Jean-Claude

**ARCHAMBEAUD** Françoise

(CS)

**ARNAUD** Jean-Paul

**AUBARD** Yves

(C.S.)

**BEDANE** Christophe

**BERTIN** Philippe

(CS)

**BESSEDE** Jean-Pierre

(CS)

**BONNAUD** François

**BONNETBLANC** Jean-Marie

(CS)

**BORDESSOULE** Dominique

(CS)

**CHARISSOUX** Jean-Louis

**CLAVERE** Pierre

(CS)

**CLEMENT** Jean-Pierre

(CS)

**COGNE** Michel

(CS)

**COLOMBEAU** Pierre

**CORNU** Elisabeth

**COURATIER** Philippe

(C.S.)

**DANTOINE** Thierry

**DARDE** Marie-Laure

(C.S.)

**DAVIET** Jean-Christophe

**DESCAZEAU** Aurélien

**DESSPORT** Jean-Claude

CARDIOLOGIE

PHYSIOLOGIE

OPHTALMOLOGIE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

NEPHROLOGIE

MEDECINE INTERNE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET

TRAUMATOLOGIQUE

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

THERAPEUTIQUE

O.R.L.

PNEUMOLOGIE

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE

HEMATOLOGIE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET

TRAUMATOLOGIQUE

RADIOTHERAPIE

PSYCHIATRIE D'ADULTES

IMMUNOLOGIE

UROLOGIE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-

VASCULAIRE

NEUROLOGIE

GERIATRIE ET BIOLOGIE DU

VIEILLISSEMENT

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

UROLOGIE

NUTRITION

**DRUET-CABANAC** Michel  
(CS)

**DUMAS** Jean-Philippe  
(C.S.)

**DUMONT** Daniel

**ESSIG** Marie

**FAUCHAIS** Anne-Laure

**FEISS** Pierre

**FEUILLARD** Jean

(CS)

**FOURCADE** Laurent

(CS )

**FUNALOT** Benoît

**GAINANT** Alain

(C.S.)

**GUIGONIS** Vincent

**JACCARD** Arnaud

**JAUBERTEAU-MARCHAN** M. Odile

**LABROUSSE** François

(CS)

**LACROIX** Philippe

**LASKAR** Marc

(C.S.)

**LIENHARDT-ROUSSIE** Anne

(CS)

**LOUSTAUD-RATTI** Véronique

**MABIT** Christian

(CS)

**MAGY** Laurent

**MARQUET** Pierre

**MATHONNET** Muriel

**MAUBON** Antoine

(CS)

**MELLONI** Boris

(CS)

**MERLE** Louis

(CS)

**MONTEIL** Jacques

(CS)

**MOREAU** Jean-Jacques

(C.S.)

**MOULIES** Dominique

**MOUNAYER** Charbel

**NATHAN-DENIZOT** Nathalie

(CS)

**PARAF** François

**PLOY** Marie-Cécile

(CS)

**PREUX** Pierre-Marie

**ROBERT** Pierre-Yves

**SALLE** Jean-Yves

(C.S.)

**SAUTEREAU** Denis

(CS )

**STURTZ** Franck

(CS)

**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

UROLOGIE

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

NEPHROLOGIE

MEDECINE INTERNE

ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION

HEMATOLOGIE

CHIRURGIE INFANTILE

BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE

CHIRURGIE DIGESTIVE

PEDIATRIE

HEMATOLOGIE

IMMUNOLOGIE

ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

MEDECINE VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-

VASCULAIRE

PEDIATRIE

HEPATOLOGIE

ANATOMIE

NEUROLOGIE

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

CHIRURGIE DIGESTIVE

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

PNEUMOLOGIE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

NEUROCHIRURGIE

CHIRURGIE INFANTILE

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE

ET PREVENTION

OPHTALMOLOGIE

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES

**TREVES** Richard  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole  
(CS)  
**VALLAT** Jean-Michel  
**VALLEIX** Denis  
**VERGNENEGRE** Alain  
(CS)  
**VIDAL** Elisabeth  
(C.S.)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice  
(CS)  
**WEINBRECK** Pierre  
(C.S.)  
**YARDIN** Catherine  
(C.S.)

METABOLIQUES  
RHUMATOLOGIE  
CANCEROLOGIE  
  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE  
DE LA SANTE et PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
  
REANIMATION  
CARDIOLOGIE  
  
MALADIES INFECTIEUSES  
  
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel  
**ANTONINI** Marie-Thérèse  
(CS)  
**BOURTHOMIEU** Sylvie  
**BOUTEILLE** Bernard  
**CHABLE** Hélène  
**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
**ESCLAIRE** Françoise  
**FUZIER** Régis  
**HANTZ** Sébastien  
**LAROCHE** Marie-Laure  
**LE GUYADER** Alexandre

**MARIN** Benoît

**MOUNIER** Marcelle

**PICARD** Nicolas  
**QUELVEN-BERTIN** Isabelle  
**TERRO** Faraj  
**VERGNE-SALLE** Pascale  
**VINCENT** François

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**CAIRE** François

### **P.R.A.G**

**GAUTIER** Sylvie

### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel  
**BUISSON** Jean-Gabriel

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**DUMOITIER** Nathalie  
**MENARD** Dominique  
**PREVOST** Martine

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE  
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)  
BIOLOGIE CELLULAIRE  
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE  
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-  
VASCULAIRE  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et  
PREVENTION  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE  
HOSPITALIERE  
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE  
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE  
THERAPEUTIQUE  
PHYSIOLOGIE

NEUROCHIRURGIE

ANGLAIS

MEDECINE GENERALE  
MEDECINE GENERALE

MEDECINE GENERALE  
MEDECINE GENERALE  
MEDECINE GENERALE

# Remerciements

**À notre Maître et Président de jury,**

**Monsieur le Professeur Patrice VIROT**

Professeur des Universités de Cardiologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur d'accepter la Présidence de notre jury.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et vos compétences professionnelles au cours des années d'externat et d'internat passées dans votre service.

Votre disponibilité de chaque instant nous a été précieuse.

Nous avons pu admirer au cours de notre formation la qualité de votre enseignement ainsi que votre jugement bienveillant.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de nos vifs remerciements et de notre plus profond respect.



**À notre Maître et juge,**

**Madame le Professeur Elisabeth CORNU**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire  
Chef de pôle

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et vos compétences professionnelles au cours du semestre passé dans votre service.

Nous avons pu admirer au cours de notre formation la qualité de votre enseignement ainsi que votre jugement bienveillant.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre plus profond respect.

**À notre Maître et juge,**

**Monsieur le Professeur Marc LASKAR**

Professeur des Universités de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire  
Chirurgien des Hôpitaux  
Chef de service

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et vos compétences professionnelles au cours du semestre passé dans votre service.

Nous avons pu admirer au cours de notre formation la qualité de votre enseignement ainsi que la justesse de votre jugement qui nous a obligé à nous améliorer.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre plus profond respect.

**À notre Maître et juge,**

**Monsieur le Professeur Victor ABOYANS**

Professeur des Universités de Cardiologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et vos compétences professionnelles.

Nous vous remercions pour la collaboration à venir.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre plus profond respect.

**À notre directrice de Thèse,**

**Madame le Docteur Dania MOHTY**

Cardiologue

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions encore vivement d'avoir accepté la direction de cette thèse.

Vos conseils et votre intense implication dans ce projet ont été d'une grande aide.

Nous avons pu apprécier votre passion pour cette recherche médicale qui vous tient tant à cœur.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma grande reconnaissance.

**À mes grands-parents Henriette, Marcelle, Gaston et Gabriel :** par le passé, j'ai eu la joie de rendre certains de vous fiers de moi, je sais que d'où vous me contemplez votre bonheur est infini.

**À mes parents, Madame Yvette Boulogne et le Dr Patrice Boulogne :** pour leurs amours, leurs aides et leurs soutiens dans les bons et les mauvais moments, tout au long de ces longues études médicales, je ne sais encore qu'une partie de ce que vous m'avez apporté.

**À mes frères, Vincent et Cédric et à ma belle-sœur Sophie :** vos conseils et votre amour m'ont aidé toutes ces années, je vous souhaite tout le meilleur du monde.

**À ma nièce Manon et mon neveu Gabriel :** la vie est longue et difficile, mais je serai là pour vous montrer comme elle peut être belle et pour vous aider à vous construire.

**À mes chers amis Maxime Rocher et Madame le Docteur en Pharmacie Paule Massé :** depuis notre rencontre, les années furent difficiles, mais notre motivation a eu raison de l'adversité. Je vous souhaite le meilleur pour votre futur.

**À mes chers amis les Docteurs Pierre-Marie Longis et Antoine Buffaud :** notre vieille amitié déjà indéfectible a pourtant était renforcée par ces dures années de concours. Comme pour moi, cette profession passionnante et l'exercice de son art ont été l'Objectif depuis votre plus tendre enfance. Continuez à en être fier et à l'honorer.

**À mes chers amis Mathieu Churlet, Nicolas Chemin, Romain Couty, Céline Latour, Julie Couty-Raffier, Virginie Churlet-Ceyrat, Mickael Massy, Lionel Lascoux :** votre choix professionnel vous honore, sans les enseignants et l'instruction qu'ils nous ont donnée, nous n'aurions pu réaliser nos projets.

**À mon amie Cathy Lesage :** ton soutien, tes conseils et ton amitié ont été important pour moi cette dernière année. J'ai plaisir à savoir que notre amitié durera.

**À mes amis Sophie Delaune-Ancey, Yoann Ancey et Sophie Schmitt :** merci pour votre amitié et votre soutien. Je vous souhaite d'être heureux dans votre vie personnelle et professionnelle.

**À mes amies Marion Desvaux et Madame le Dr Julie Longis-Lepourry.**

**À Fabien Vardelle, dit le Troll :** tu nous manques.

**À Madame le Docteur Virginie Rousselle :** ta gentillesse, ton soutien, tes conseils et ta disponibilité à toute épreuve seront précieux pour tous les internes que tu pourras former. Je suis extrêmement honoré d'avoir pu travailler avec toi. Je serais heureux si j'ai pu acquérir à ton contact ne serait-ce qu'une once de tes qualités. Sois certaine de mon amitié, de mon admiration et de ma plus grande reconnaissance.

**Au Dr Alexandre Le Guyadère :** pour votre aide initiale dans ce travail, votre confiance et votre disponibilité, vos grandes compétences font mon admiration.

**Au Docteur Benoît Guy-Moyat :** merci de m'avoir fait découvrir la cardiologie en DCEM2, pendant ton premier semestre d'internat.

**À Madame le Docteur Bénédicte Tanguy :** pour ta gentillesse, tes conseils et pour l'aide précieuse que tu m'as offerte dans la relecture de cette thèse.

**À mes sous-colleurs Mesdames les Docteurs Aurélie Behra-Marsac, Aurélie Félipe et les Docteurs Jean-Etienne Cheyroux et Romain Brulé :** nos routes se sont séparées avec l'internat et le temps, mais c'est à chaque fois avec un immense plaisir que je me remémore notre travail et nos soirées. Continuez d'être fiers et d'honorer notre belle profession.

**Aux internes avec lesquels j'ai eu la chance de travailler :** Céline Kennel, Florent Favard, Tessa Tabouret, Tristan Chambaraud, Grégory Philippe, Mathieu Deltreuil, Sylvain Martin, Emmanuelle Bégot, Annabel Douzon, Vincent Petitalot, Baptiste Salerno, Laure Pontier, Perrine Denizot-Debrest, Amel Rehailia, Caroline Coutaz, François-Xavier Lapébie, Pauline Champy, Anne Pham-Dang, Marie Félix, Sarah Pradel et Louis Le Bivic.

**À Mesdames les Docteurs Gwénaëlle Lhéritier, Nicole Darodes, Prisca Demaison et aux Docteurs Patrick Blanc, Claude Cassat, Pierre-Alain Pagès, Pierre Bonnaud, Najmeddine Echahidi et Nizar Maazi du service de Cardiologie du CHU de Limoges et aux Docteurs Fleurant et Bosle du service de Cardiologie du CH de Brive :** pour tout ce que vous m'avez enseigné.

**À Madame le Docteur en Pharmacie Stéphanie Michelet :** pour son aide dans ce travail.

**À Mesdames les Docteurs Anne DRUTEL et Sophie GALINAT :** vos compétences n'ont d'égal que votre gentillesse, vous m'avez offert une grande confiance, j'ai été honoré d'apprendre et de travailler avec vous. Je serai honoré de collaborer à nouveau avec vous.

**Au Docteur Touraine :** je vous remercie de votre disponibilité et de vos compétences qui m'ont fournis les meilleures bases espérées.

**Aux Docteurs Alessandro Piccardo et Seifeddine Sekkal:** pour leur soutien et leur grande sympathie.

**À Madame le Professeur Françoise Archambeaud-Mouveroux et aux Professeurs François Bonnaud, Boris Melloni et Alain Vergnenègre :** merci pour votre accueil, votre disponibilité, vos compétences et tout ce que vous m'avez enseigné depuis le DCEM. Merci pour la confiance que vous m'avez témoignée.

**Au Docteur Hassan Jebai :** pour sa confiance dans la coopération à venir.

**Et enfin,**

**A tout le personnel paramédical de Cardiologie, de Pathologie Respiratoire, de CTCV, de MIB et des Urgences du CHU de Limoges ainsi que de Cardiologie du C.H. de Brive** (Isabelle Cormeray, Clémence Fuguet, Myriam Perrault, Isabelle Donis, Nathalie Mazet, Françoise Dehaut, Céline Giraud, Emilie Thuillet, Estelle Vincent, Nicolas Vignier, Noémie Martin, Michèle David, Laura Linqette, Marie-Adeline Couderc, Marie-Pierre Fondaneche, Valérie Sekkal, Brigitte Chabaud, Catherine Riffaud, Béatrice Nicolas, Joséphine Rattina, Christine Puyhardy, Françoise Péricat, Allain Deluret, Christine Lenoir, Yoann Le Berre, Mounia El Himmer, Elodie Sudrie, Gaëlle Huet, Elsa Pressigout, Carine Robert, Fanny Baudot, Bérengère Lachaud, et tant d'autres... Cécile, Sophie, Benoit, Audrey, Perrine, Laurence, Sabrina, Christelle, Fanny, Laurette, Marie-Françoise, Sandrine, Hélène, Marie-Laure, Marie-Pascale, Marie-Laure, Sylvie, Patricia, Françoise, Nathalie, euh... il en manque encore pas mal... l'écho, la coro, les épreuves d'effort, les secrétariats et accueils de Cardio, de CTCV et de Pneumo, etc.).

J'ai appris de certains, j'ai appris à d'autres, il y a eu de bons et mauvais moments ; que cette thèse soit l'expression de mon extrême reconnaissance pour l'amitié, la gentillesse et la confiance que vous m'avez offert de jour comme de nuit, à l'hôpital et parfois en dehors.

# SOMMAIRE

1	INTRODUCTION .....	18
2	GENERALITES .....	20
2.1	Le rétrécissement aortique calcifié .....	20
2.2	Le rétrécissement aortique à bas débit .....	29
2.3	Les prothèses valvulaires .....	33
2.4	La Disproportion Patient-Prothèse.....	44
3	SITUATION ET OBJECTIFS .....	53
4	METHODES .....	54
4.1	Sélection des patients et collection des données.....	54
4.2	Cathétérisme cardiaque.....	56
4.3	Critère principal d'évaluation .....	57
4.4	Méthodes statistiques .....	57
5	RESULTATS .....	59
5.1	Comparaison des données entre les 4 groupes.....	62
5.2	Analyse univariée des prédicteurs de mortalité .....	67
5.3	Analyse multivariée des prédicateurs de mortalité .....	67
6	DISCUSSION.....	71
6.1	Choix de la population.....	71
6.2	Mortalité précoce .....	72
6.3	Le RA avec bas débit paradoxal .....	72
6.4	La disproportion patient-prothèse .....	73
6.5	Impact du PPM chez les patients à bas débit "paradoxal" .....	75
6.6	Limites .....	76
7	CONCLUSION .....	78



# ABREVIATIONS

AVA : aire valvulaire aortique

EOA : aire valvulaire efficace

EOAi : aire valvulaire efficace indexée

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

HTA : hypertension artérielle

PAC : pontages aortocoronariens

PAPM : pression artérielle pulmonaire moyenne

PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

PCP : pression capillaire pulmonaire

PLF : bas débit paradoxal

PPM : mismatch patient-prothèse

RA : rétrécissement aortique serré

RR : risque relatif

RVA : remplacement valvulaire aortique

VES : volume d'éjection systolique

VG : ventricule gauche

# 1 INTRODUCTION

Le rétrécissement aortique (RA) serré est la valvulopathie acquise la plus fréquente dans les pays occidentaux (1). Son incidence augmentera dans les prochaines décennies du fait du vieillissement de population.

La cause la plus fréquente est une atteinte dégénérative avec des calcifications de l'anneau aortique et des feuillets valvulaires. Chez les patients présentant une atteinte sévère et symptomatique, son traitement depuis le milieu des années 60 est chirurgical avec la réalisation de remplacements valvulaires par la mise en place de prothèse aortique mécanique ou biologique. Sans chirurgie valvulaire, la sténose aortique finira par conduire à la mort. La survie moyenne sans traitement est de l'ordre de trois ans après l'apparition des symptômes. Certains patients sont vus tardivement, ce qui les expose à un risque plus élevé de complications périopératoires.

Globalement, la mortalité à 30 jours, pour les patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique, est de l'ordre de 3 à 6 %. Le bas débit cardiaque va grever le pronostic à court et long terme, il convient donc de faire un bilan initial complet de la maladie pour optimiser la prise en charge global du patient.

En postopératoire, outre les complications classiques du remplacement valvulaire aortique, une caractéristique importante à prendre en considération est l'adéquation de la surface de la prothèse au patient. En effet, lorsque la surface efficace de l'orifice prothétique est trop petit par rapport à la taille du corps du patient, apparaît un risque accru d'événements cardiaques et de mortalité. Ce phénomène, appelé disproportion patient-prothèse (PPM de l'anglais : Prosthesis-patient mismatch), est défini comme une surface efficace de l'orifice prothétique indexée à la surface corporelle du patient et apparaissant pour une valeur inférieure ou égale à  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Il faut différencier le PPM sévère dont la surface est inférieure ou égale à  $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , du PPM modéré dont la surface est comprise entre  $0,65$  et  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Il a été démontré que sa présence a un impact sur la qualité de vie et la survie.

Nous avons étudié séparément ainsi que de manière associée la prévalence et l'impact d'un bas débit cardiaque préopératoire malgré une FEVG paradoxalement conservée et l'apparition d'une disproportion patient-prothèse dans le remplacement valvulaire du rétrécissement aortique serré isolé.

## **2 GENERALITES**

### **2.1 Le rétrécissement aortique calcifié**

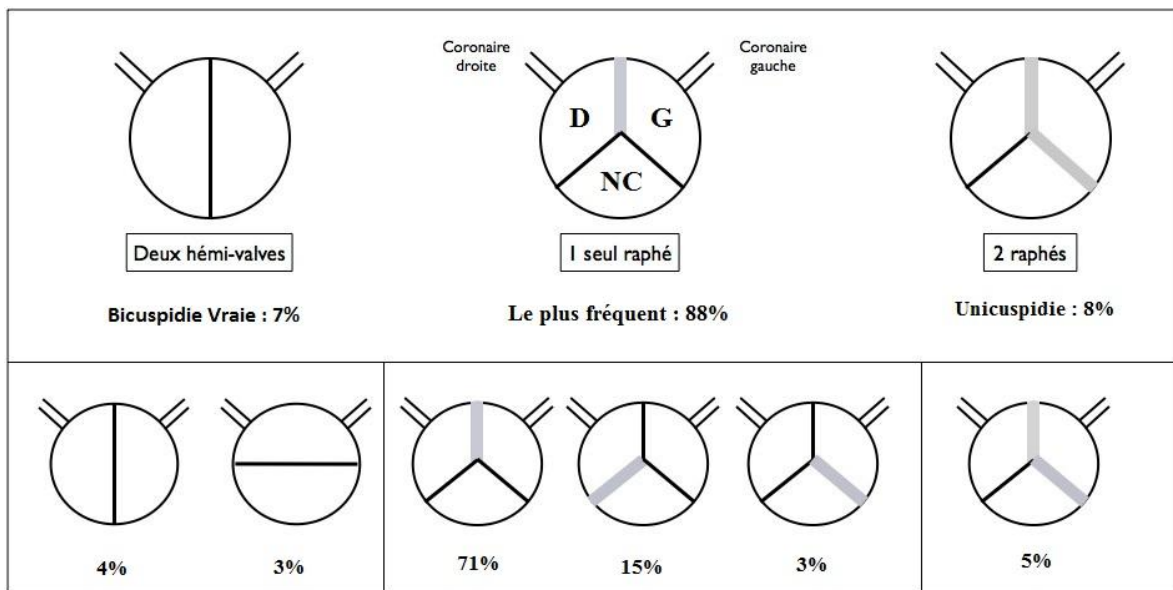
#### **2.1.1 Epidémiologie**

Le rétrécissement aortique (RA) est la plus fréquente des valvulopathies dans les pays occidentaux puisqu'il représente 46 % des valvulopathies isolées opérées en Europe (2), la prévalence est estimée à 5 % (3) chez les sujets de plus de 75 ans dont 3 % d'entre eux présentent une sténose serrée.

Le RA peut compliquer une valvulopathie congénitale. Elle peut être uni ou tricuspide, mais la forme bicuspidie est la plus fréquente représentant 5.4 % (4) des rétrécissements aortiques. La bicuspidie aortique est une malformation très fréquente qui touche environ 1 % (4) de la population, elle conduit à une usure plus rapide des feuillets valvulaires en raison d'une ouverture incomplète créant des turbulences favorisant la fibrose et des calcifications précoces. Cette forme est souvent associée à une fuite aortique du fait de la mauvaise qualité des cusps qui s'accompagne d'un prolapsus de la plus grande d'entre elles, mais aussi du fait d'une dilatation de l'anneau aortique, du sinus de Valsalva et de l'aorte ascendante (5).

Il faut différencier les bicuspidies vraies, de celles formées par un raphé intercuspide et qui sont plus fréquentes.

**Figure 1 : Différents types de bicuspédies (6)**



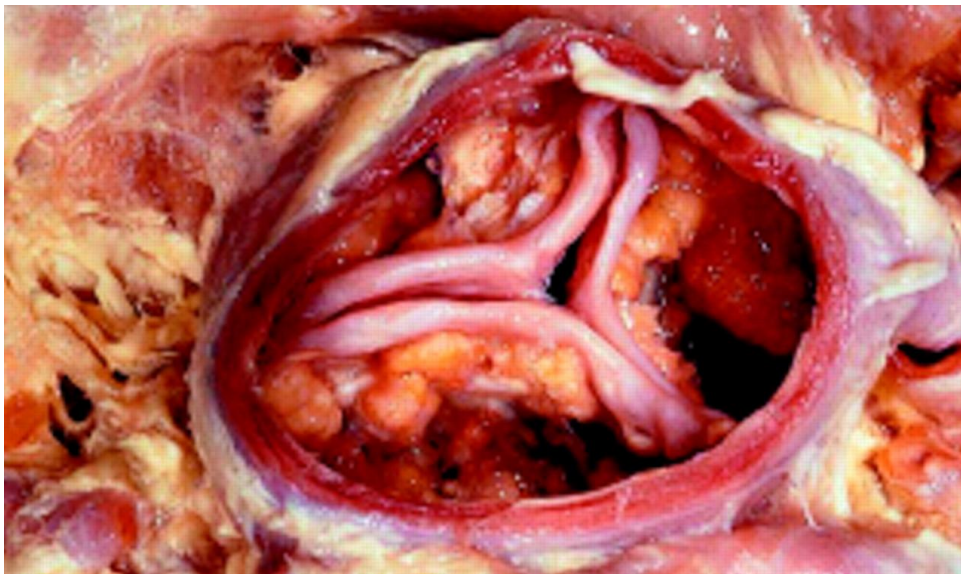
Parmi les causes de rétrécissements aortiques acquis sur valve initialement saine, on retrouve principalement le rétrécissement aortique dégénératif appelé maladie de Monckeberg et l'étiologie rhumatismale régressant progressivement dans les pays occidentaux. Il existe d'autres causes plus rares représentées par la maladie de Paget, la polyarthrite rhumatoïde, etc.

L'étiologie rhumatismale représente 11% (2) des rétrécissements aortiques, elle est identifiable anatomiquement comme échographiquement par l'existence d'une symphyse commissurale centripète. Les valves sont à la fois rétractées et épaissies par fibrose cicatricielle. Des calcifications apparaissent sur la face valvulaire des commissures. L'évolution est lente, il faut 10 à 20 ans pour constituer une sténose significative. Il s'y associe fréquemment une atteinte mitrale.

La maladie de Monckeberg représente 82 % (2) des rétrécissements aortiques. Il n'existe pas de symphyse commissurale mais des calcifications d'évolution centripète, débutant au niveau de l'anneau aortique pour gagner le bord libre des sigmoïdes. Ces calcifications peuvent devenir proliférantes et massives pour gagner la racine de la grande valve mitrale ou le septum à l'origine de troubles de la conduction. C'est une maladie du troisième âge,

sa fréquence réelle et relative a nettement augmenté au cours des 20 dernières années, en raison du vieillissement de la population, de la raréfaction des valvulopathies rhumatismales ainsi que de sa plus grande fréquence de diagnostic grâce à une meilleure sensibilisation des professionnelles de santé. Dans les pays industrialisés, le rétrécissement aortique est la troisième maladie cardio-vasculaire derrière la maladie coronarienne et l'hypertension artérielle.

**Figure 2 : Valve aortique dégénérative calcifiée (7)**



Cette maladie s'observe chez les patients âgés, les facteurs de risques d'athérosclérose sont ici aussi fréquemment présents (2) sans qu'un lien physiologique direct puisse être retrouvé du fait de la structure valvulaire qui est différente d'une artère. (8)

### **2.1.2 Physiopathologie**

Le rétrécissement aortique constitue un obstacle fixe à l'éjection sanguine du ventricule gauche. Il apparaît alors un gradient de pression entre l'aorte ascendante, qui a une pression normale ou basse, et la cavité ventriculaire gauche où la pression est élevée. En conséquence le flux aortique doit être propulsé à haute vitesse en particulier au niveau du jet central qui est laminaire, pouvant atteindre une vitesse supérieure à 4 m/s.

Il existe un phénomène adaptatif du ventricule gauche permettant une phase compensée, en effet l'augmentation de la tension pariétale est compensée par une diminution du rayon et une augmentation de l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche. Cette adaptation permet un maintien du débit cardiaque au repos mais, à l'effort, l'obstruction peut entraîner des signes fonctionnels de type syncope ou angor.

À la phase décompensée, le débit cardiaque au repos n'est pas maintenu et apparaît alors une dyspnée d'efforts puis de repos.

### **2.1.3 Diagnostic positif**

Le diagnostic de certitude est paraclinique.

L'échocardiographie est l'examen clé, elle permet le diagnostic du rétrécissement aortique, indique sa sévérité, son type ainsi que le retentissement sur les autres structures cardiaques. Les sociétés savantes (9,10) s'accordent pour définir les critères échocardiographiques du rétrécissement aortique serré :

- une surface valvulaire  $\leq 1 \text{ cm}^2$ ,
- une surface valvulaire indexée à la surface corporelle  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ,
- un gradient moyen transvalvulaire aortique  $\geq 40 \text{ mm Hg}$ .

Le calcul de la surface aortique est fait en utilisant l'équation de continuité :

$$S1V1 = S2V2 \text{ et dans notre cas}$$

$$SAo = (Scc \times ITVcc) / ITVAo$$

*SAo : surface aortique ; Scc : surface de la chambre de chasse ; ITVAo : intégrale temps-vitesse aortique ; ITVcc : intégrale temps-vitesse sous aortique au niveau de la chambre de chasse*

Dans certain cas, comme l'association d'une insuffisance aortique significative ou l'impossibilité d'obtenir une mesure fiable du diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche, on peut utiliser d'autres paramètres comme l'index de perméabilité (IP) qui s'affranchit du débit cardiaque. Obtenu par le rapport de l'ITV<sub>cc</sub>/ITV<sub>Ao</sub>, le rétrécissement aortique est jugé serré pour un IP inférieur à 0.3.

### **2.1.3.1 Déroulement de l'examen échographique**

Le calcul de la surface valvulaire aortique est réalisé en utilisant des mesures échographiques en mode bidimensionnel et doppler. En bidimensionnel, il faut mesurer le diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche au raz des sigmoïdes aortiques en utilisant la fenêtre parasternale grand axe. En mode doppler pulsé, la fenêtre apicale des cinq cavités permet de mesurer l'intégrale temps/vitesse du flux éjectionnel aortique en plaçant le curseur 1 cm en amont des sigmoïdes aortiques, cela représente le flux en amont de la valve. Dans la même incidence en mode doppler continue, on mesure à nouveau l'intégrale temps/vitesse du flux éjectionnel transvalvulaire aortique.

Une fois ces trois valeurs mesurées, l'équation de continuité permet de calculer la surface valvulaire aortique. Les limites de ce calcul sont : un obstacle au niveau de la chambre de chasse, un bourrelet septale sousaortique ou encore une insuffisance aortique associée.

Le gradient moyen transvalvulaire aortique est mesuré sur la courbe de vitesse du flux éjectionnel par transformation point par point. Ce paramètre est préférable au gradient maximal qui n'a pas de correspondance hémodynamique avec le gradient pic à pic du cathétérisme.

Bien que très performante, l'échocardiographie peut être mise en défaut par une mauvaise échogénicité du patient ou par l'absence de fenêtres de mesures adéquates.

L'exploration hémodynamique sera alors d'un grand secours pour obtenir des valeurs fiables chez les patients nécessitant un diagnostic de certitude à leur prise en charge.



### 2.1.3.2 Déroulement de l'examen hémodynamique invasif

Le cathétérisme cardiaque droit permet de calculer le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque par thermodilution. Les pressions ventriculaires, aortiques et pulmonaires (systolique, moyenne, capillaire pulmonaire) ainsi que les résistances pulmonaires peuvent être mesurées.

La valve aortique est franchie de façon rétrograde pour la mesure des pressions du VG. La pression aortique est mesurée lors du retrait du cathéter, avec les gradients transaortiques. Le gradient moyen est calculé automatiquement.

L'AVA est calculée en utilisant la formule de Gorlin :

$$\text{AVA} = [\text{DC} / (\text{Durée d'éjection ventriculaire} * \text{FC})] * 44,3 \sqrt{\text{Gradient moyen}}$$

*DC : débit cardiaque, FC : fréquence cardiaque.*

*La durée d'éjection ventriculaire s'exprime en seconde/battement.*

La FEVG est mesurée par angiographie en utilisant les volumes télésystoliques et télédiastoliques du ventricule gauche.

Les pressions artérielles systoliques et diastoliques sont obtenues de façon invasive pendant le cathétérisme.

### 2.1.4 Clinique

Comme évoqué précédemment, la lente évolution du rétrécissement aortique entraîne une longue période où le patient est asymptotique. Classiquement, il deviendra significatif au plan clinique pour des surfaces devenant <1 cm<sup>2</sup>.

L'anamnèse retrouve, à l'interrogatoire de ces patients, un angor d'effort qui s'observe dans trois quarts des cas. Chez ces patients, l'angor est souvent dû à une insuffisance coronarienne fonctionnelle, mais il ne faut pas oublier l'association de la maladie coronarienne responsable d'une part non négligeable de cette symptomatologie angineuse.

Le second signe évocateur faisant amener le patient à consulter, est la syncope. Survenant à l'effort, elle s'observe dans 40 % des rétrécissements aortiques sévères. Le mécanisme est un bas débit cérébral par redistribution du volume sanguin dans les masses musculaires actives au détriment de l'encéphale. L'examen clinique doit faire rechercher d'autres signes associés pouvant être considérés comme des équivalents mineurs (étourdissements ou vertiges) qui apparaissent pour des efforts significatifs mais négligés par le patient.

Enfin classiquement, on retrouve une dyspnée d'efforts qui est observée dans un tiers des cas. Du fait de l'évolution lente des rétrécissements aortiques, cette dyspnée peut être d'aggravation progressive sur de nombreuses années, susceptible d'être négligée par le patient. Le mécanisme physiopathologique est la dysfonction diastolique due à la forte hypertrophie ventriculaire gauche. L'évolution naturelle se fait vers la dyspnée de repos ou peut être marquée par des épisodes brutaux d'œdème aigu du poumon parfois inauguraux.

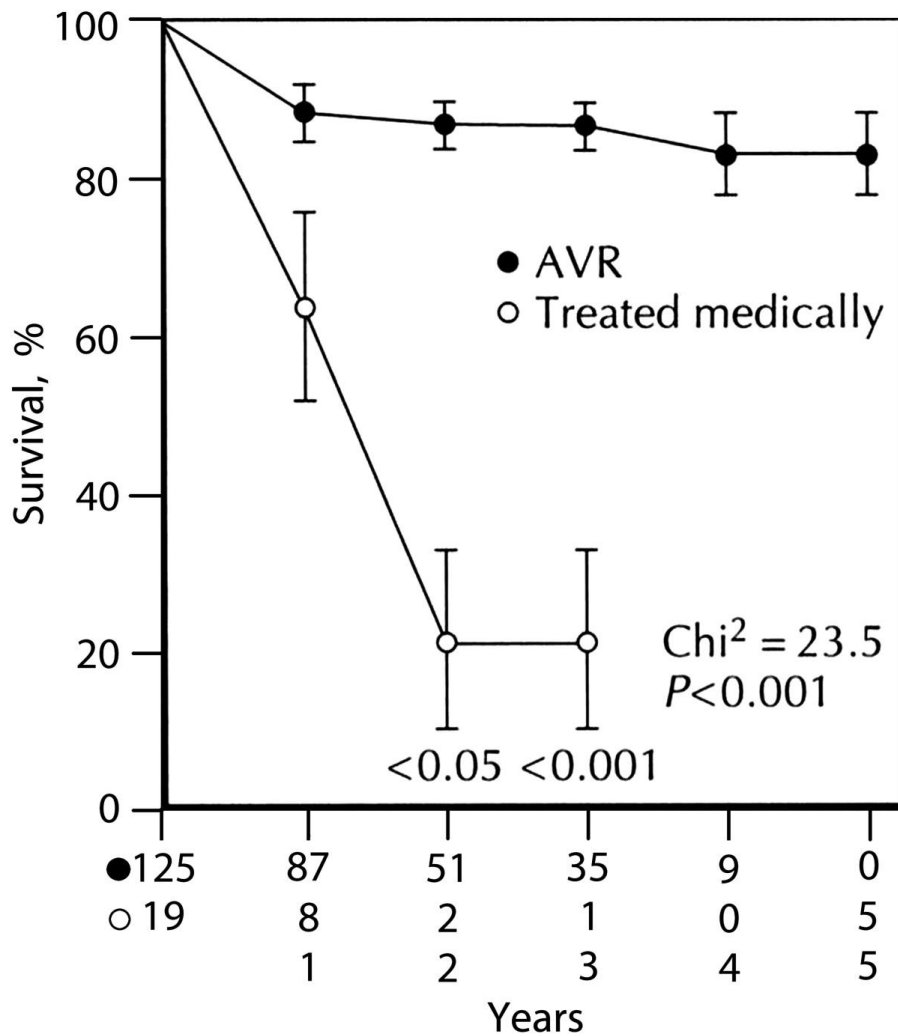
L'examen clinique retrouve à l'auscultation cardiaque un souffle systolique éjectionnel, maximum au foyer aortique et irradiant dans le vaisseau du cou. Son timbre est rude et râpeux, éteignant progressivement le deuxième bruit du cœur "B2" par l'immobilité des sigmoïdes aortiques calcifiées.

## 2.1.5 Traitement

### 2.1.5.1 Traitement spécifique

Le remplacement valvulaire prothétique du rétrécissement aortique serré est essentiel, en effet c'est le seul traitement efficace à long terme. Ross et al. en 1968 (11) et Schwarz en 1982 (12), démontrent la nette différence de survie à 2 ans entre les patients ayant bénéficié d'un RVA et ceux traités médicalement.

Figure 3 : Survie avec et sans Remplacement Valvulaire Aortique (12)



La chirurgie conventionnelle est la méthode de référence. L'intervention se déroule sous circulation extracorporelle après abord du massif cardiaque par sternotomie. Les dernières recommandations de l'ESC (10) rappellent que le RVA est indiqué en cas de :

- RA serré symptomatique
- RA serré associé à PAC ou autre chirurgie valvulaire ou intervention sur l'aorte ascendante
- RA serré asymptomatique avec dysfonction systolique (sans autre cause que le RA)
- RA serré asymptomatique mais avec des symptômes d'effort seulement en rapport avec le RA

Depuis quelques années ont été développées des techniques de remplacement valvulaire percutané (TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation). Les voies d'abord, moins invasives, sont fémorales, transapicales ou encore axillaires. Il s'agit de réaliser une valvuloplastie de la valve aortique (dilatation à l'aide d'un ballon) puis d'implanter une bioprothèse à armature au travers de l'anneau aortique. Cette technique prometteuse est en cours d'évaluation avec des indications et contre-indications strictes. (10)

### **2.1.5.2 Traitements symptomatiques**

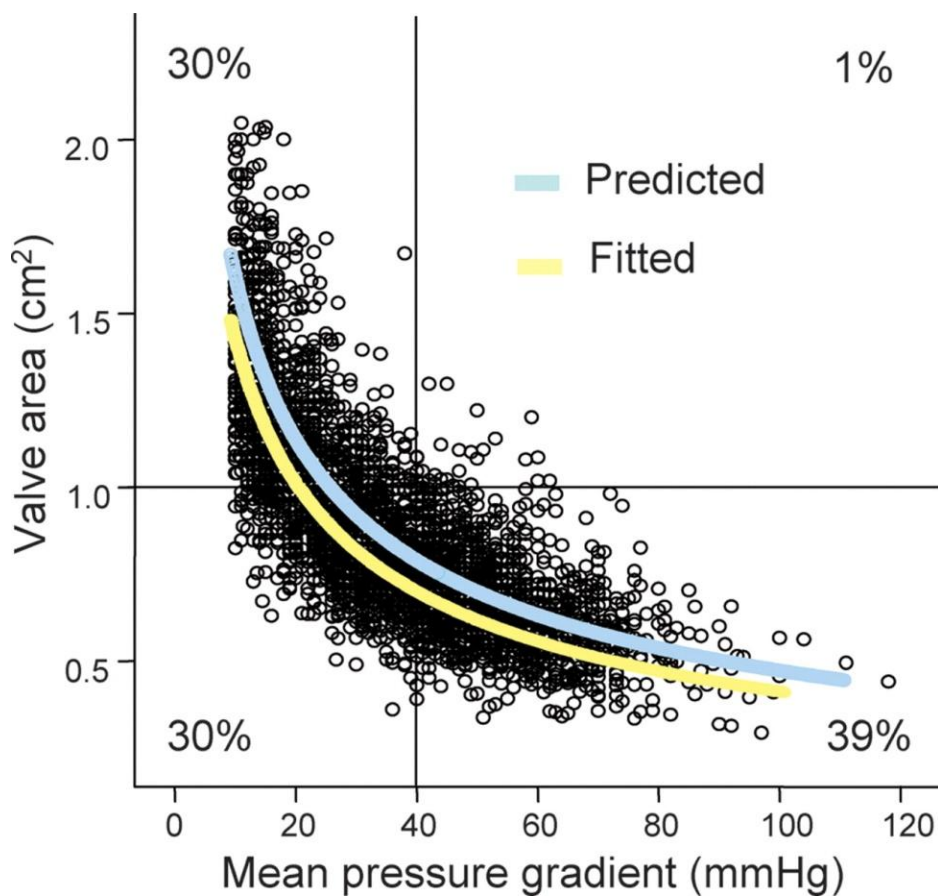
Ce sont ceux de l'insuffisance cardiaque et de la prévention des endocardites.

La valvuloplastie percutanée isolée, bien que pratiquement abandonnée reste parfois proposée aux patients symptomatiques très âgés (> 80–85 ans). Réalisée isolément, elle a un taux très élevé de resténose précoce entre 6 et 12 mois. La survie à long terme chez ces patients, est alors peu différente de l'histoire naturelle du RA (13). Malgré cela, des améliorations hémodynamiques et cliniques suffisamment franches peuvent permettre de réévaluer le patient et de rediscuter les risques d'un RVA.

## 2.2 Le rétrécissement aortique à bas débit

Il existe une relation entre la surface valvulaire aortique et le gradient transvalvulaire en cas de débit cardiaque conservé.

Figure 4 : Relation prédite entre la surface valvulaire et le gradient moyen (14)



La définition classique du RA en bas débit associe un RA serré avec une dysfonction du VG (FEVG < 40%) et un gradient transvalvulaire < 40 mmHg. La dysfonction du VG due à la postcharge importante et à l'obstruction valvulaire entraîne une baisse du débit cardiaque et une baisse des gradients transvalvulaires malgré une AVA bien calcifiée et

rétrécie. La prévalence de cette entité est de l'ordre de 10% de la population des patients avec RA (15). Le pronostic des patients ayant un RA à bas débit, bas gradient et fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) basse est sombre avec une mortalité importante sous traitement médical seul. Les travaux de l'équipe de Monin et al.(16) ont bien démontré que le traitement chirurgical par remplacement valvulaire aortique (RVA) combiné ou non à des pontages aortocoronariens (PAC) est supérieur au traitement médical à long-terme, même si la mortalité opératoire, entre 10 et 30% selon les études, est importante ; ils démontrent aussi que l'absence de réserve contractile chez ces patients ne devrait pas faire les récuser au RVA. Enfin, la recherche d'une réserve contractile par échocardiographie-dobutamine a montré un rôle essentiel dans la stratification du risque opératoire tout en permettant de différencier les RA pseudosévères avec réserve contractile (17).

Dans ce contexte, la sévérité du RA est de diagnostic difficile. En effet, il existe une discordance entre la surface valvulaire aortique calculée au cathétérisme ou à l'échographie et le gradient moyen transvalvulaire aortique.

Depuis 2007, le concept de RA à bas débit paradoxal (en anglais, paradoxical low flow : PLF), décrit par l'équipe de Pibarot (18), est débattu. Le paradoxe avec le cas classique est la présence d'une FEVG normale. Trente pour cent des patients ayant un RA serré avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 50% (16,18) ont un bas débit cardiaque ( $VESi < 35\text{mL/m}^2$ ) alors qu'il est considéré qu'une FEVG normale implique un volume systolique et un débit normal.

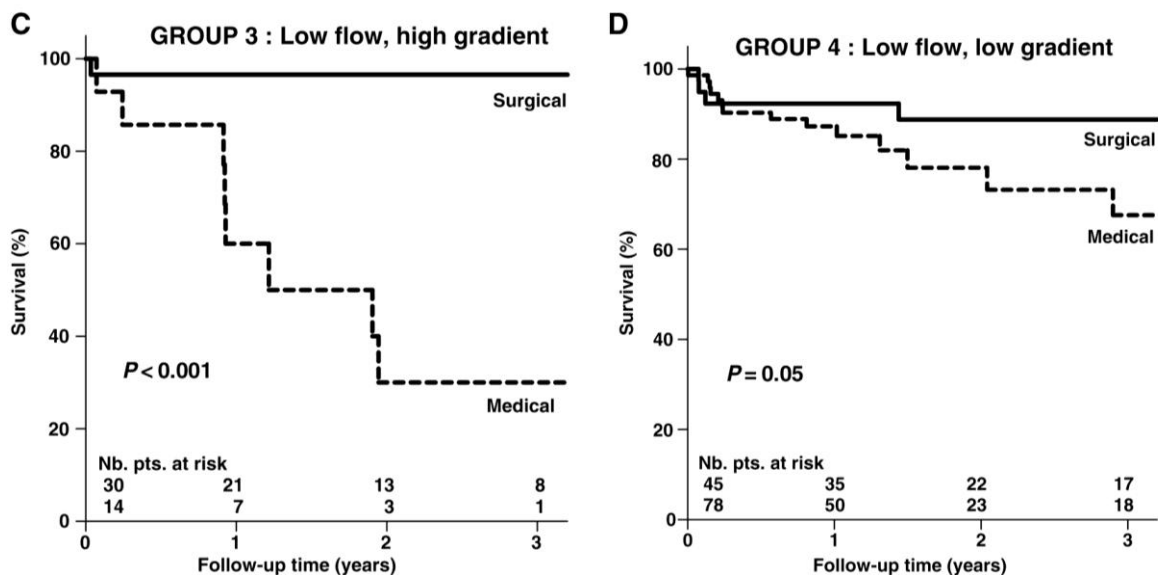
Cependant, il est maintenant bien établi qu'une proportion importante de patients atteints de maladies cardio-vasculaires pourrait avoir une "fonction de pompe" réduite malgré une FEVG préservée. Ces patients ont une physiologie (19,20) souvent restrictive liée au remodelage concentrique du VG avec une hypertrophie ventriculaire, à une réduction de la taille de la cavité, à des troubles de remplissage diastolique, à une postcharge accrue en rapport avec une impédance valvuloartérielle augmentée (21), une altération de la contractilité intrinsèque révélée par des déformations (ou strains) longitudinales et radiales diminuées (21) et une augmentation de la fibrose myocardique (22). Leur devenir à long-

terme et leur pronostic est encore controversé mais des études récentes démontrent que ces patients ont une surmortalité par rapport à ceux qui ont un RA classique sans diminution du VESi ni du gradient transaortique (18,23).

Le PLF complique l'évaluation de la gravité de la sténose chez les patients atteints de RA. Le principal indice de sténose utilisé, le gradient moyen, est directement lié dans la formule de Gorlin à la fonction carrée du débit transvalvulaire. Par conséquent, même une légère diminution du débit fait sous-estimer le gradient et donc la sténose. Le gradient moyen transvalvulaire est donc spécifique du RA s'il est élevé, mais il manque de sensibilité en cas d'altération de la fonction VG.

Pour certains, les patients avec un RA et un PLF ont une survie équivalente aux patients ayant un RA modéré (24). Pour d'autres, le RA avec un PLF entraîne une surmortalité par rapport au RA classique (18,23).

**Figure 5 : Survie à 3 ans après RVA chez les patients avec RA et PLF, avec haut ou bas gradient (25)**



Très récemment, Clavel et al. (19) montre que le RA serré associé à un bas débit, bas gradient et une FEVG conservée, a un mauvais pronostic par rapport au RA à haut gradient, mais aussi par rapport au RA modéré à bas gradient.

Enfin, bien que le mauvais pronostic de ces patients à long terme, ainsi que l'impact du PLF, soient progressivement acceptés, il a été montré que le remplacement valvulaire aortique conserve un impact positif sur la survie des patients avec bas débit et FEVG préservée (et cela quelque soit la valeur du gradient moyen aortique) (25).



## **2.3 Les prothèses valvulaires**

### **2.3.1 Généralités**

L'introduction dans les années 60 de prothèses valvulaires cardiaques a radicalement modifié le pronostic des patients porteurs d'une maladie valvulaire.

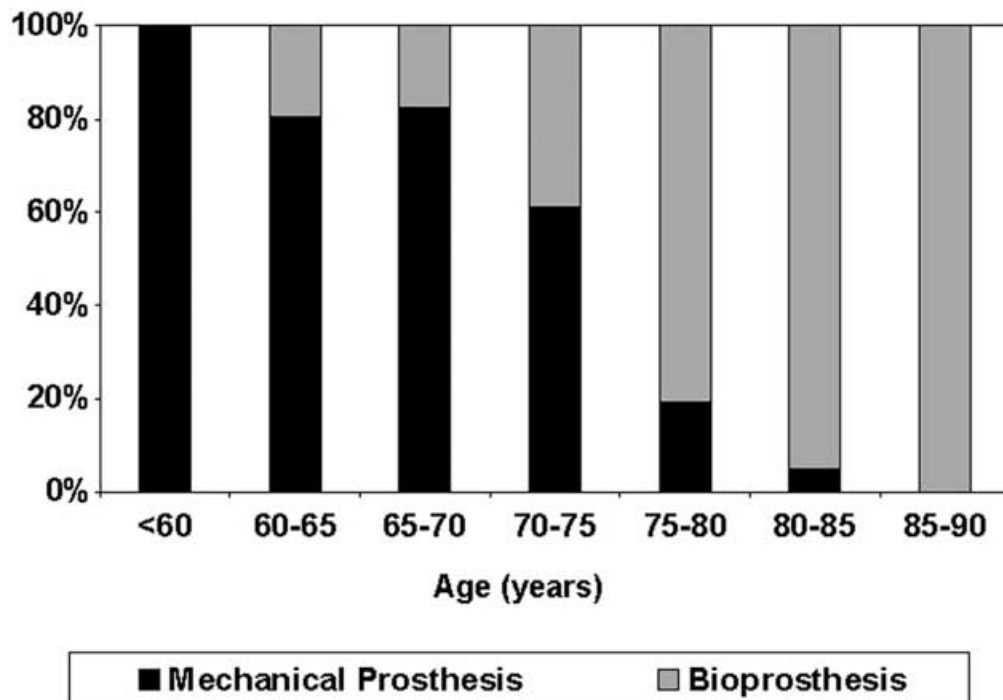
Il ne faut pas oublier que ce type de traitement guérit une pathologie mais entraîne un état de santé induisant le risque de présenter de nouvelles pathologies en rapport avec les risques opératoires, thrombotiques et infectieux de ces prothèses.

Historiquement les remplacements valvulaires aortiques étaient réalisés avec des prothèses mécaniques mais les contraintes cliniques et leurs dysfonctions ont fait rechercher le développement de prothèses biologiques.

Il existe donc plusieurs groupes de prothèses valvulaires, chacun d'eux tend à avoir le maximum de caractères idéaux sans toutefois pouvoir y parvenir. La prothèse idéale étant un clone hémodynamique et structurel de la valve native. Les capacités recherchées sont donc : une bonne hémodynamique, une durabilité maximale et une faible thrombogénicité.

Le choix entre les deux types de prothèse se fait selon de multiples paramètres en rapport avec les avantages et les inconvénients de chaque modèle. Le facteur principal de décision est l'âge, les bioprothèses étant implantées chez des patients globalement plus âgés.

**Figure 6 : Distribution entre prothèses mécaniques et bioprothèses aortiques en fonction de l'âge (2)**



## **2.3.2 Les différents type de prothèses**

### **2.3.2.1 Les valves mécaniques**

- les valves avec une boule engagée sont les plus anciennes, elles sont composées d'un anneau aortique avec une arche métallique dans laquelle est piégée une boule faisant office de valve se fermant avec le jeu des pressions transvalvulaires.

- les valves à monodisque sont apparues secondairement, l'élément mobile permet une ouverture de 60 à 80° entraînant 2 flux excentrés d'intensités différentes.

- enfin les valves à doubles ailettes sont les plus récentes, elles possèdent deux disques semi-circulaires mobiles s'ouvrant quasi complètement et permettent un flux hémodynamique rectiligne plus physiologique. Leur efficacité est bien supérieure aux précédentes.

### **2.3.2.2 Les valves biologiques**

On retrouve deux grands groupes avec des valves montées ou non sur une armature métallique. Les valves à armatures dite stentées, sont composées d'un anneau aortique intégré sur lequel sont montés des feuillets valvulaires d'origine biologique. Les valves sans armature dites stentless, sont fabriquées des mêmes matériaux biologiques et ne présentent donc pas d'armature métallique.

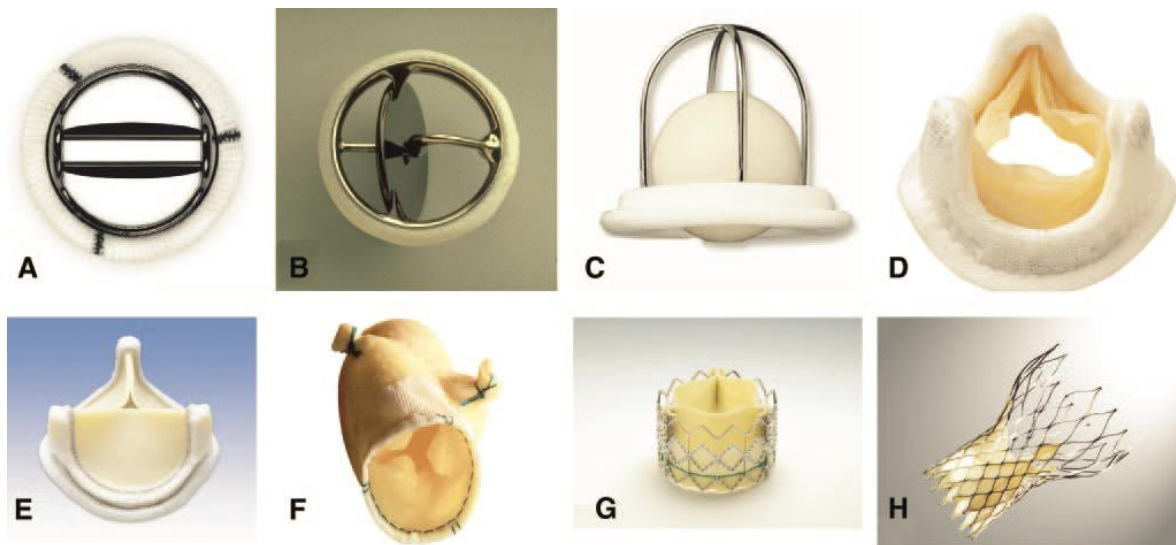
Dernièrement ont été développées des valves spécifiques extensibles utilisées dans les TAVI permettant une implantation percutanée prometteuse après la réalisation de l'angioplastie de la valve aortique sténosée.

Les bioprothèses sont donc fabriquées comme nous l'avons déjà vu par du tissu biologique. Il est rarement réalisé des homogreffes à partir de valves humaines prélevées sur donneurs d'organes dont le cœur n'a pu être utilisé pour de multiples raisons mais dont les valves sont en bon état. Après prélèvement, elles sont stérilisés par des antibiotiques, cryoconcernées indéfiniment en banque d'organes, leur hémodynamique est parfaite et leur dégénérescence très lente est un avantage indéniable. Leur défaut majeur est le manque de disponibilité du fait de leur origine.

Il a donc été développé des hétérogreffes permettant d'obtenir en grande quantité des prothèses biologiques réalisées à partir de tissu animal. Elles sont donc réalisées à partir de valve de porc ou encore de péricarde bovin. Leur confection nécessite un processus de conservation utilisant du glutaraldéhyde permettant de conserver leur structure mais supprimant toute viabilité. L'avantage de ces bioprothèses par rapport aux prothèses mécaniques est la faible thrombogénicité permettant d'éviter dans la grande majorité des cas une anticoagulation au long cours.

Ces valves présentent une dégénérescence progressive pouvant nécessiter un nouveau remplacement valvulaire avec tous les risques inhérents à une deuxième chirurgie cardiaque.

Figure 7 : Différents types de prothèses valvulaires. (26)



A : valve mécanique double ailette (St Jude) ; B : valve mécanique mono disque (Medtronic Hall) ; C : valve de Starr à bille ; D : bioprothèse stentée porcine (Medtronic Mosaic) ; E : bioprothèse péricardique stentée (Carpentier-Edwards Magna) ; F : bioprothèse porcine sans armature (Medtronic Freestyle) ; G : bioprothèse percutanée extensible au ballon (Edwards Sapien) ; H : bioprothèse percutanée auto-extensible (CoreValve).

### **2.3.3 Avantages et inconvénients des différents types de prothèses valvulaires**

#### **2.3.3.1 Les prothèses mécaniques.**

Elles sont composées d'éléments fixes et mobiles conçus dans des matériaux de fortes résistances qui permettent une bonne stabilité de la prothèse dans le temps. Elles ont par ailleurs un meilleur profil hémodynamique avec un flux presque laminaire. Ce type de prothèse est préféré chez les patients nécessitant des anticoagulants au long cours pour une autre cause que la maladie valvulaire en elle-même ainsi que chez les patients jeunes ayant

une espérance de vie de plus de 10 ou 15 ans. Par rapport aux bioprothèses, leur durabilité représente un avantage qui est contrebalancé par plusieurs risques de complications.

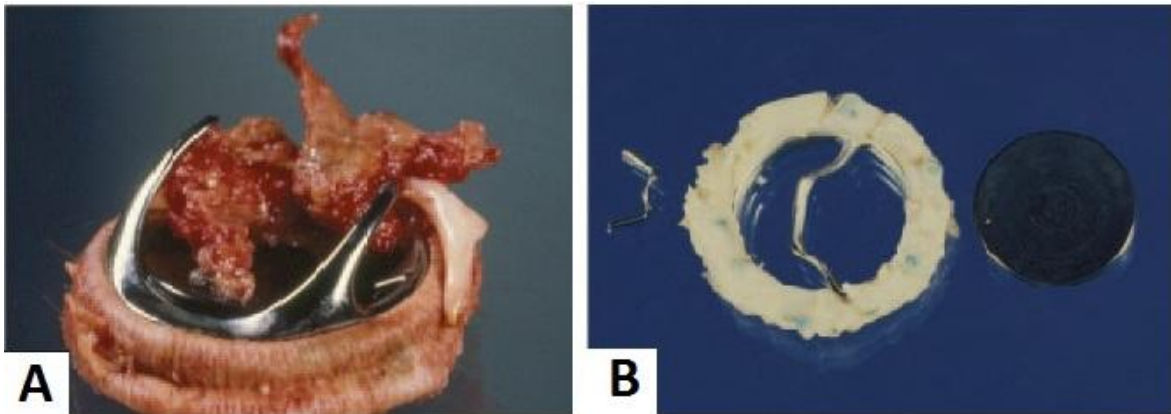
En premier lieu, nous retrouvons le risque de complications thromboemboliques nécessitant un traitement anticoagulant au long cours par anti-vitamine K (AVK). On retrouvera donc des patients présentant une thrombose de valve pouvant être obstructive et/ou fuyante, empêchant le jeu des ailettes et le bon fonctionnement hémodynamique de la prothèse (27). Le patient présentera alors à nouveau une symptomatologie avec les signes cliniques déjà décrits précédemment en ce qui concerne l'obstruction valvulaire ou encore des signes d'insuffisance cardiaque par surcharge volumétrique en cas de lésions fuyantes (28).

Le thrombus formé pouvant être friable risque se déliter et envoyer des embolies dans la circulation générale avec le risque majeur d'accident vasculaire cérébral ou de thrombose aiguë d'organes ou de membres.

Ce risque thromboembolique est donc nettement diminué par le traitement anticoagulant au long cours. Mais il se surajoute des risques supplémentaires liés aux complications des AVK. Parmi elles, les plus fréquentes sont les hémorragies qui peuvent être spontanées ou apparaître suite à un traumatisme parfois minime. La morbidité et la mortalité de ces hémorragies varient en fonction du site, de l'intensité et du volume du saignement. Il est donc nécessaire de réaliser une surveillance biologique rapprochée de l'INR.

Une autre cause de dysfonction des prothèses mécaniques est représentée par les complications mécaniques où les éléments mobiles de la prothèse peuvent se rompre au niveau des zones plus fines ou de friction. Ces ruptures d'ailettes empêchent donc la coaptation normale responsable d'une fuite prothétique majeure.

**Figure 8 : Complications Prothèses mécaniques :**



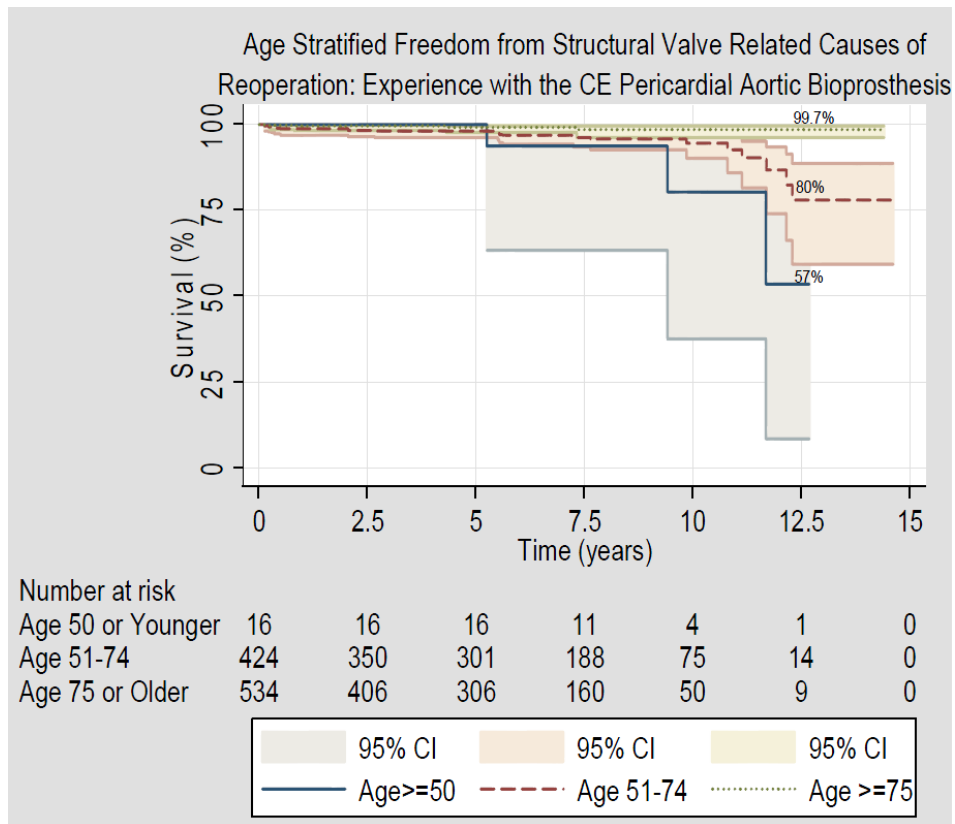
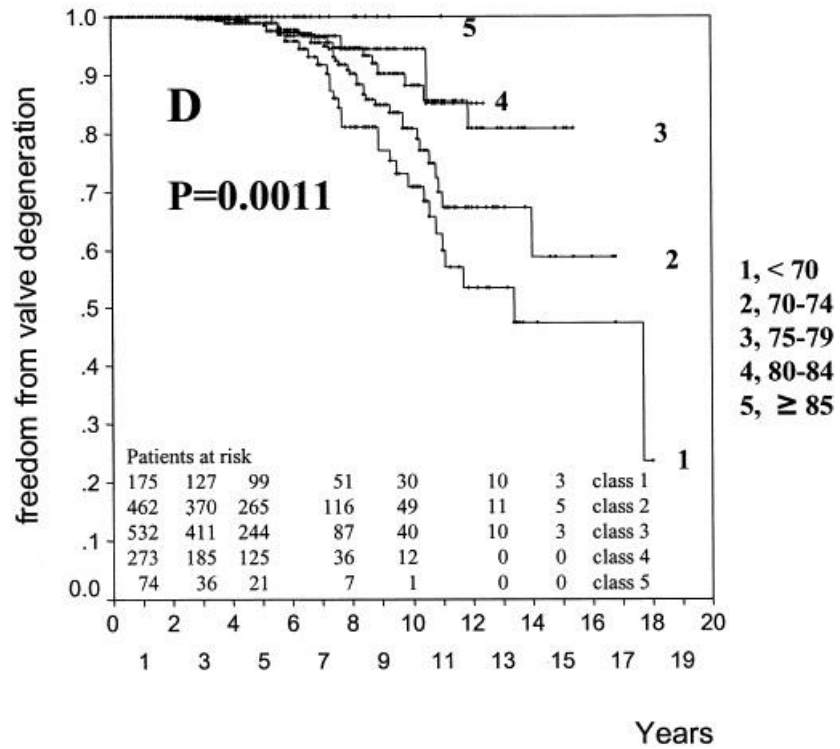
**A : Thrombus obstructif ; B : Rupture (26)**

### **2.3.3.2 Les prothèses biologiques**

Elles sont donc indiquées chez tous les autres patients ne nécessitant pas de traitement anticoagulant, ayant un âge avancé généralement après 70 ans ou encore chez les patients avec un âge physiologique important par rapport à leur âge réel.

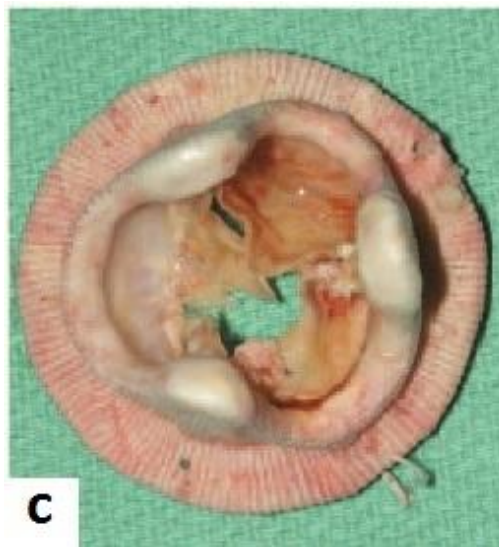
Le défaut majeur de ce type de prothèse est leur inévitable détérioration au long cours nécessitant une réintervention dans un délai de 10 à 15 ans. Cette durabilité moindre fait donc préférer les prothèses mécaniques chez les patients jeunes afin d'éviter de réintervenir. Les causes de dégénérescence de bioprothèse sont en rapport avec la prothèse elle-même du fait de son architecture et de la qualité des produits utilisés, mais elles peuvent être également dépendantes du patient lui-même. En effet une prothèse implantée chez un patient jeune risque de dégénérer plus rapidement que chez le sujet âgé. Minami et al. (29) étudiant des bioprothèses Mitroflow ainsi que McClure et al. (30) étudiant des bioprothèses Carpentier Perimount, retrouvent une dégénérescence des bioprothèses plus importante chez les patients les plus jeunes.

Figure 9 : Dégénérescence des bioprothèses chez les patients jeunes (29) (30)



De plus, nous rappelons qu'il existe des facteurs biologiques récemment mis en évidence faisant entrer en jeu des réactions immunologiques, le métabolisme lipidique avec des similitudes dans le développement de l'athérome, le métabolisme phosphocalcique ou encore l'insuffisance rénale. Ces éléments semblent être des facteurs d'apparition de calcifications sur les bioprothèses (17,31,32).

**Figure 10 : Dégénérescence de Bioprothèse (26)**



### **2.3.3.3 Complications communes et implications cliniques**

Les tableaux cliniques de ces complications peuvent être d'apparition brutale ou au contraire insidieuse.

Les migrations emboliques de végétations dans l'endocardite et de thrombi de la thrombose de valve entraîneront donc un accident vasculaire cérébral, une ischémie aiguë de membres ou d'organes en l'absence de toute atteinte artéritique. L'interrogatoire et l'examen clinique permettront d'orienter rapidement le diagnostic.



L'œdème aigu du poumon chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire doit faire évoquer une thrombose occlusive de cette prothèse, avec à l'examen clinique, une auscultation retrouvant parfois des claquements d'ouverture et de fermeture assourdis. Il faut aussi évoquer les ruptures prothétiques, véritables fractures d'un feuillet valvulaire et enfin les fuites périprothétiques pouvant aller jusqu'à la désinsertion de prothèse qui, survenant dans un contexte souvent septique pouvant aller jusqu'à l'état de choc septique, sera donc révélateur d'une endocardite.

Le tableau clinique peut être beaucoup plus progressif et de diagnostic moins évident.

Un état fébrile latent, associé à une symptomatologie très variable faisant suspecter une infection intercurrente, retardera le diagnostic d'endocardite. Une anémie chronique, de par son caractère hémolytique et après élimination d'un saignement, occulte souvent digestif, itératif et favorisé par les anticoagulants, fera évoquer une dégénérescence prothétique ou une fuite paraprothétique.

Enfin une des complications les plus fréquentes est la disproportion patient-prothèse (PPM). Cette entité était relativement méconnue du fait de la persistance de désaccord dans la société médicale. Mais de nombreuses études ont été réalisées et bien que les résultats soient parfois contradictoires, il a été mis en évidence une incidence importante du PPM qui est présent dans 60 % des remplacements valvulaires aortiques implantés en jouant un rôle important dans la morbidité et la mortalité. (33)

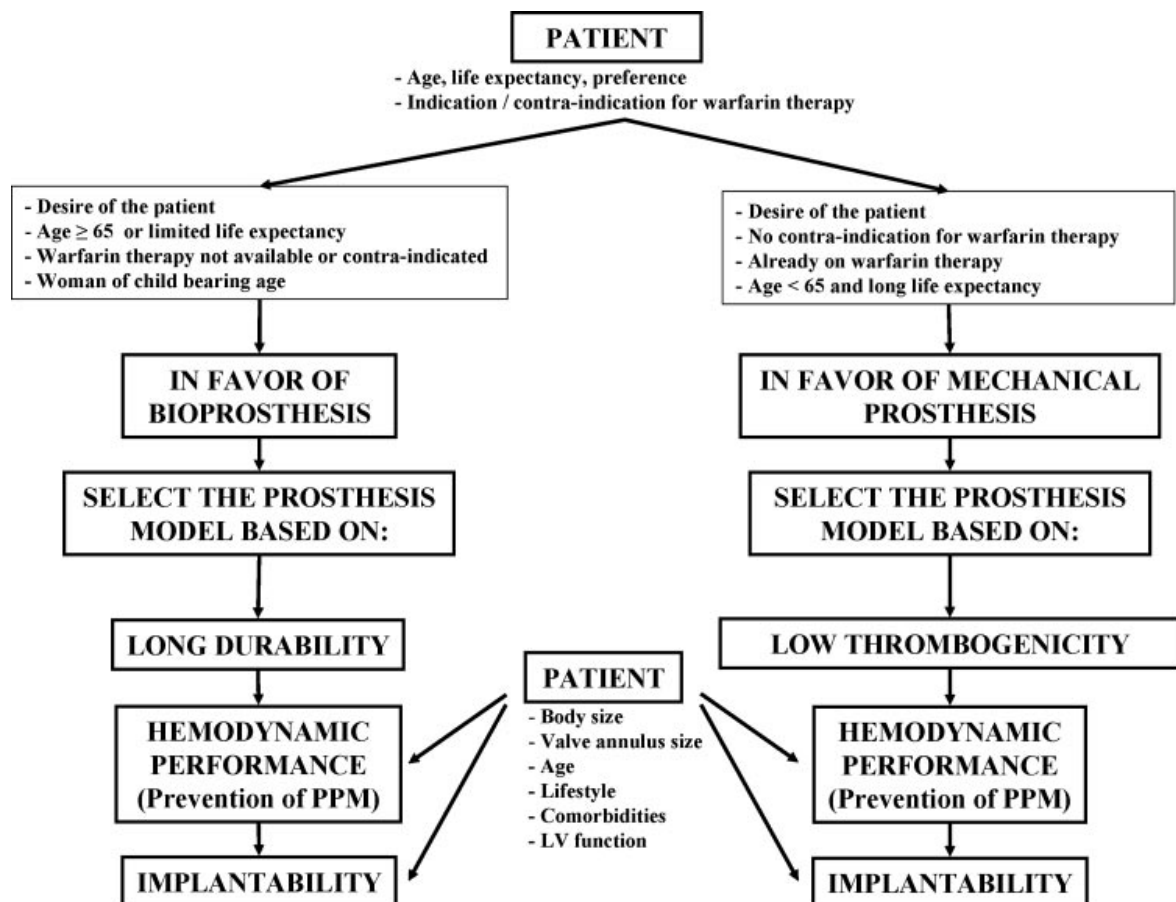
La solution pour éviter cette disproportion de taille entre le patient et sa prothèse, et donc d'éviter un PPM, est d'indexer la surface valvulaire efficace à la surface corporelle.

### 2.3.4 Choix du modèle de prothèse

Comme nous l'avons déjà évoqué, de nombreux facteurs sont pris en compte dans le choix d'un modèle de prothèse, dont l'âge du patient, ses activités, ses préférences, sa capacité à suivre un traitement anticoagulant au long cours, ses comorbidités et son espérance de vie.

Il a récemment été proposé un organigramme permettant d'orienter le choix du chirurgien en fonction des caractéristiques des prothèses elles-mêmes mais aussi des caractéristiques cliniques de nos patients.

**Figure 11 : organigramme pour la sélection de la prothese valvulaire (26)**



Enfin, le choix final réalisé par le chirurgien en peropératoire, est fonction de l'implantabilité du modèle initialement prévu. Il faudra autant que possible que la prothèse implantée soit d'une taille suffisante pour le patient.

Une même valve implantée chez des patients de gabarits différents ne permettra pas d'avoir un débit cardiaque satisfaisant pour chacun d'eux créant de fait un gradient de pression transprothétique trop important chez les patients ayant une surface corporelle importante.

**Figure 12 : Comparaison théorique des gradients moyens transvalvaires chez cinq patients recevant la même prothèse valvulaire mais ayant différentes surfaces corporelles (34)**

	Patient number				
	1	2	3	4	5
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.5	1.75	2.0	2.25	2.5
Cardiac output (l/min)	4.5	5.25	6.0	6.75	7.5
Valve EOA (cm <sup>2</sup> )	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Mean pressure gradient (mm Hg)	13	17	22	28	35

## **2.4 La Disproportion Patient-Prothèse**

### **2.4.1 Historique et définition**

En 1978, le Dr Rahimtoola (35) décrit pour la première fois la notion de disproportion patient-prothèse (PPM, de l'anglais Prosthesis-patient mismatch) et précise que le PPM survient quand l'aire valvulaire efficace (EOA) d'une prothèse donnée est trop petite et inadéquate par rapport à la surface corporelle du patient, entraînant une persistance de hauts gradients transprothétiques aortiques.

Plus tard grâce aux progrès de l'échocardiographie Doppler, on a pu mesurer des gradients de pressions transprothétiques aortiques élevés et cela sans dysfonctions de prothèse ni anomalie structurale. Cette élévation des gradients transprothétiques a pu alors être mise en rapport avec une disproportion entre la taille de la prothèse implantée et la surface corporelle du patient où l'on retrouve donc une prothèse de surface effective insuffisante.

L'équation de continuité utilisée en échocardiographie indique que le gradient de pression transvalvulaire est déterminé par l'aire de l'orifice prothétique et le flux transvalvulaire. Celui-ci dépend du débit aortique qui au repos dépend essentiellement de la surface corporelle. Les gradients postopératoires au repos et à l'exercice sont donc corrélés de manière logique à l'aire de l'orifice prothétique indexée à cette surface corporelle. (36-38).

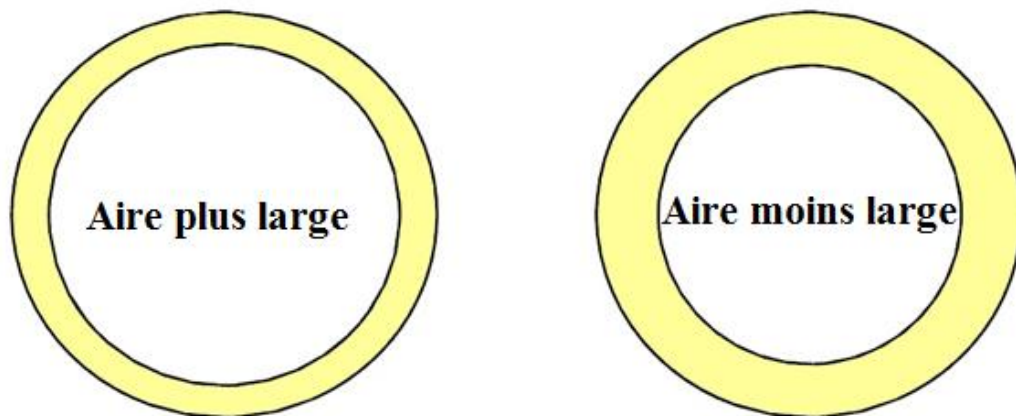
L'impact hémodynamique et clinique d'un PPM sévère ou modéré a bénéficié ces dernières années de plusieurs études permettant de retrouver son rôle dans la morbidité. Afin d'éviter les gradients transprothétiques élevés au repos ou à l'exercice, plusieurs études ont montré la nécessité d'obtenir une aire valvulaire effective supérieure à  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  (36-38). Cette valeur est concordante avec le seuil de significativité communément accepté d'un rétrécissement aortique sur valve native qui est de  $0,9 \text{ cm}^2$  par mètre carré. (9,39)

L'objectif du remplacement valvulaire aortique est naturellement d'obtenir une aire d'orifice supérieure à ces valeurs afin de ne pas retrouver la symptomatologie initiale ayant conduit à cette intervention.

N'oublions pas que les patients souffrant d'un rétrécissement aortique serré sont pour beaucoup porteurs d'une hypertrophie ventriculaire gauche et présentent de plus de multiples calcifications périannulaires diminuant par leurs présences le diamètre de l'anneau aortique. Ces 2 facteurs peuvent obliger l'insertion d'une prothèse de petit calibre.

À ces paramètres anatomiques du patient, il faut prendre en compte la prothèse en elle-même qui du fait de son ingénierie joue un rôle plus ou moins important dans l'élévation des gradients de pression. En effet pour chaque modèle de valve, le type de matériau utilisé, la présence d'armature prothétique et le design tridimensionnel jouent des rôles de plus en plus pris en compte par les fabricants.

Les capacités hémodynamiques des prothèses valvulaires dépendent donc de la surface valvulaire que le sang traverse. Pour un même diamètre extérieur de la prothèse, plus l'aire intérieure sera importante, meilleurs seront le flux sanguin transprothétique et le débit cardiaque.

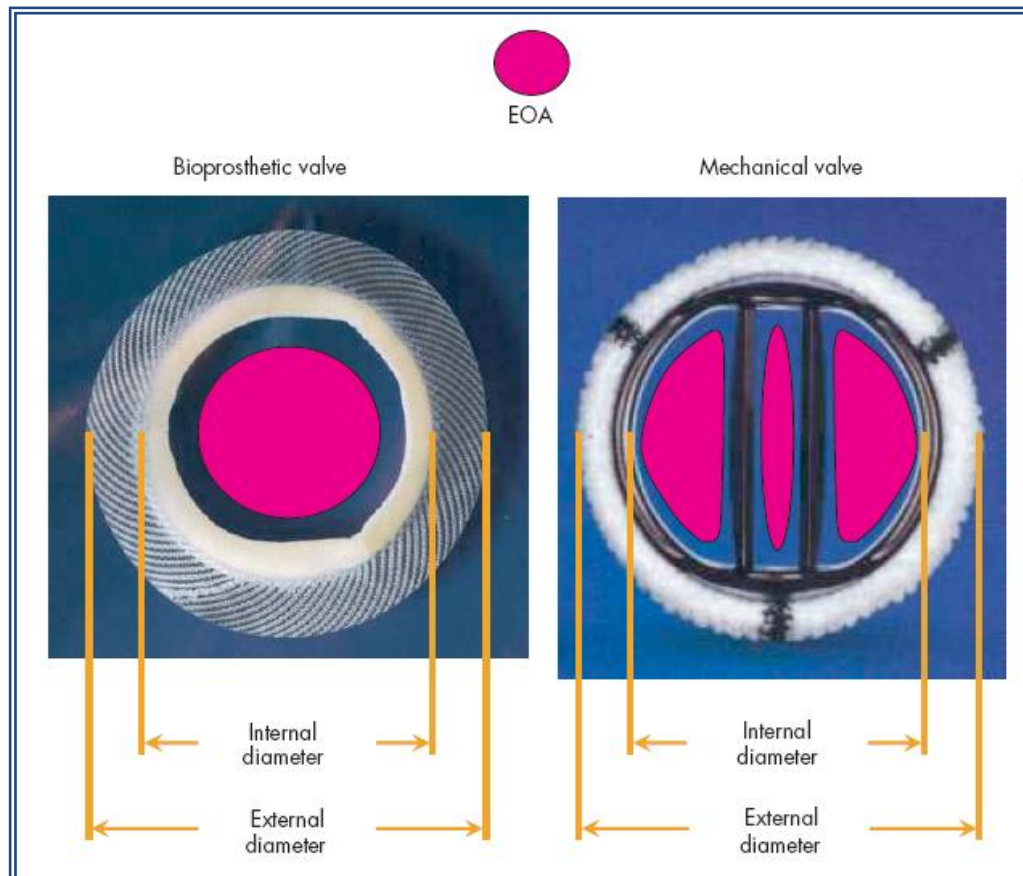


Par ailleurs, il a été retrouvé dans la pratique courante des surfaces valvulaires postopératoires moindres que celles annoncées par les fabricants. En effet, certains d'entre eux proposent une aire valvulaire géométrique mesurée in vitro.

In Vivo, cette surface est en réalité inférieure, la colonne sanguine traversant un orifice fonctionnel plus petit du fait d'un phénomène de vena contracta connue des échocardiographistes.

Il a donc été proposé le concept de surface valvulaire effective mesurer in vivo.

Figure 13 : EOA d'une bioprothèse et d'une valve mécanique double ailette (34)



La principale conséquence hémodynamique de ce PPM est de générer des gradients prothétiques élevés en toute intégrité anatomique de la prothèse, autant dans son fonctionnement et que dans sa structure.

Le PPM est donc défini par une aire valvulaire efficace inférieure ou égale à  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Son caractère de gravité est jugé non significatif au dessus de  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , modéré pour des valeurs comprises entre  $0,65$  et  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  et sévère en dessous de  $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  (40,41).

## **2.4.2 Epidémiologie du PPM**

La prévalence du PPM varie d'une étude à l'autre, les causes de ses variations sont par exemple les valeurs seuils utilisés, allant de 0.75 à 0.90 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, généralement la valeur usuellement reconnue de 0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> est utilisée.

Dans certaines études, le type de valves est un critère d'inclusion spécifique, certaines ne sélectionnent que les valves biologiques, d'autres seulement les valves mécaniques mais la majorité les mélangent.

Dans une métaanalyse ayant repris 34 études et 27186 patients, Head et al. (33) retrouve une prévalence du PPM modérée pouvant atteindre 60% des patients. Le PPM sévère est plus rare, n'excédant pas 10% de cas. (34)

Head et al. retrouve de plus que ce sont les hommes les plus touchés à 55% (33)

## **2.4.3 L'impact du PPM dans le suivi des patients**

### **2.4.3.1 Les capacités fonctionnelles**

L'amélioration postopératoire des capacités physique du patient est un objectif important du RVA car elle influe directement sur la symptomatologie, la qualité de vie et le taux de retour à l'emploi. Les capacités physiques faibles sont associées à une mortalité tardive plus importante (42). Les patients avec une surface corporelle plus faible tout en ayant une prothèse de diamètre et de taille identique, ont une meilleure tolérance à l'effort. (42)

### **2.4.3.2 L'insuffisance cardiaque**

Pibarot et al., utilisant la classification NYHA, rapporte une amélioration de seulement 1.5 point contre 1.9 sans PPM. (p = 0.009) (43)

Koch et al., quant à lui, ne retrouve pas d'influence dans la récupération fonctionnelle (44)

Ruel et al. retrouve en 2004 un risque accru de 60% de présenter une insuffisance cardiaque globale en présence d'un PPM (45)

Mohty D. et al. retrouve en 2006, après 8 ans de suivi, que seulement 71 % des patients avec un PPM sévère n'avaient présentés aucun épisode de d'insuffisance cardiaque globale alors qu'ils étaient 86% pour le PPM modéré et 87% pour le restant de la population. (p = 0.02) (46)

#### **2.4.3.3 L'incidence des événements cardiaques tardifs**

Milano et al., dans son étude concernant des patients présentant des valves de petits diamètres compris entre 19 et 21 mm, montraient après 15 ans de suivi, que seulement 56% des patients présentant un PPM sévère n'avaient pas eu d'événements cardiaques contre 80% dans le groupe PPM modéré et 99% dans le groupe sans PPM significatif. (p = 0.03) (47)

#### **2.4.3.4 L'hypertrophie ventriculaire gauche**

Concernant la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche, Tasca et al. a pu mesurer, 2 ans après le RVA, une régression significativement moindre de l'HVG de 47g dans le groupe PPM contre 77g dans le groupe contrôle (p=0.002) (48)

En 2001, Knez et al., dans une étude concernant les valves mécaniques, ne retrouve pas d'influence du PPM dans la régression de l'HVG, un des limites de l'étude était son faible effectif, ne comprenant que 53 patients. (49)

Enfin plus tôt, Del Rizzo et al. abonde pourtant dans le sens d'une moindre régression de l'HVG chez le patient présentant un PPM. Il était retrouvé une diminution de seulement 4.5% alors que le groupe sans PPM avait une diminution de l'HVG de 23 % (p=0.0001) (50)

#### **2.4.3.5 La réserve coronaire**

Rajappan et al.(51) a démontré que, chez les patients atteints d'un RA sans coronaropathie, l'amélioration de la réserve coronaire après le remplacement valvulaire est directement liée à l'amélioration de l'EOA. Par conséquent, l'augmentation de la pression systolique du ventricule gauche associée à un PPM peut compromettre la normalisation de la réserve



coronaire (51-53). Le PPM peut donc prédisposer au développement d'une dysfonction ventriculaire gauche et d'événements indésirables.

#### **2.4.3.6 La fonction systolique ventriculaire gauche**

A 5 ans de l'intervention, Pibarot et al. retrouve en 1998 que le PPM entraînant une dégradation du débit cardiaque, celui-ci diminuant de 0.54 L/min/m<sup>2</sup> alors que la variation était de 0.17 L/min/m<sup>2</sup> chez le patient non atteint (p = 0.04) (43)

#### **2.4.3.7 La mortalité précoce, à long terme et enjeux**

En 2000, Rao et al. montre une mortalité précoce périopératoire de 7.9% chez les patients avec PPM, tandis qu'en son absence elle n'est plus que de 4.6% (p = 0.03) (54)

Blais et al., en séparant les PPM sévères des modérés, retrouvent respectivement 26% et 6% de mortalité précoce contre 3% dans le reste de la population (p=0.001) (55)

Fernandez et al. en 1996 ainsi que Medalion et al. en 2000, ne retrouvent pas d'influence du PPM dans la mortalité à court terme, mais une des critiques qui leur est faite, est d'utiliser les aires valvulaires géométriques indexées et non pas les EOAI (56,57)

En 2000, Connolly et al. confirme cela en précisant qu'il existe un risque majeur de mortalité précoce chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire (FEVG 35%) avec des rétrécissements aortiques à bas gradient transvalvulaire, ceux avec une petite valve décèdent dans près d'une chirurgie sur deux (47%) contre 15% chez ceux pouvant bénéficier d'une valve de diamètre plus grand. (58)

De même, Blais et al. affine en 2003 cette notion en séparant les PPM modérés et sévères, les résultats obtenus sont de 16% et 67% contre 7% chez ceux dont l'EOAI est suffisante. Leurs patients avaient une FEVG de 40%. (p=0.001) (55)

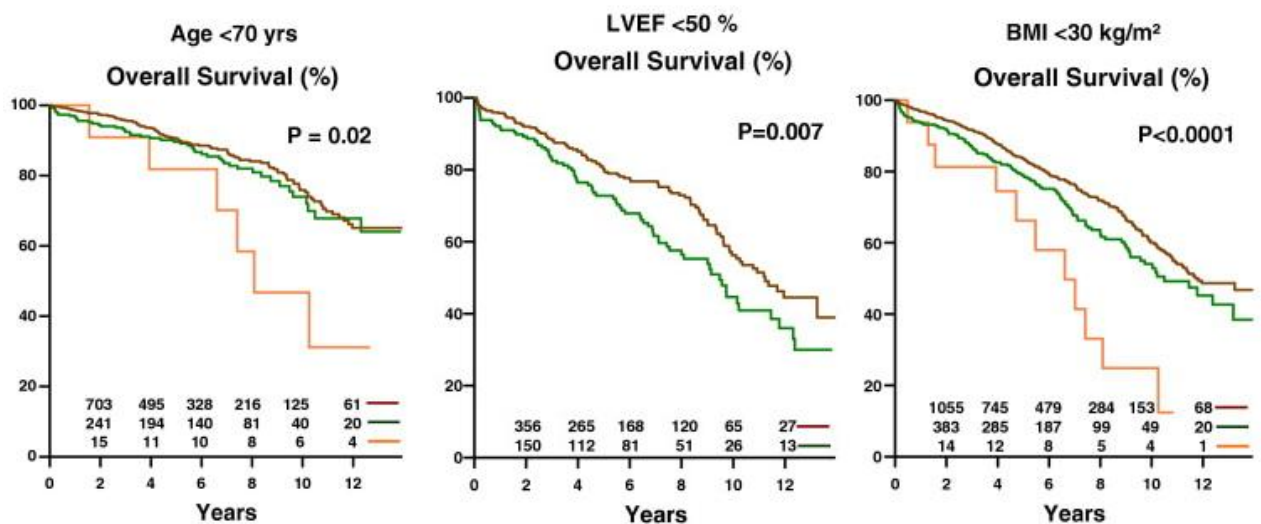
Kulik et al. (15) montre que les patients avec RA et dysfonction VG étaient les plus vulnérables à la persistance d'un gradient transprothétique postopératoire.

Cohen et al. (41) et Urso et al. (59) rappelant le désaccord pour les PPM modérés qui n'auraient pas un impact significatif sur la mortalité à court terme, en dehors des patients

souffrant d'une fraction d'éjection altérée (40), indiquent que le PPM sévère est un facteur prédictif de mortalité à court terme quelle que soit la fonction ventriculaire gauche.

Enfin, Mohty D. et al. démontre un rôle significatif du PPM modéré associé à une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG > 50%) dans la mortalité au long cours. De plus il est montré dans cette étude que le PPM sévère diminue la survie des patients de moins de 70 ans ainsi que de ceux dont l'indice de masse corporelle (en anglais BMI) est inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup>. (60)

**Figure 14 : Impact du PPM sur la survie globale (60)**



A

B

C

Ligne marron : PPM non significatif ; ligne verte : PPM modéré dans la figure A et C et PPM modéré et sévère dans la figure B ; ligne orange : PPM sévère.

Dernièrement, la vaste métaanalyse de Head et al. reprenant 34 études et plus de 27000 patients retrouve une corrélation avec la mortalité au long cours dans l'ensemble des populations. (33)

## 2.4.4 Prévention du PPM

Afin de prédire et prévenir l'apparition d'un PPM, il est maintenant possible de calculer une EOAI en utilisant les valeurs d'EOA connues pour chaque valve. Le but étant de réduire le risque de PPM sévère chez tous les patients et de risque de PPM modéré chez les patients les plus fragiles. De plus, cet élément peut orienter la décision de réalisation d'une chirurgie d'élargissement de la voie aortique pendant le remplacement valvulaire. Une EOAI qui sera probablement présente en postopératoire doit pouvoir faire discuter ce type d'acte sans toutefois manquer d'évaluer le rapport bénéfice-risque (61).

Pour simplifier l'utilisation de l'EOAI au bloc opératoire ou dans les laboratoires d'échographie, des tables ont été créées pour chaque modèle de valves.

**Figure 15 : Exemple de table donnant l'EOAI prédite en fonction de la taille de la prothèse valvulaire et de la surface corporelle (34)**

	EOAI by Prosthesis size (mm)					
Prosthesis size (mm)	19	21	23	25	27	29
Average EOA (cm <sup>2</sup> )	1.1	1.3	1.5	1.8	2.3	2.7
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>						
<b>0.6</b>	1.83	2.17	2.50	3.00	3.83	4.50
<b>0.7</b>	1.57	1.86	2.14	2.57	3.29	3.86
<b>0.8</b>	1.38	1.63	1.88	2.25	2.88	3.38
<b>0.9</b>	1.22	1.44	1.67	2.00	2.56	3.00
<b>1</b>	1.10	1.30	1.50	1.80	2.30	2.70
<b>1.1</b>	1.00	1.18	1.36	1.64	2.09	2.45
<b>1.2</b>	0.92	1.08	1.25	1.50	1.92	2.25
<b>1.3</b>	0.85	1.00	1.15	1.38	1.77	2.08
<b>1.4</b>	0.79	0.93	1.07	1.29	1.64	1.93
<b>1.5</b>	0.73	0.87	1.00	1.20	1.53	1.80
<b>1.6</b>	0.49	0.88	0.88	0.88	0.88	1.69
<b>1.7</b>	0.65	0.76	0.88	1.06	1.35	1.59
<b>1.8</b>	0.61	0.72	0.83	1.00	1.28	1.50
<b>1.9</b>	0.58	0.68	0.79	0.95	1.21	1.42
<b>2</b>	0.55	0.65	0.75	0.90	1.15	1.35
<b>2.1</b>	0.52	0.62	0.71	0.86	1.10	1.29
<b>2.2</b>	0.50	0.59	0.68	0.82	1.05	1.23
<b>2.3</b>	0.48	0.57	0.65	0.78	1.00	1.17
<b>2.4</b>	0.46	0.54	0.63	0.73	0.96	1.13
<b>2.5</b>	0.44	0.52	0.60	0.72	0.92	1.08

En vert : PPM non hémodynamiquement significatif ; en jaune : PPM modéré ; en rouge : PPM sévère

Au final, 3 situations apparaissent :

- l'utilisation d'une prothèse avec un meilleur profil hémodynamique
- la réalisation d'une décalcification et d'un élargissement de la voie aortique
- ou encore, l'acceptation d'un certain degré de PPM au vu de l'ensemble des données cliniques, afin de ne pas grever le pronostic périopératoire.

En conclusion, nous venons de voir que le PPM pouvait retentir sur de nombreuses caractéristiques cliniques et paracliniques, ainsi que sur la mortalité précoce et à long terme. Les nombreuses études sont parfois discordantes, mais la majorité d'entre elles tend à montrer les impacts du PPM et la nécessité de le prendre en compte pour diminuer les risques de morbimortalité.

### 3 SITUATION ET OBJECTIFS

Le PPM et le PLF ont depuis quelques années été très étudiés et les controverses s'amendent avec l'accumulation des connaissances. Malgré cette actualité riche et récente concernant ces deux entités, l'interaction entre le RA avec PLF et l'occurrence d'un PPM n'a jamais été étudiée. De plus, le devenir à long terme de ces patients ayant un RA avec PLF et compliqué d'un PPM en post opératoire est inconnu.

Notre hypothèse est que les patients ayant un RA défini par une AVA < 1 cm<sup>2</sup> mais avec bas débit paradoxal en préopératoire, malgré une FEVG apparemment préservée, ont :

- une prévalence de PPM équivalente à celle décrite dans la littérature,
- une survie diminuée après RVA si l'EAOi postopératoire était trop petite par rapport à leur surface corporelle autrement dit s'ils ont un PPM concomitant même modéré.

Notre but est donc double dans cette population présentant un RA sévère sans autre valvulopathie associée, ni altération de la FEVG et avec ou sans coronaropathie :

- analyser la prévalence, les caractéristiques cliniques et hémodynamiques
- comparer le devenir à court et long terme des patients ayant un PLF et un PPM, par rapport à ceux n'ayant ni PLF ni PPM et par rapport à ceux n'ayant que l'un des deux.

## 4 METHODES

### 4.1 Sélection des patients et collection des données

Nous avons recueilli de manière rétrospective les données démographiques, cliniques, biologiques et paracliniques invasives de tous les patients entre 2000 et 2010, ayant bénéficié d'un RVA avec ou sans pontages aortocoronariens, pour RA serré et qui avaient été admis dans le service de Cardiologie du CHU de Limoges, pour la recherche préopératoire d'une coronaropathie et l'évaluation de la sévérité du RA par cathétérisme cardiaque.

Toutes les données hémodynamiques avaient été initialement collectées de façon prospective et stockées dans une base de données informatique.

Pour chacun des patients inclus dans notre étude, le nom, le type et la taille de la prothèse valvulaire aortique implantée ont été retrouvés en utilisant la base de données de la pharmacie du CHU.

Les critères d'inclusion étaient :

- $AVA \leq 1\text{cm}^2$
- FEVG angiographique  $> 50\%$
- chirurgie réalisée dans notre CHU

En utilisant les données hémodynamiques préopératoires, les patients ont été divisés en 2 groupes selon le VES indexé ( $\geq$  ou  $<$  à  $35 \text{ ml/m}^2$ , valeur seuil admise pour définir le bas débit).(18)

Une revue exhaustive de la littérature a permis de retrouver les EOA publiées pour chaque modèle de prothèse. Nous n'avons retenu que les EOA obtenues in vivo (62) provenant d'autres laboratoires d'échographie cardiaque et nous avons exclu toutes les études qui utilisaient l'aire valvulaire géométrique mesurée in vitro fournie par le constructeur.

Les aires valvulaires effectives ont été indexées à la surface corporelle des patients inclus.

Ainsi pour chaque patient, nous avons obtenu une EOAI correspondant au modèle de prothèse implantée (Tableau 1).

Ces données ont permis de définir 2 groupes de patients : ceux avec PPM modéré ou sévère quand l'EOAI  $\leq 0.85$  cm<sup>2</sup> et ceux sans PPM hémodynamiquement significatif quand l'EOAI était  $> 0.85$  cm<sup>2</sup> (valeur seuil retenue dans la littérature pour la définition du PPM).(33)

Au total : 4 groupes de patients ont été constitués, selon la présence ou non d'un PLF et la présence ou non d'un PPM :

Groupe 1 : débit normal et absence de PPM (noPLF/noPPM),

Groupe 2 : bas débit et présence d'un PPM (PLF/PPM),

Groupe 3 : bas débit sans PPM (PLF/noPPM),

Groupe 4 : débit normal, présence de PPM (noPLF/PPM).

Les données cliniques comprenaient l'âge, le sexe, le poids, la taille, la surface corporelle (SC), la présence d'une fibrillation auriculaire sur l'ECG le jour du cathétérisme, la présence de symptômes préopératoires (douleur thoracique, dyspnée, ou syncope), des antécédents d'hypertension artérielle (HTA), de dyslipidémie, de diabète ou une maladie coronarienne définie comme un antécédent ou la visualisation de toute lésion coronaire sténosante  $> 50\%$  observée à la coronarographie. Seuls les patients ayant eu l'évaluation hémodynamique et l'intervention dans le même établissement ont été inclus dans l'étude.

Les critères d'exclusion étaient :

- AVA > 1cm<sup>2</sup> au moment de cathétérisme cardiaque,
- FEVG ≤ 50%,
- Présence d'une autre valvulopathie avec insuffisance de grade supérieur à 2 au cathétérisme,
- Les patients dont les données concernant le VES, la FEVG, la surface corporelle ou le modèle de valve implantée, étaient manquantes.

## **4.2 Cathétérisme cardiaque**

Le cathétérisme cardiaque droit permet de calculer le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque par thermodilution. Les pressions ventriculaires, aortiques et pulmonaires (systolique, moyenne, capillaire pulmonaire) ainsi que les résistances pulmonaires ont été recueillies dans la base de données.

La valve aortique a été franchie de façon rétrograde pour la mesure des pressions du VG. La pression aortique a été mesurée lors du retrait du cathéter, avec les gradients transaortiques. Le gradient moyen est calculé automatiquement.

L'AVA a été calculée en utilisant la formule de Gorlin :

$$\text{AVA} = [\text{DC} / (\text{Durée d'éjection ventriculaire} * \text{FC})] * 44,3\sqrt{\text{Gradient moyen}}$$

*DC : débit cardiaque, FC : fréquence cardiaque.*

*La durée d'éjection ventriculaire s'exprime en seconde/battement.*

La FEVG est mesurée par angiographie en utilisant les volumes télésystoliques et télédiastoliques du ventricule gauche.



### **4.3 Critère principal d'évaluation**

Le critère principal d'évaluation est la survenue d'un décès à 5 et 10 ans, d'origine cardiovasculaire ou non. La fin du suivi est le dernier suivi disponible au CHU ou celui obtenu auprès du médecin traitant (contact téléphonique) ou jusqu'à la date du décès du patient. A la fin du recueil en Janvier 2012, seuls 3 patients sur 677 ont été perdus de vue.

### **4.4 Méthodes statistiques**

Le groupe de patients noPLF/noPPM est considéré comme le groupe de référence pour la comparaison avec les 3 autres groupes de patients.

Les variables continues sont exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard et comparées à l'aide du test t de Student. Les variables catégoriques sont données en pourcentage et comparées grâce au test de chi-carré ou le test de Fisher (quand le nombre de patients dans chaque groupe  $< 5$ ). Pour l'ensemble de ces tests, un  $p \leq 0,05$  est considéré comme significatif.

La survie globale a été calculée à partir de la date de cathétérisme jusqu'à la date du dernier suivi disponible ou jusqu'à la date du décès. La probabilité cumulative pour la survenue d'un événement du critère principal c'est-à-dire le décès, a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier, et les résultats présentés à 5 et 10 ans. Les courbes de survie des 4 groupes ont été comparées par le test de Log-rank.

En analyse univariée, nous avons utilisé le modèle à risque proportionnel de Cox pour analyser les liens entre la survie, nos 4 groupes et les variables les plus cliniquement pertinentes ainsi que d'autres variables disponibles de notre base de données connues pour impacter la survie dans cette population. Puis nous avons réalisé un premier modèle multivarié où nous avons testé la valeur pronostique indépendante de l'EOAi et du VES (en variable continue) en ajustant pour toutes les variables qui étaient significatives en univariée ; un deuxième modèle est également réalisé afin de tester la valeur du PPM et du

PLF exprimé sous la forme des 4 groupes précédemment décrits. Les résultats sont présentés sous forme de risque relatif avec l'intervalle de confiance correspondant.

Les variables avec  $p < 0,05$  ont été incluses dans nos modèles multivariés.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec un logiciel informatique du commerce appelé JMP® 10.0.0 (2012 SAS Institute Inc.).

## 5 RESULTATS

Entre 2000 et 2010, nous avons inclus 677 patients qui ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque avant une chirurgie valvulaire aortique avec ou sans pontage coronaire (PAC). Ils n'avaient pas d'autre valvulopathie significative associée ni de dysfonction ventriculaire gauche.

L'âge moyen des patients est de  $74\pm 8$  ans. La proportion de femme est de 42%. L'analyse des facteurs de risque cardio-vasculaires montre que 62% des patients présentent une HTA et 21% un diabète. La fibrillation auriculaire persistante est retrouvée chez 14% des patients et 50% des patients présentent une dyslipidémie. Une symptomatologie (syncope, dyspnée, douleur thoracique) est retrouvée chez 89% des patients avant la chirurgie cardiaque.

Au plan biologique, la créatininémie réalisée avant le cathétérisme cardiaque est à  $94\pm 47$   $\mu\text{mol/L}$ .

L'analyse des données hémodynamiques obtenues lors du cathétérisme révèle que : la FEVG angiographique moyenne est de  $72\pm 10\%$ , le VESi de  $40\pm 14$  mL/m<sup>2</sup>, les gradients aortiques moyens et maximaux respectivement à  $49\pm 16$  et  $55\pm 22$  mmHg, l'AVA préopératoire est de  $0,69\pm 0,16$  cm<sup>2</sup> et 43% des patients sont coronariens. Les pressions aortiques systoliques et diastoliques, obtenues de manière invasive, sont respectivement de  $143\pm 23$  et  $65\pm 12$  mmHg. Le débit cardiaque moyen est de  $4,9\pm 0,9$  L/min et la PAPS de  $34\pm 12$  mmHg.

Des bioprothèses ont été implantées chez 79% des patients (dont 47% de Sorin Mitroflow et 3% de bioprothèses sans armature) (Tableau N°2), 80% des prothèses mécaniques sont à double ailettes et 36 % des patients ont bénéficié d'un PAC associé. L'EOAi moyenne, obtenue via les EOA in vivo des abaques de la littérature (Tableau N°1), est de  $0,89\pm 0,16$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> ; 54% des patients ont un PPM au moins modéré ( $\text{EOAi}\leq 0,85\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), le PPM sévère ( $\text{EOAi}\leq 0,65\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) est présent chez 6% des patients de notre population.

Le suivi moyen est de  $5\pm 3$  ans (maximum 12 ans, médiane 4.7 ans). Les caractéristiques cliniques et paracliniques sont résumées dans le Tableau N°3.

**Tableau N°1 : Valeur des Aires valvulaires effectives (EOA) in vivo des prothèses implantées dans cette cohorte**

	Modèles	19	21	23	25	27	29
EOAi (cm <sup>2</sup> )	ATS 3F (63)	-	1,4	1,5	2	2,3	-
	Cousin Shelhigh NRTP2000 (64)	-	1,7	2,2	2,7	3,2	-
	Edwards Carpentier 2900 Perimount (60)	1,1	1,3	1,5	1,8	-	-
	Edwards Magna Ease (65)	1,35	1,75	2,19	2,35	2,03	-
	Gamida O'Brien 06300 A (66)	-	-	1,15	1,12	1,55	2,05
	<b>Prothèses</b>						
	Medtronic Freestyle (Stentless) (60)	1,2	1,4	1,5	2	2,3	-
	<b>Biologiques</b>						
	Medtronic Mosaïc (60)	1,1	1,2	1,5	1,7	1,8	2
	Sorin Mitroflow (67)	1,1	1,2	1,4	1,6	1,8	-
Sorin Pericarbon (Stentless) (68)	1,2	1,3	1,5	-	-	-	
St Jude/Biocor Epic (60,68)	-	1,3	1,5	1,7	2	2,4	
St Jude/Biocor Epic Supra (69,70)	1,3	1,5	1,5	-	-	-	
St Jude Trifecta (71)	1,4	1,6	1,8	2	2,2	2,35	
EOAi (cm <sup>2</sup> )	Medtronic Hall (68) (disque)	1,2	1,1	1,4	1,5	1,9	-
	Qualiteam Omnicarbone (68) (disque)	-	1,3	1,5	1,9	2,1	-
	<b>Prothèses</b>						
	Sorin Carbomedics (68) (double ailettes)	1	1,5	1,4	1,8	2,2	3,2
	<b>Mécaniques</b>						
St Jude Regent (60) (double ailettes)	1,6	2	2,2	2,5	3,6	4,4	
ATS 500 FA (68) (double ailettes)	1,1	1,4	1,7	2,1	2,5	3,1	

**Tableau N°2 : Répartition des valves implantées et nombre de PPM  
(EOAi ≤ 0,85cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) pour chaque modèle**

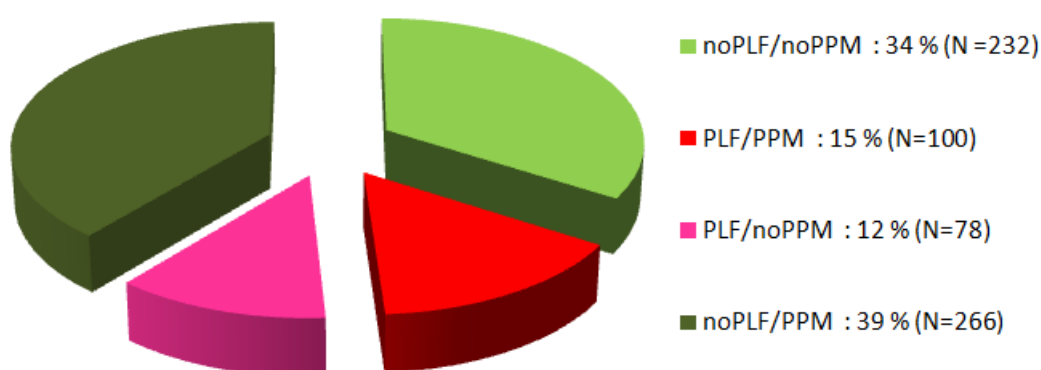
		Total								PPM
Diamètre			19	21	23	25	27	29		
N valves implantées		537	50	194	181	89	22	1	319	
Prothèses Biologiques	ATS 3F	21	-	10	6	4	1	-	12	
	Cousin Shelhigh NRTP2000	20	-	3	7	7	3	-	0	
	Edwards Carpentier 2900 Perimount	56	6	20	21	9	-	-	40	
	Edwards Magna Ease	66	8	21	28	7	2	-	3	
	Gamida O'Brien 06300 A	4	-	-	2	1	1	-	4	
	Medtronic Freestyle (Stentless)	15	-	2	5	6	2	-	0	
	Medtronic Mosaic	3	-	1	2	-	-	-	3	
	Sorin Pericarbon (Stentless)	1	-	1	-	-	-	-	1	
	Sorin Mitroflow	253	25	100	86	36	6	-	216	
	St Jude/Biocor Epic	34	-	3	9	16	5	1	12	
	St Jude/Biocor Epic Supra	49	10	28	11	-	-	-	26	
St Jude Trifecta	15	1	5	4	3	2	-	2		

		Total								PPM
Diamètre			19	21	23	25	27	29		
N valves implantées		140	10	34	55	32	9	0	48	
Prothèses Mécaniques	ATS 500 FA (double ailettes)	49	2	13	19	11	4	-	23	
	Medtronic Hall (disque)	1	-	1	-	-	-	-	1	
	Qualiteam Omnicarbone (disque)	27	-	7	8	10	2	-	14	
	Sorin Carbomedics (double ailettes)	15	2	3	7	2	1	-	9	
	St Jude Regent (double ailettes)	48	6	10	21	9	2	-	1	

## 5.1 Comparaison des données entre les 4 groupes (Tableau N°3)

Le groupe de référence noPLF/noPPM représente 34% de la cohorte, le groupe PLF/PPM 15%, le groupe PLF/noPPM 12% et le groupe noPLF/PPM 39%.

Figure 16 : Répartitions de patients dans les groupes



Les patients du groupe de référence sont significativement plus jeunes ( $72 \pm 9$  ans) que ceux des 3 autres groupes ( $p=0.0001$ ).

Par rapport au groupe référent, les patients du groupe PFL/PPM sont significativement plus souvent hypertendus (71% vs 54% ,  $p=0.004$ ) et diabétiques (27% vs 13%,  $p=0.0007$ ), leur surface corporelle moyenne est supérieure ( $1,82 \pm 0,18$  cm<sup>2</sup> vs  $1,76 \pm 0,2$ ,  $p=0.0005$ ), de même, leur fréquence cardiaque ( $79 \pm 12$  bpm vs  $66 \pm 10$ ,  $p=0.0001$ ), leurs PAPS ( $35 \pm 13$  mmHg vs  $33 \pm 11$ ,  $p=0.03$ ) sont supérieures et leur débit cardiaque préopératoire plus abaissé ( $4,2 \pm 0,8$  L/min vs  $5,1 \pm 0,9$ ,  $p=0.0001$ ). Concernant la présence d'une insuffisance mitrale préopératoire de grade 2, il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

Concernant les données postopératoires, on retrouve dans les 2 populations présentant un PPM un pourcentage plus important de bioprothèses implantées ( $p=0.0001$ ) et une EOAI ( $p=0.0001$ ) nettement plus petite qu'en l'absence de PPM.

**Tableau N°3 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients de la cohorte.**

<b>Variables</b>	<b>Patients</b>	<b>no PLF/ noPPM</b>	<b>PLF/PPM</b>	<b>PLF /noPPM</b>	<b>no PLF/ PPM</b>	<b>p</b>
	N = 677	N =232	N=100	N=78	N=266	
% de N		34	15	12	39	
<b><u>Données Cliniques</u></b>						
Age (années)	74 ± 8	72 ± 9	76 ± 5‡	74 ± 8‡	73 ± 7‡*	0,0002
Homme (% de N)	58	62	50‡	63	55	0,1
Surface Corporelle (m <sup>2</sup> )	1,80 ± 0,2	1,76 ± 0,2	1,82 ± 0,18‡	1,80 ± 0,2	1,83 ± 0,18‡	0,0005
HTA (% de N)	62	54	71‡	56*	67‡	0,004
Tabagisme actif (% de N)	11	11	7	11	12	0,6
Diabète (% de N)	21	13	27‡	18	26‡	0,0007
Dyslipidémie (% de N)	50	48	49	47	53	0,6
BPCO (% de N)	16	12	17	18	20‡	0,2
Fibrillation Auriculaire (% de N)	14	15	17	12	14	0,8
Symptomatique (% de N)	89	87	87	96‡*	88†	0,1
<b><u>Données Paracliniques</u></b>						
Créatininémie (µmol/l)	94 ± 47	93 ± 41	105 ± 85	90 ± 28	93 ± 34	0,1
FC (bpm)	70 ± 11	66 ± 10	79 ± 12‡	81 ± 14‡	66 ± 10*†	0,0001
FEVG (%)	72 ± 10	72 ± 11	72 ± 10	70 ± 10	73 ± 10†	0,1
PAPS (mmHg)	34 ± 12	33 ± 11	35 ± 13	33 ± 13‡	36 ± 12‡	0,03
Débit cardiaque (L/min)	4,9 ± 0,9	5,1 ± 0,9	4,2 ± 0,8‡	4,3 ± 0,8‡	5,3 ± 1‡*†	0,0001
VES (mL)	72 ± 17	79 ± 14	55 ± 9‡	53 ± 9‡*	81 ± 15‡*†	0,0001
VESi (mL/m <sup>2</sup> )	40 ± 14	44 ± 6	30 ± 4‡	30 ± 5‡	44 ± 7*†	0,0001
PA systolique (mmHg)	143 ± 23	143 ± 24	144 ± 23	144 ± 25	143 ± 22	0,4
PA diastolique (mmHg)	65 ± 12	65 ± 12	65 ± 11	67 ± 13	65 ± 12	0,7
Résistances Pulmonaires (uWood)	2 ± 1	1,8 ± 0,9	2,0 ± 1,1	2,1 ± 0,8‡	2,0 ± 1‡	0,06
IM grade 2 (% de N)	6,4	7	4	9	6	0,6
Coronaropathie (% de N)	43	42	44	44	44	0,9
AVA (cm <sup>2</sup> )	0,69 ± 0,16	0,69 ± 0,16	0,69 ± 0,18	0,67 ± 0,17	0,70 ± 0,16	0,5
Gradient moyen aortique (mmHg)	49 ± 16	48 ± 17	48 ± 16	49 ± 16	49 ± 17	0,9
<b><u>Données Postopératoires</u></b>						
Taille de la valve (mm)	22,5 ± 2	23,2 ± 2	21,9 ± 1,6‡	23,6 ± 2*	21,7 ± 1,6‡†	0,0001
Bioprothèse (% de N)	79	69	88‡	74*	86‡†	0,0001
PAC associés (% de N)	36	35	42	46	33†	0,1
EOA (cm <sup>2</sup> )	1,60 ± 0,30	1,88 ± 0,40	1,36 ± 0,16‡	1,92 ± 0,35*	1,34 ± 0,16‡†	0,0001
EOAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0,89 ± 0,13	1,07 ± 0,18	0,74 ± 0,06‡	1,06 ± 0,17*	0,73 ± 0,07‡†	0,0001
Mortalité à 30 jours (% de N)	4,5	3	4	3,8	6	0,4

‡ différence significative (p≤0.05) avec noPLF/noPPM,

\* différence significative (p≤0.05) avec PLF/PPM

† différence significative (p≤0.05) avec PLF/noPPM

AVA : aire valvulaire aortique ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; EOA : aire valvulaire effective ; EOAI : EOA indexée ; FC : fréquence cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IM : insuffisance mitrale ; PA : pression artérielle ; PAC : pontages aortocoronariens ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; VES : volume d'éjection systolique ; VESi : VES indexé

### 5.1.1 Mortalité précoce à un mois

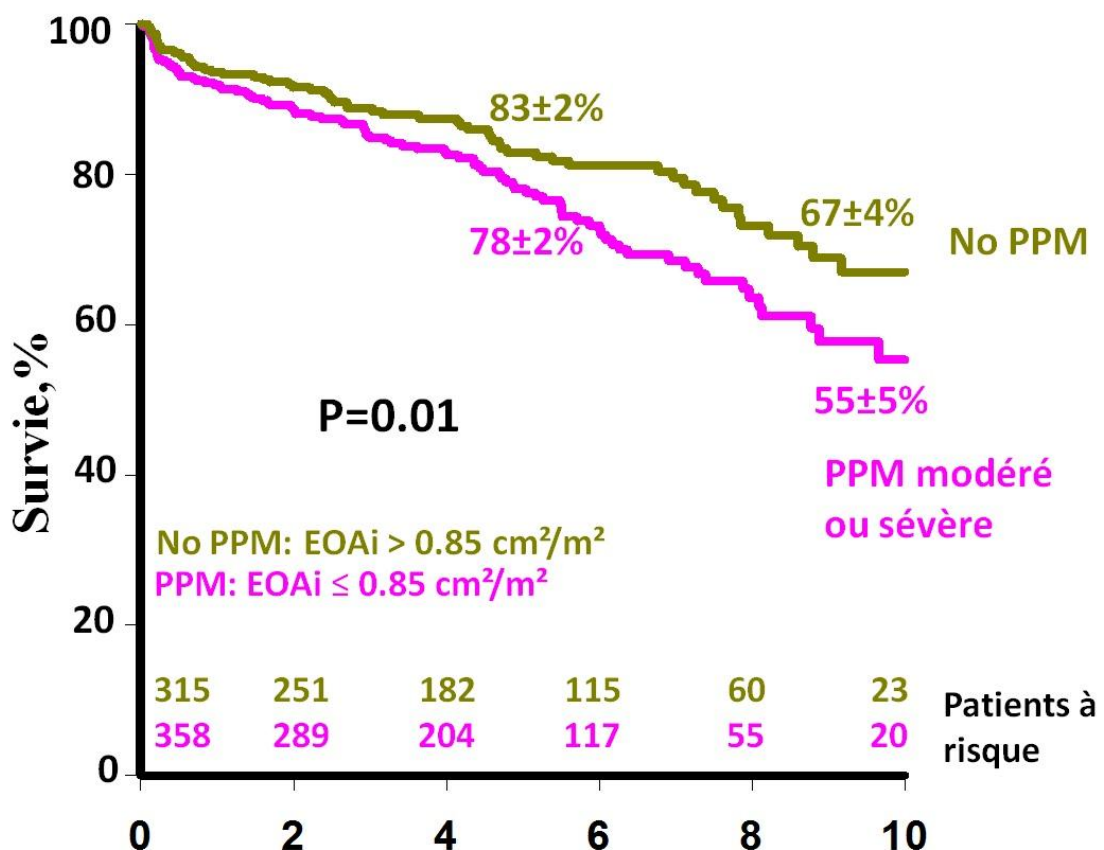
La mortalité périopératoire globale à 30 jours est de 4.5 %. Elle est de 3% dans le groupe référent noPLF/noPPM allant jusqu'à 6% dans le groupe noPLF/PPM. Cependant, aucune différence significative est retrouvée entre les 4 groupes (p=0.4) (Tableau N°3)

### 5.1.2 Survie à long terme des différents groupes

La survie globale de la cohorte est de 80±2% à 5 ans et 61±3% ans à 10 ans.

La survie à 5 et 10 ans est significativement diminuée chez les patients avec PPM modéré, en comparaison de ceux qui n'ont pas de PPM hémodynamiquement significatif (à 5 ans, PPM 78±2% vs 83±2% ; à 10 ans, PPM 55±5% vs 67±4%; p=0.01). (Figure 14)

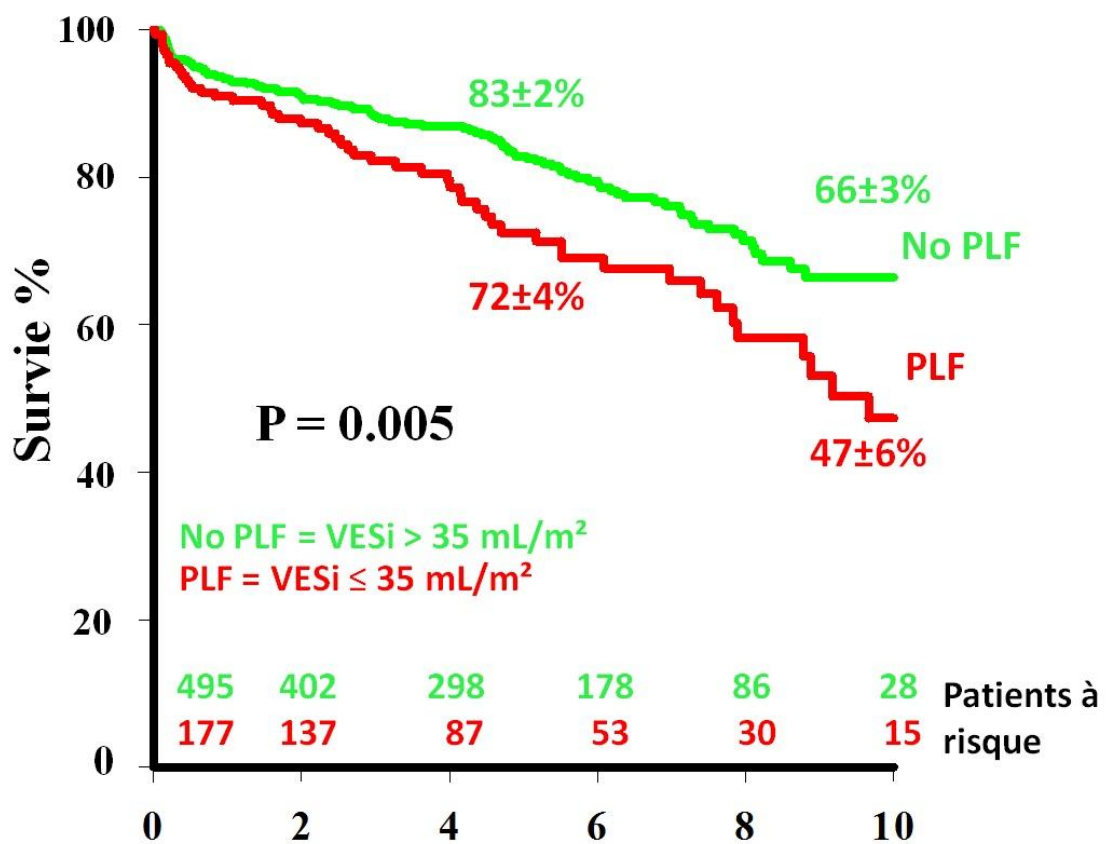
Figure 17 : Courbe de survie à 10 ans des patients avec PPM modéré ou sévère vs. Ceux sans PPM





La survie à 5 et 10 ans des patients avec PLF est significativement diminuée par rapport à celle des patients sans PLF (à 5 ans, PLF 72±4 % vs 83±2% ; à 10 ans : PLF 47±6% vs 66±3% ; p=0.005). (Figure 15)

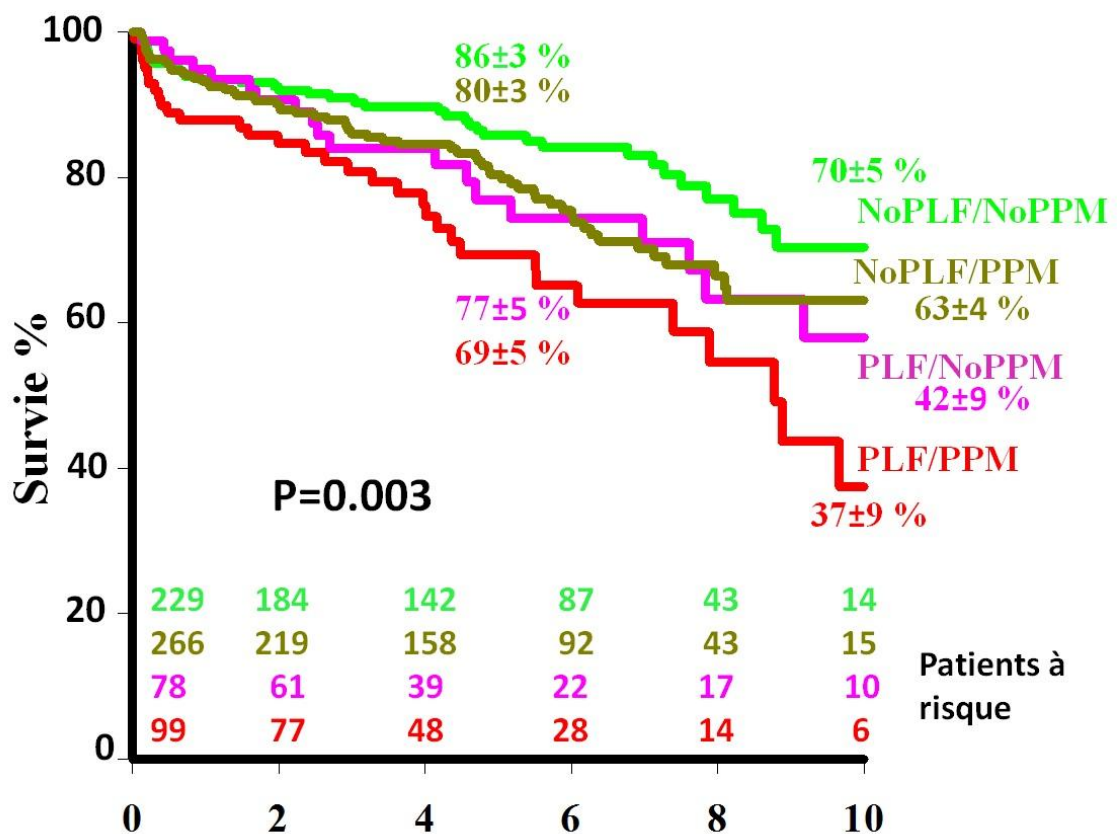
**Figure 18 : Courbe de survie à 10 ans des patients avec RVA en fonction de leur Volume d'éjection systolique indexé préopératoire**



En comparant la survie à 5 et 10 ans des 4 groupes de patients en fonction de la présence ou non du PPM et du PLF ; on constate que les patients avec PLF et PPM ont une survie significativement diminuée, comparée à celle de ceux sans PPM ni PLF (à 5 ans, PLF/PPM 69±5 % vs 86±3% ; à 10 ans, 37±9% vs 70±5% ; p = 0.003)

Les 2 autres groupes ayant isolément le PPM ou le PLF ont une survie intermédiaire superposable mais significativement diminuée par rapport à ceux sans FLP ni PPM. (Figure 16)

**Figure 19 : Courbe de survie à 10 ans des patients avec ou sans PPM et/ou bas débit paradoxal**



## **5.2 Analyse univariée des prédictors de mortalité (Tableau N°4)**

Les prédictors de mortalité qui apparaissent significatifs en analyse univariée dans notre étude sont l'âge, le sexe féminin, la dyslipidémie, la créatininémie, la FEVG, la PAPS, la présence de coronaropathie, l'implantation d'une bioprothèse, la réalisation de pontage associé, l'EOAi et le VES.

Le groupe noPLF/noPPM étant le groupe référent, les patients du groupe PLF/PPM ont le risque relatif (RR) le plus élevé à 2.43 (95%IC : 1,52-3,87 ; p=0.003), ceux du groupe noPLF/PPM ont un RR de 1.49 (95%IC : 1,0-2.25 ; p=0.04), ceux du groupe PFL/noPPM ont un RR de 1.63 (95%IC : 0.93-2.63 ; p=0.08).

## **5.3 Analyse multivariée des prédictors de mortalité (Tableau N°5)**

Dans notre 1er modèle d'analyse multivariée, les variables d'intérêt exprimées en continu, c'est à dire le VES et l'EOAi, ont été testées en ajustant pour les autres variables cliniques et hémodynamiques qui étaient significatives en univariée (excepté l'implantation de bioprothèse qui était fortement corrélée à l'âge).

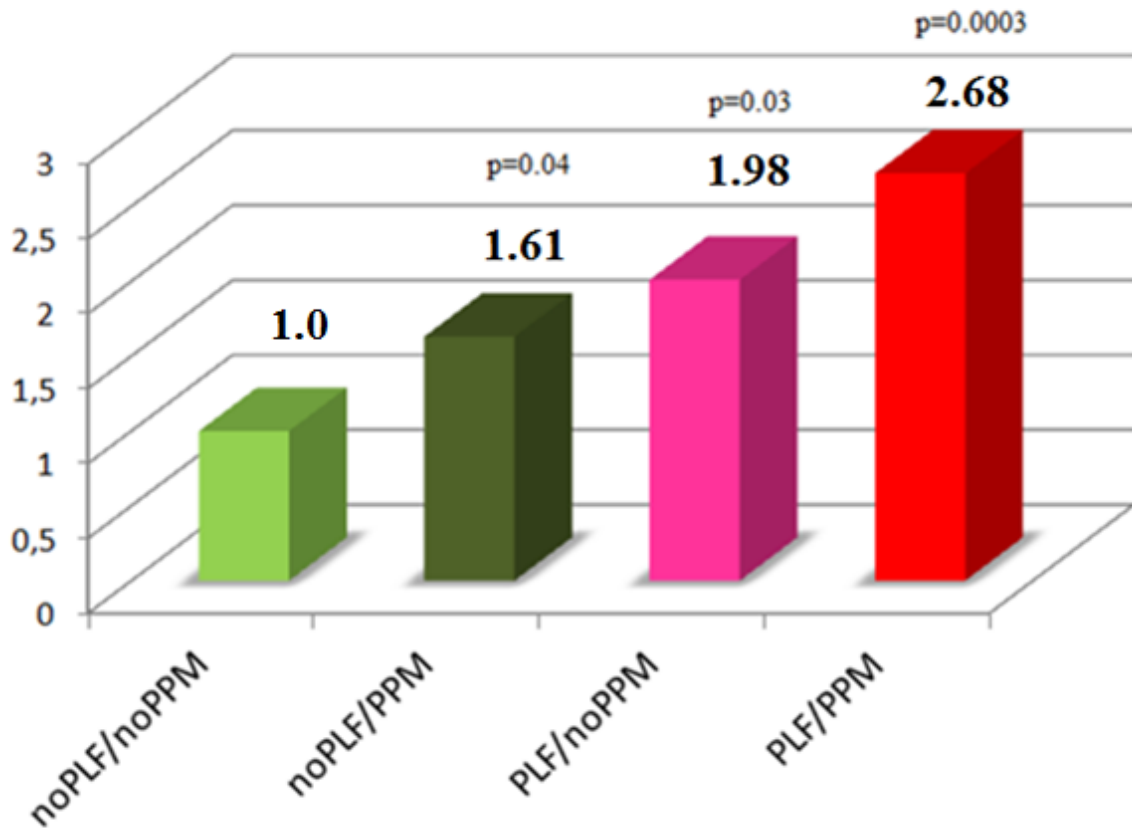
Un VES > 35 mL/m<sup>2</sup> et une EOAi > 0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, étaient inversement corrélés à une surmortalité avec respectivement un risque relatif de 0.98 (95%IC : 0.96-0.99 ; p=0.005) et de 0,37 (95%IC : 0.14-0.95 ; p=0.04).

Un 2ème modèle d'analyse multivariée a été testé après ajustement pour les mêmes variables significatives en analyse univariée mais en remplaçant le VES et l'EOAi par les 4 groupes précédemment constitués en fonction du VESi et de l'EOAi.

Par rapport au groupe référent noPLF/noPPM, le groupe PLF/PPM a un RR de 2.68 (95%IC : 1,6-4.6 ; p=0.0003).

Les groupes noPLF/PPM et PLF/noPPM ont respectivement un RR intermédiaire de 1.61 (95%IC : 1,01-2.63 ; p=0.04) et de 1.98 (95%IC : 1,05-3,7 ; p=0.03).

**Figure 20 : Risque relatif de mortalité des 4 groupes en analyse multivariée**



**Tableau N°4 : Analyse univariée des prédicteurs de mortalité**

Variables	Analyse Univariée		
	RR	95% CI	p
<b>Age</b>	<b>1,05</b>	<b>1,02 - 1,08</b>	<b>0,0001</b>
<b>Femme</b>	<b>1,45</b>	<b>1,05 - 2,03</b>	<b>0,02</b>
Surface Corporelle	1,61	0,60 - 4,33	0,3
HTA	1,11	0,80 - 1,53	0,5
Tabagisme actif	0,83	0,46 - 1,39	0,5
Diabète	1,39	0,95 - 2,00	0,09
<b>Dyslipidémie</b>	<b>1,62</b>	<b>1,12 - 2,37</b>	<b>0,01</b>
BPCO	1,42	0,95 - 2,04	0,08
Fibrillation Auriculaire	0,92	0,55 - 1,45	0,7
Symptomatique	0,92	0,59 - 1,55	0,7
<b>Créatininémie</b>	<b>1,005</b>	<b>1,001 - 1,008</b>	<b>0,007</b>
FC	1,006	0,99 - 1,02	0,4
<b>FEVG</b>	<b>0,99</b>	<b>0,97 - 1,0002</b>	<b>0,05</b>
<b>VES</b>	<b>0,97</b>	<b>0,95 - 0,99</b>	<b>0,002</b>
<b>PAPS</b>	<b>1,025</b>	<b>1,014 - 1,035</b>	<b>0,03</b>
PA systolique	1,001	0,99 - 1,008	0,7
PA diastolique	1,0007	0,98 - 1,01	0,9
Résistances Pulmonaires	0,88	0,72 - 1,05	0,2
IM grade 2	1,34	0,7 - 3,1	0,4
<b>Coronaropathie</b>	<b>1,61</b>	<b>1,17 - 2,22</b>	<b>0,003</b>
AVA préopératoire	1,004	0,50 - 2,04	0,99
Gradient moyen aortique	1,001	0,99 - 1,01	0,8
<b>Bioprothèse</b>	<b>2,37</b>	<b>1,52 - 3,87</b>	<b>0,0001</b>
<b>PAC associés</b>	<b>1,54</b>	<b>1,11 - 2,12</b>	<b>0,009</b>
<b>EOAi</b>	<b>0,39</b>	<b>0,16 - 0,85</b>	<b>0,02</b>
<b>noPLF/noPPM</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>noPLF/PPM</b>	<b>1,49</b>	<b>1,0 - 2,25</b>	<b>0,04</b>
<b>PLF/noPPM</b>	<b>1,63</b>	<b>0,93 - 2,67</b>	<b>0,08</b>
<b>PLF/PPM</b>	<b>2,43</b>	<b>1,52 - 3,87</b>	<b>0,003</b>

AVA : aire valvulaire aortique ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; EOAI : aire valvulaire effective indexée ; FC : fréquence cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IM : insuffisance mitrale ; PA : pression artérielle ; PAC : pontages aortocoronariens ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; PLF : bas débit paradoxal ; PPM : disproportion patient-prothèse ; VES : volume d'éjection systolique

**Tableau N°5 : Analyse multivariée des prédicteurs de mortalité**

Variables	Analyse Multivariée					
	Modèle 1			Modèle 2		
	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p
Age	<b>1,03</b>	<b>1,002 - 1,06</b>	<b>0,03</b>	<b>1,03</b>	<b>1,005 - 1,06</b>	<b>0,02</b>
Femme	<b>1,74</b>	<b>1,16 - 2,6</b>	<b>0,007</b>	1,38	0,94 - 2,06	0,1
Dyslipidémie	<b>1,61</b>	<b>1,12 - 2,4</b>	<b>0,01</b>	<b>1,62</b>	<b>1,11 - 2,37</b>	<b>0,01</b>
Créatininémie	1,004	0,999 - 1,007	0,07	1,004	0,999 - 1,007	0,052
FEVG	1,001	0,98 - 1,02	0,9	1,0001	0,98 - 1,02	0,9
PAPS	<b>1,018</b>	<b>1,004 - 1,03</b>	<b>0,01</b>	<b>1,016</b>	<b>1,003 - 1,03</b>	<b>0,02</b>
Coronaropathie	0,88	0,48 - 1,6	0,7	0,87	0,47 - 1,56	0,7
PAC associés	1,52	0,85 - 2,80	0,2	1,54	0,86 - 2,84	0,1
EOAi	<b>0,37</b>	<b>0,14 - 0,95</b>	<b>0,04</b>			
VES	<b>0,98</b>	<b>0,96 - 0,99</b>	<b>0,0005</b>			
noPLF/noPPM				<b>1</b>	-	-
noPLF/PPM				<b>1,61</b>	<b>1,01 - 2,63</b>	<b>0,04</b>
PLF/noPPM				<b>1,98</b>	<b>1,05 - 3,7</b>	<b>0,03</b>
PLF/PPM				<b>2,68</b>	<b>1,6 - 4,6</b>	<b>0,0003</b>

EOAi : aire valvulaire effective index ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; PAC : pontages aortocoronariens ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; VES : volume d'éjection systolique ; PLF : bas débit paradoxal ; PPM : disproportion patient-prothèse

Le modèle 1 d'analyse multivariée comprend les variables significatives en analyse univariée avec le VES et l'EOAi

Le modèle 2 d'analyse multivariée comprend les variables significatives en univariée, en remplaçant cette fois-ci le VES et l'EOAi par nos 4 groupes de patients précédemment constitués en fonction du VESi et de l'EOAi

## 6 DISCUSSION

Notre travail analysant une large série de patients ayant un RA serré sans dysfonction ventriculaire gauche et sans autre valvulopathie gauche significative associée, ayant eu un RVA avec ou sans PAC, montre que :

- ceux ayant un bas débit paradoxal ont une survie significativement diminuée par rapport à ceux ayant un RA classique avec VESi préservé
- les patients ayant un PPM après RVA ont une survie significativement diminuée par rapport à ceux sans PPM
- les patients ayant un RA avec bas débit paradoxal et chez lesquels survient un PPM en postopératoire, ont une survie à 5 et 10 ans significativement diminuée par rapport à ceux n'ayant aucune des 2 conditions ou l'une des deux. Ces résultats ont été confirmés de manière indépendante en analyse multivariée, en ajustant pour les autres prédicteurs de survie.

### 6.1 Choix de la population

Nous avons étudié une population relativement homogène de patients ayant un RA isolé sans autre valvulopathie et sans FEVG altérée car ces derniers patients ont une histoire naturelle différente de celle des RA avec FEVG préservée. L'autre particularité de notre étude est que l'âge moyen des patients inclus était de 74 ans soit au moins 5 à 10 ans supérieur aux autres études (24). Cette différence d'âge provient du fait que notre région comprend une population des plus âgées d'Europe avec un âge moyen de 42.5 ans (soit 4 ans de plus que la moyenne européenne, avec 25% de personnes de plus de 65 ans, soit le 2ème taux le plus élevé d'Europe) (72). Cette réalité du vieillissement global des populations des pays développés, ainsi que l'augmentation prévisible des RA, permet à notre étude d'évaluer la situation dans laquelle seront les autres régions européennes dans quelques années.

## **6.2 Mortalité précoce**

La mortalité précoce (<30 jours) est de 4.5%. Celle du groupe noPLF/PPM est de 6% mais sans différence statistiquement significative avec les autres groupes. Ces taux restent concordants avec ceux de la cohorte de Blais et al.(55) où il était retrouvé une prévalence de 4.6% de la mortalité précoce globale, 3% dans le groupe sans PPM significatif et 6% dans le groupe avec PPM modéré.

Pour expliquer que la mortalité précoce n'est pas significativement supérieure dans le groupe à haut risque PLF/PPM, une des hypothèses avancée est que malgré la possible présence d'une dysfonction ventriculaire gauche intrinsèque, ces patients conservent une FEVG normale. Il persiste donc une certaine réserve contractile qui permet de compenser l'effet délétère du PPM malgré l'abaissement du VES.

De plus, notre recueil débutant 10 ans plus tard que ceux des deux études précédentes, nos patients ont dû bénéficier de l'évolution des techniques médicochirurgicales.

## **6.3 Le RA avec bas débit paradoxal**

Sur l'ensemble des patients opérés, nous avons trouvé une prévalence de 26% de RA avec PLF, ce qui est comparable à celle retrouvée dans d'autres études (14,18,22), qu'elles aient utilisé l'échographie ou le cathétérisme. Cela confirme encore une fois la réalité de l'existence de cette entité parfois controversée. Le groupe de Pibarot(18), premier à décrire cette entité, a retrouvé par échographie 35% de patients en ayant un, cependant cette prévalence a été remise en question car des erreurs de mesures potentielles inhérentes à la méthode échographique peuvent entraîner une surestimation de sa prévalence.

Afin de contourner de potentielles « erreurs échographiques », Minners et al.(14) exploitant une base de données de cathétérisme, a retrouvé 30% des patients avec RA à bas débit et FEVG préservée. Une autre étude plus récente de 2011 de Herrmann et al.(22), bien que la



cohorte soit de petite taille (61 patients), retrouve par cathétérisme, un pourcentage plus faible avec 18% de RA avec PLF.

Notre étude a également analysé le devenir de ces patients opérés à 5 et 10 ans : de façon similaire à ce qui a été retrouvé dans l'étude canadienne (18), leur survie est significativement et indépendamment diminuée par rapport à ceux ayant un débit préservé  $> 35\text{ml/m}^2$ . Cette surmortalité n'est pas retrouvée dans une série de patients issus de l'étude SEAS qui évoque plutôt un devenir à long terme, similaire à des sténoses aortiques modérées (24).

La question restant en suspens au regard de ces patients est le bénéfice potentiel du RVA. Un travail récent de l'équipe de Pibarot (25) démontre que les patients avec bas débit et bas gradient « paradoxal » ont, de façon significative, un bien meilleur devenir lorsqu'ils sont opérés que lorsqu'ils sont traités médicalement. Notre étude, ne comportant que des patients opérés, ne peut répondre à cette question.

Nous n'avons pas créé de groupe différenciant les patients avec bas gradient et haut gradient car l'analyse univariée du gradient moyen n'était pas significative. Cette absence de dichotomie explique que la moyenne des gradients moyens des groupes avec un PLF soit équivalente au 2 groupe sans. Ces groupes mélangent des patients à bas gradient et d'autres à haut gradient. Adda et al. (21) explique que la présence d'un haut gradient associé à un bas débit pour rapport aux patients avec un bas gradient et bas débit, par la présence d'une surface aortique significativement plus faible. Déjà Dumesnil et al. (25) indiquait cela en évoquant que les patients à bas débit/haut gradient, par rapport à ceux à bas débit/bas gradient, avait probablement une meilleure réserve contractile, ce qui leur permettait une meilleure survie périopératoire malgré une sévérité supérieure de la sténose aortique initiale.

## **6.4 La disproportion patient-prothèse**

Dans notre travail, le PPM est relativement important avec une prévalence de 54% (soit 47% de PPM modéré et 7% de PPM sévère), ces chiffres sont concordants avec ceux retrouvés dans d'autres études (33).

Bien que longtemps débattu, le PPM est à présent reconnu comme un facteur de risque de morbidité et de mortalité chez des patients recevant une prothèse aortique. Sa présence entraîne une diminution des capacités fonctionnelles, un risque accru de présenter des épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë et chronique, une augmentation de l'incidence des événements cardiaques tardifs, une régression moindre de l'hypertrophie ventriculaire gauche, une diminution de la réserve coronaire ou encore une diminution de la FEVG.(34)

Récemment, Cohen et al.(41) ainsi que Urso et al.(59) rappellent que le PPM sévère est un facteur prédictif de mortalité précoce quelle que soit la fonction ventriculaire gauche ; la question est moins tranchée pour les PPM modérés qui n'ont pas montré d'impact significatif sur la mortalité à court terme, en dehors des patients souffrant d'une FEVG altérée (40).

Par contre, Mohty et al.(60) a démontré un rôle significatif du PPM modéré associé à une dysfonction ventriculaire gauche dans la mortalité au long cours.

D'autres études (44,49,56,57,73), utilisant l'aire géométrique pour définir la présence du PPM, n'ont pu retrouver un quelconque impact sur le devenir des patients après RVA. Mais l'aire géométrique n'est pas corrélée avec les gradients hémodynamiques retrouvés in vivo (34).

En 2006, rappelant que les études infirmant l'importance du PPM dans la survie à long-terme avaient été réalisées sur des populations hétérogènes incluant des patients ayant eu un RVA pour des pathologies multiples (RA, Insuffisance Aortique, maladie mixte), Tasca et al.(74) préfère inclure uniquement des patients ayant un RA calcifié pur. En éliminant ce risque de biais, il a retrouvé un impact significatif sur le devenir de ces patients.

Afin de concilier les données concernant l'impact du PPM sur la mortalité après RVA, une large métaanalyse de Head et al. reprenant 34 études ayant utilisé l'aire valvulaire effective in vivo et plus de 27186 patients, retrouve une corrélation significative entre la présence de PPM quelles que soit sa sévérité, et la mortalité au long cours (33).

Notre étude, dont la cohorte a l'avantage de présenter une population homogène de RA serré sans autre valvulopathie significative associée et avec une FEVG conservée, confirme que la présence d'un PPM même modéré après le RVA d'un RA serré isolé, est un prédicteur de

mortalité globale à long terme indépendamment des autres prédicteurs de mortalité dans cette population.

## **6.5 Impact du PPM chez les patients à bas débit "paradoxal"**

La présente étude est la première à analyser la prévalence et l'impact du PPM chez des patients opérés pour des RA serrés isolés à bas débit paradoxal malgré une FEVG préservée.

Nous avons démontré que près de 56% des patients ayant un RA serré associé à un PLF présentent un PPM au moins modéré en post opératoire, ce groupe concerne alors 15% de la population initiale. Comparé à ceux ayant un RA classique (débit normal) et sans PPM post opératoire, ceux ayant un PLF et un PPM ont, de manière indépendante, une survie significativement diminuée à 10 ans.

De rares études ont analysé l'impact du PPM dans les RA à bas débit mais FEVG altérée. Ainsi en 2006, Kulik et al.(15) ont pu démontrer que dans la population de patients à bas gradient mais avec une FEVG < 50%, le PPM avait également un rôle néfaste sur la survie au long cours par rapport à celle sans PPM. En fait au décours du RVA il est observé un remodelage bénéfique du ventricule gauche grâce à la diminution de la contrainte pariétale, ce qui fait régresser l'HVG et améliore les performances hémodynamiques. Les patients avec altération de la FEVG sont donc très sensibles à la persistance d'une post charge relativement élevée du fait de la moindre levée de l'obstacle aortique dans le contexte de PPM. Ceci explique en partie pourquoi le PPM a un effet négatif sur le devenir de ces patients.

Comme l'ont constaté J. Adda et al.(21), les principaux mécanismes du bas débit cardiaque "paradoxal" sont l'élévation de la postcharge globale comme en témoigne les résistances vasculaires augmentées et la réduction de la compliance artérielle. Dans leur travail, ils démontrent qu'une dysfonction ventriculaire gauche intrinsèque révélée par l'étude des déformations myocardique peut être présente malgré une FEVG normale.

L'étude de Herrmann et al. en 2011 (22) démontre également que les patients avec RA serré à bas débit et FEVG préservée ont une dysfonction myocardique intrinsèque analysée par le

déplacement de l'anneau mitral en échocardiographie, de même cette étude a montré un taux de fibrose par IRM et par biopsie myocardique équivalent à ceux ayant un RA serré à FEVG altérée.

A l'opposé de ces études, Monin et al. en 2007 (75), ne retrouve pas d'effet du PPM sur la survie au long cours des patients présentant un RA avec bas débit, bas gradient et altération de la FEVG <35%, car contrairement à Ruel et al. (76) et à Blais et al. (55), son étude a éliminé dans leur population, les endocardites, les chirurgies d'urgence, les PAC et les autres facteurs de mortalités qui grèvent le pronostic. Mais il est possible que le nombre de patients inclus ne soit pas suffisant (139 patients) pour démontrer un quelconque effet du PPM.

Finalement, les résultats des études précédentes et de la nôtre ne nous semblent pas inattendus, en effet, la revue de chacune des études évoque une graduation continue de la "maladie RA", avec une altération progressive de la fonction ventriculaire commençant par une altération de la contraction intrinsèque, puis une baisse du débit cardiaque et enfin une baisse de la FEVG et du gradient transvalvulaire signant la gravité de la maladie.

## **6.6 Limites**

Notre étude est observationnelle et rétrospective, comprenant toutes les limitations inhérentes à cette méthodologie. Le recueil rétrospectif de la cause exacte de décès étant parfois indisponible, nous avons privilégié la mortalité globale comme critère principal et non pas la mortalité cardiovasculaire afin d'éviter les potentiels biais dans la classification des causes de décès.

Il existe probablement un biais de sélection dans cette cohorte : en effet tous les patients adressés pour une coronarographie après un diagnostic échocardiographique de RA serré n'ont pas eu un bilan hémodynamique complet avec franchissement de la valve aortique. La prévalence du RA serré avec PLF a donc pu être sous estimée. Cependant, nos résultats diffèrent peu de ceux des études utilisant la méthode échographique pour inclure des patients porteurs de RA.

Nous avons utilisé la FEVG provenant du cathétérisme qui a pu ne pas dépister une altération précoce et masquée de la fonction ventriculaire gauche. Une meilleure sensibilité de cette dysfonction ventriculaire précoce aurait pu être obtenue avec l'étude échographique de l'onde S à l'anneau mitral en DTI ou surtout l'utilisation du 2D-Strain qui n'est apparu en pratique courante que tardivement dans la période de recueil.

Nous ne disposons pas des données périopératoires qui auraient pu influencer l'analyse de la mortalité précoce, comme le temps de clampage aortique, le nombre de pontages éventuellement réalisés ou encore la nécessité de réintervenir pour des causes hémorragiques ou infectieuses ; cela évoqué, la prévalence de décès à 1 mois était de 4.5% dans notre cohorte et n'était pas affectée par la présence du PLF et du PPM ; par conséquent une analyse détaillée des prédicteurs de mortalité opératoire n'était pas indispensable et ne faisait pas l'objet de ce travail.

Ne disposant pas de toutes les données échographiques postopératoires, nous avons utilisé les surfaces valvulaires effectives de la littérature. Cette méthode a été utilisée dans une majeure partie des grandes études concernant le PPM et les valeurs ont été extraites à partir de grande cohortes de laboratoires d'échographies reconnus avec des examens réalisées généralement à un an de la chirurgie cardiaque.

Le nombre de patients ayant un PPM sévère n'était pas suffisamment important pour déterminer sa significativité au long cours. Cependant, l'analyse de l'effet de l'EOAi en variable continue ressort comme un prédicteur de survie à long terme dans les analyses univariées et multivariées comme cela a déjà été démontré dans d'autres études.(43,55)

## 7 CONCLUSION

Notre étude est originale, car elle est la première à analyser l'impact de la survenue d'un PPM chez des patients opérés d'un rétrécissement aortique à bas débit malgré une FEVG préservée. Sa prévalence n'est pas négligeable, en effet 56% des patients sont concernés et représentent 15% de notre cohorte.

A l'aide d'une large cohorte de patients opérés, basée exclusivement sur des données de cathétérisme cardiaque, nous avons donc pu mettre en lumière que la mortalité à long terme est indépendamment et significativement plus importante chez les patients :

- avec un PLF isolé en préopératoire
- avec un PPM isolé en postopératoire
- avec un PLF et qui présentent un PPM en postopératoire

Nous insistons sur la nécessité de mieux dépister ces patients dans le bilan préopératoire et de poursuivre la constante amélioration de la prise en charge chirurgicale, afin de tenter d'éviter la survenue d'un PPM, en particulier chez les patients ayant un RA serré et un bas débit systémique, même si la FEVG est apparemment préservée.

## 8 TABLE DES FIGURES

<b>FIGURE 1 : DIFFÉRENTS TYPES DE BICUSPIDIES .....</b>	<b>21</b>
<b>FIGURE 2 : VALVE AORTIQUE DÉGÉNÉRATIVE CALCIFIÉE.....</b>	<b>22</b>
<b>FIGURE 3 : SURVIE AVEC ET SANS REMPLACEMENT VALVULAIRE AORTIQUE .....</b>	<b>27</b>
<b>FIGURE 4 : RELATION PRÉDITE ENTRE LA SURFACE VALVULAIRE ET LE GRADIENT MOYEN.....</b>	<b>29</b>
<b>FIGURE 5 : SURVIE À 3 ANS APRÈS RVA CHEZ LES PATIENTS AVEC RA ET PLF, AVEC HAUT OU BAS GRADIENT .....</b>	<b>31</b>
<b>FIGURE 6 : DISTRIBUTION ENTRE PROTHÈSES MÉCANIQUES ET BIOPROTHÈSES AORTIQUES EN FONCTION DE L'ÂGE.....</b>	<b>34</b>
<b>FIGURE 7 : DIFFÉRENTS TYPES DE PROTHÈSES VALVULAIRES .....</b>	<b>36</b>
<b>FIGURE 8 : COMPLICATIONS PROTHÈSES MÉCANIQUES.....</b>	<b>38</b>
<b>FIGURE 9 : DÉGÉNÉRESCENCE DES BIOPROTHÈSES CHEZ LES PATIENTS JEUNES .....</b>	<b>39</b>
<b>FIGURE 10 : DÉGÉNÉRESCENCE DE BIOPROTHÈSE.....</b>	<b>40</b>
<b>FIGURE 11 : ORGANIGRAMME POUR LA SELECTION DE LA PROTHESE VALVULAIRE.....</b>	<b>42</b>
<b>FIGURE 12 : COMPARAISON THÉORIQUE DES GRADIENTS MOYENS TRANSVALVAIRES CHEZ CINQ PATIENTS RECEVANT LA MÊME PROSTHÈSE VALVULAIRE MAIS AYANT DIFFÉRENTES SURFACES CORPORELLES.....</b>	<b>43</b>
<b>FIGURE 13 : EOA D'UNE BIOPROTHÈSE ET D'UNE VALVE MÉCANIQUE DOUBLE AILETTE .....</b>	<b>46</b>
<b>FIGURE 14 : IMPACT DU PPM SUR LA SURVIE GLOBALE.....</b>	<b>50</b>
<b>FIGURE 15 : EXEMPLE DE TABLE DONNANT L'EOAI PRÉDITE EN FONCTION DE LA TAILLE DE LA PROTHÈSE VALVULAIRE ET DE LA SURFACE CORPORELLE.....</b>	<b>51</b>
<b>FIGURE 16 : RÉPARTITIONS DE PATIENTS DANS LES GROUPES .....</b>	<b>62</b>
<b>FIGURE 17 : COURBE DE SURVIE À 10 ANS DES PATIENTS AVEC PPM MODÉRÉ OU SÉVÈRE VS. CEUX SANS PPM.....</b>	<b>64</b>
<b>FIGURE 18 : COURBE DE SURVIE À 10 ANS DES PATIENTS AVEC RVA EN FONCTION DE LEUR VOLUME D'ÉJECTION SYSTOLIQUE INDEXÉ PRÉOPÉRATOIRE.....</b>	<b>65</b>
<b>FIGURE 19 : COURBE DE SURVIE À 10 ANS DES PATIENTS AVEC OU SANS PPM ET/OU BAS DÉBIT PARADOXAL.....</b>	<b>66</b>
<b>FIGURE 20 : RISQUE RELATIF DE MORTALITÉ DES 4 GROUPES EN ANALYSE MULTIVARIÉE.....</b>	<b>68</b>

## 9 TABLEAUX

**TABLEAU N°1 : VALEUR DES AIRES VALVULAIRES EFFECTIVES (EOA) IN VIVO DES PROTHÈSES IMPLANTÉES DANS CETTE COHORTE..... 60**

**TABLEAU N°2 : RÉPARTITION DES VALVES IMPLANTÉES ET NOMBRE DE PPM (EOAI  $\leq$  0,85CM<sup>2</sup>/M<sup>2</sup>) POUR CHAQUE MODÈLE ..... 61**

**TABLEAU N°3 : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET PARACLIQUES DES PATIENTS DE LA COHORTE. .... 63**

**TABLEAU N°4 : ANALYSE UNIVARIÉE DES PRÉDICTEURS DE MORTALITÉ ..... 69**

**TABLEAU N°5 : ANALYSE MULTIVARIÉE DES PRÉDICTEURS DE MORTALITÉ.. 70**



## 10 REFERENCES

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:630-4.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal* 2003;24:1231-43.
3. Roudaut R. Le rétrécissement aortique valvulaire de l'adulte : vers une épidémie ? *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique* 2008;2008:7-8.
4. Movahed MR, Hepner AD, Ahmadi-Kashani M. Echocardiographic prevalence of bicuspid aortic valve in the population. *Heart, lung & circulation* 2006;15:297-9.
5. Nistri S, Basso C, Marzari C, Mormino P, Thiene G. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *The American journal of cardiology* 2005;96:718-21.
6. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1226-33.
7. <http://emedicalppt.blogspot.fr>.
8. Otto C, O'Brien. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart* 2001;85:601-602.
9. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:598-675.
10. Members AT, Vahanian A, Alfieri O et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal* 2012.
11. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
12. Schwarz F, Baumann P, Manthey J et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66:1105-10.
13. Tissot CM, Attias D, Himbert D et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2011;7:49-56.
14. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *European heart journal* 2008;29:1043-8.
15. Kulik A, Burwash IG, Kapila V, Mesana TG, Ruel M. Long-term outcomes after valve replacement for low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 2006;114:I553-8.

16. Monin JL, Quere JP, Monchi M et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-24.
17. Pibarot P, Dumesnil JG, Mathieu P. [New insight into the treatment of aortic stenosis]. *Medecine sciences : M/S* 2007;23:81-7.
18. Hachicha Z, Dumesnil J, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-2864.
19. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of Patients With Aortic Stenosis, Small Valve Area, and Low-Flow, Low-Gradient Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2012.
20. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:169-80.
21. Adda J, Mielot C, Giorgi R et al. Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis Despite Normal Ejection Fraction Is Associated With Severe Left Ventricular Dysfunction as Assessed by Speckle-Tracking Echocardiography Clinical Perspective. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2012;5:27-35.
22. Herrmann S, Stork S, Niemann M et al. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:402-12.
23. Barasch E, Fan D, Chukwu EO et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *The Journal of heart valve disease* 2008;17:81-8.
24. Jander N, Minners J, Holme I et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887-95.
25. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *European heart journal* 2010;31:281-9.
26. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009;119:1034-48.
27. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-641.
28. Kontos GJ, Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ, Pluth JR, Danielson GK. Thrombotic obstruction of disc valves: Clinical recognition and surgical management. *The Annals of Thoracic Surgery* 1989;48:60-65.
29. Minami K, Zittermann A, Schulte-Eistrup S, Koertke H, Korfer R. Mitroflow synergy prostheses for aortic valve replacement: 19 years experience with 1,516 patients. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1699-705.
30. McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E et al. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1410-6.

31. Farivar RS, Cohn LH. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003;126:969-975.
32. Herzog CA. Long-Term Survival of Dialysis Patients in the United States With Prosthetic Heart Valves: Should ACC/AHA Practice Guidelines on Valve Selection Be Modified? *Circulation* 2002;105:1336-1341.
33. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *European heart journal* 2012;33:1518-29.
34. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006;92:1022-9.
35. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978;58:20-4.
36. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Valve prosthesis hemodynamics and the problem of high transprosthetic pressure gradients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1992;6 Suppl 1:S34-7; discussion S38.
37. Pibarot P, Dumesnil JG, Jobin J, Lemieux M, Honos G, Durand LG. Usefulness of the indexed effective orifice area at rest in predicting an increase in gradient during maximum exercise in patients with a bioprosthesis in the aortic valve position. *The American journal of cardiology* 1999;83:542-546.
38. Dumesnil JG, Honos GN, Lemieux M, Beauchemin J. Validation and applications of indexed aortic prosthetic valve areas calculated by Doppler echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;16:637-43.
39. Rahimtoola SH. Perspective on valvular heart disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology* 1989;14:1-23.
40. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch: an update. *Current cardiology reports* 2011;13:250-7.
41. Cohen RG, Bourne ET. Industry-generated charts for the selection of stented aortic valve prostheses: clinical tool or marketing ploy? *Ann Thorac Surg* 2011;91:1001-2.
42. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:1131-41.
43. Pibarot P, Dumesnil JG, Lemieux M, Cartier P, Metras J, Durand LG. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *The Journal of heart valve disease* 1998;7:211-8.
44. Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement. *Circulation* 2005;111:3221-9.
45. Ruel M, Rubens FD, Masters RG et al. Late incidence and predictors of persistent or recurrent heart failure in patients with aortic prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:149-59.

46. Mohty D, Malouf JF, Girard SE et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival in patients with small St Jude Medical mechanical prostheses in the aortic position. *Circulation* 2006;113:420-6.
47. Milano A, De Carlo M, Mecozzi G et al. Clinical outcome in patients with 19-mm and 21-mm St. Jude aortic prostheses: comparison at long-term follow-up. *The Annals of thoracic surgery* 2002;73:37-43.
48. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2005;79:505-10.
49. Knez I, RienmullerRienmüller R, Maier R et al. Left ventricular architecture after valve replacement due to critical aortic stenosis: an approach to dis-/qualify the myth of valve prosthesis-patient mismatch? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2001;19:797-805.
50. Del Rizzo DF, Abdoh A, Cartier P, Doty D, Westaby S. Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement with stentless valves. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1999;11:114-20.
51. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:3170-5.
52. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002;105:470-6.
53. Nemes A, Forster T, Csanady M. Decreased aortic distensibility and coronary flow velocity reserve in patients with significant aortic valve stenosis with normal epicardial coronary arteries. *The Journal of heart valve disease* 2004;13:567-73.
54. Rao V, Jamieson WR, Ivanov J, Armstrong S, David TE. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation* 2000;102:III5-9.
55. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108:983-8.
56. Fernandez J, Chen C, Laub GW et al. Predictive value of prosthetic valve area index for early and late clinical results after valve replacement with the St Jude Medical valve prosthesis. *Circulation* 1996;94:II109-12.
57. Medalion B, Blackstone EH, Lytle BW, White J, Arnold JH, Cosgrove DM. Aortic valve replacement: is valve size important? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2000;119:963-974.
58. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction:result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000;101:1940-6.
59. Urso S, Sadaba R, Aldamiz-Echevarria G. Is patient-prosthesis mismatch an independent risk factor for early and mid-term overall mortality in adult patients undergoing aortic valve replacement? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2009;9:510-518.

60. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:39-47.
61. Pibarot P, Dumesnil JG. Valve prosthesis-patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:1136-9.
62. Pibarot P, Dumesnil JG, Cartier PC, Métras J, Lemieux MD. Patient-prosthesis mismatch can be predicted at the time of operation. *The Annals of thoracic surgery* 2001;71.
63. Doss M, Martens S, Wood JP et al. Aortic leaflet replacement with the new 3F stentless aortic bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2005;79:682-5; discussion 685.
64. Siniawski H, Lehmkuhl H, Weng Y et al. Stentless aortic valves as an alternative to homografts for valve replacement in active infective endocarditis complicated by ring abscess. *Ann Thorac Surg* 2003;75:803-808.
65. Wyss TR, Bigler M, Stalder M et al. Absence of prosthesis-patient mismatch with the new generation of Edwards stented aortic bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:884-7; discussion 887-8.
66. Rosenhek R, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Normal values for Doppler echocardiographic assessment of heart valve prostheses. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2003;16:1116-27.
67. FDA-USA. MITROFLOW AORTIC PERICARDIAL HEART VALVE.
68. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009;22:975-1014; quiz 1082-4.
69. SJM Biocor® Stented Valve System with FlexFit™ Stent.
70. FDA-USA. SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA : Epic™ Supra Valve aortic sizes 19, 21, 23, 25, and 27 mm. 2007.
71. FDA-USA. Summary of Safety and Effectiveness Data: Trifecta™ Valve P100029 : aortic sizes 19, 21, 23, 25, 27, and 29mm. 2011.
72. Livertout V, Pagnoux R. Le Limousin, une région d'Europe. *INSEE France* 2000:5.

73. Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WRE et al. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003;126:783-793.
74. Tasca G, Mhagna Z, Perotti S et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on cardiac events and midterm mortality after aortic valve replacement in patients with pure aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:570-6.
75. Monin JL, Monchi M, Kirsch ME et al. Low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch on survival. *European heart journal* 2007;28:2620-6.
76. Ruel M, Al-Faleh H, Kulik A, Chan KL, Mesana TG, Burwash IG. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1036-44.

# 11 TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	18
2	GENERALITES.....	20
2.1	Le rétrécissement aortique calcifié.....	20
2.1.1	Epidémiologie.....	20
2.1.2	Physiopathologie.....	22
2.1.3	Diagnostic positif.....	23
2.1.3.1	Déroulement de l'examen échographique.....	24
2.1.3.2	Déroulement de l'examen hémodynamique invasif.....	25
2.1.4	Clinique.....	25
2.1.5	Traitement.....	27
2.1.5.1	Traitement spécifique.....	27
2.1.5.2	Traitements symptomatiques.....	28
2.2	Le rétrécissement aortique à bas débit.....	29
2.3	Les prothèses valvulaires.....	33
2.3.1	Généralités.....	33
2.3.2	Les différents type de prothèses.....	34
2.3.2.1	Les valves mécaniques.....	34
2.3.2.2	Les valves biologiques.....	35
2.3.3	Avantages et inconvénients des différents types de prothèses valvulaires.....	36
2.3.3.1	Les prothèses mécaniques.....	36
2.3.3.2	Les prothèses biologiques.....	38
2.3.3.3	Complications communes et implications cliniques.....	40
2.3.4	Choix du modèle de prothèse.....	42

2.4	La Disproportion Patient-Prothèse .....	44
2.4.1	Historique et définition.....	44
2.4.2	Epidémiologie du PPM .....	47
2.4.3	L'impact du PPM dans le suivi des patients .....	47
2.4.3.1	Les capacités fonctionnelles .....	47
2.4.3.2	L'insuffisance cardiaque.....	47
2.4.3.3	L'incidence des événements cardiaques tardifs.....	48
2.4.3.4	L'hypertrophie ventriculaire gauche .....	48
2.4.3.5	La réserve coronaire.....	48
2.4.3.6	La fonction systolique ventriculaire gauche .....	49
2.4.3.7	La mortalité précoce, à long terme et enjeux .....	49
2.4.4	Prévention du PPM.....	51
3	SITUATION ET OBJECTIFS .....	53
4	METHODES .....	54
4.1	Sélection des patients et collection des données .....	54
4.2	Cathétérisme cardiaque.....	56
4.3	Critère principal d'évaluation .....	57
4.4	Méthodes statistiques.....	57
5	RESULTATS .....	59
5.1	Comparaison des données entre les 4 groupes .....	62
5.1.1	Mortalité précoce à un mois .....	64
5.1.2	Survie à long terme des différents groupes .....	64
5.2	Analyse univariée des prédicteurs de mortalité.....	67
5.3	Analyse multivariée des prédicteurs de mortalité.....	67



6	DISCUSSION .....	71
6.1	Choix de la population.....	71
6.2	Mortalité précoce.....	72
6.3	Le RA avec bas débit paradoxal .....	72
6.4	La disproportion patient-prothèse.....	73
6.5	Impact du PPM chez les patients à bas débit "paradoxal" .....	75
6.6	Limites .....	76
7	CONCLUSION .....	78
8	TABLE DES FIGURES.....	79
9	TABLEAUX .....	80
10	REFERENCES.....	81
11	TABLE DES MATIERES .....	87



# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.



# Prévalence et Impact de la Disproportion Patient-Prothèse Après Chirurgie Valvulaire chez les Patients avec Rétrécissement Aortique à Bas Débit Paradoxal

Cyrille BOULOGNE, le 24/10/2012

## Résumé

**Rationnel** : Les patients avec un rétrécissement aortique serré à bas débit paradoxal sont à un stade avancé de leur maladie. La disproportion patient-prothèse est un facteur prédictif indépendant de mortalité à long terme. L'impact du PPM sur la survie à long terme chez ces patients avec un bas débit paradoxal n'ont pas été étudiés.

**Objectifs** : analyser la prévalence et l'impact sur la survie à long terme de la présence simultanée d'un PLF et de la survenue d'un PPM après remplacement valvulaire aortique.

**Résultats** : Parmi 677 patients, un bas débit paradoxal a été retrouvé chez 26% des patients. Après RVA, 54% des patients avaient un PPM sévère ou modéré, et 15% avaient un PLF associé à un PPM. Les patients ayant un PLF et un PPM étaient significativement plus âgés et avaient plus de comorbidités. Ces patients avaient plus fréquemment bénéficié de pontages aortocoronariens et de l'implantation de bioprothèses. La survie globale à 10 ans était significativement réduite dans le groupe PLF/PPM (37±9%) par rapport au groupe noPLF/noPPM (70±5 %; p=0.002) après ajustement pour toutes les variables prédictives de survie (RR= 2,72 CI: 1,5-4,4 ; p=0,0003)

**Conclusion** : Cette large série basée exclusivement sur des données de cathétérisme cardiaque montre pour la première fois que les patients ayant un PLF préopératoire et un PPM postopératoire ont une survie à long terme significativement réduite. Par conséquent toutes les précautions doivent être prises lors de la chirurgie valvulaire aortique pour tenter d'éviter la survenue d'un PPM chez les patients ayant un RA serré et un bas débit systémique même si la FEVG est apparemment préservée.

**Mots Clés** : Rétrécissement aortique, Bas débit paradoxal, Remplacement valvulaire aortique, Disproportion patient-prothèse, Survie à long terme

**Titre et résumé en anglais** : voir page 94 de la thèse.

**Discipline administrative** : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE.

FACULTE DE MEDECINE LIMOGES  
2 rue du Dr Marcland. 87000 LIMOGES

# Prevalence and Impact of Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement in Patients with Paradoxical Low Flow Severe Aortic Stenosis

## Abstract

**Background:** Patients with severe Aortic Stenosis and paradoxical low flow have worse outcome compared to those with severe AS but a normal flow. Moreover, Prosthesis-Patient Mismatch (PPM) after AVR is a predictor of bad outcome. However, the prevalence and impact of PPM in patients with severe AS and PLF on long-term survival has never been assessed.

**Aim** was to analyze the prevalence and the impact on long-term survival of PPM in patient with severe AS and PLF undergoing AVR.

**Methods and results:** In 677 patients, Twenty-six percent (178) of patients had PLF. After AVR, 54% of patients had severe or moderate PPM, whereas 15% had simultaneous PLF and PPM. Compared to patients with noPLF/no PPM those with PLF and PPM were significantly older, with more comorbidities. They also had more frequently a combined CABG, and bioprostheses. 30 days operative mortality was not significantly different from that of patients without PLF and PPM. However, 10 years survival rate was significantly reduced in the PLF-PPM (37±9%) group compared to no PLF-no PPM (70±5 %; p=0,002) in multivariate analysis adjusting for all predictors of survival (HR= 2,72 CI: 1,5-4,4 ; p=0,0003)

**Conclusion:** The results of this large study based exclusively on catheterization data shows for the 1<sup>st</sup> time that patients with preoperative PLF and concomitant post operative PPM have worse outcome when compared to those who don't have any of these 2 conditions. Patients with PLF are at an advanced stage of their disease and every effort should be made to prevent the occurrence of PPM in patients with severe AS and low flow despite an apparently preserved LVEF.

**Key words:** Aortic Stenosis, Paradoxical Low Flow, Aortic Valve Replacement, Prosthesis-Patient Mismatch, Long-Term Survival



**Prévalence et Impact de la Disproportion Patient-Prothèse  
Après Chirurgie Valvulaire chez les Patients avec  
Rétrécissement Aortique à Bas Débit Paradoxal**

Cyrille BOULOGNE, le 24/10/2012

## Résumé

**Rationnel** : Les patients avec un rétrécissement aortique serré à bas débit paradoxal sont à un stade avancé de leur maladie. La disproportion patient-prothèse est un facteur prédictif indépendant de mortalité à long terme. L'impact du PPM sur la survie à long terme chez ces patients avec un bas débit paradoxal n'ont pas été étudiés.

**Objectifs** : analyser la prévalence et l'impact sur la survie à long terme de la présence simultanée d'un PLF et de la survenue d'un PPM après remplacement valvulaire aortique.

**Résultats** : Parmi 677 patients, un bas débit paradoxal a été retrouvé chez 26% des patients. Après RVA, 54% des patients avaient un PPM sévère ou modéré, et 15% avaient un PLF associé à un PPM. Les patients ayant un PLF et un PPM étaient significativement plus âgés et avaient plus de comorbidités. Ces patients avaient plus fréquemment bénéficié de pontages aortocoronariens et de l'implantation de bioprothèses. La survie globale à 10 ans était significativement réduite dans le groupe PLF/PPM (37±9%) par rapport au groupe noPLF/noPPM (70±5 %; p=0.002) après ajustement pour toutes les variables prédictives de survie (RR= 2,72 CI: 1,5-4,4 ; p=0,0003)

**Conclusion** : Cette large série basée exclusivement sur des données de cathétérisme cardiaque montre pour la première fois que les patients ayant un PLF préopératoire et un PPM postopératoire ont une survie à long terme significativement réduite. Par conséquent toutes les précautions doivent être prises lors de la chirurgie valvulaire aortique pour tenter d'éviter la survenue d'un PPM chez les patients ayant un RA serré et un bas débit systémique même si la FEVG est apparemment préservée.

**Mots Clés** : Rétrécissement aortique, Bas débit paradoxal, Remplacement valvulaire aortique, Disproportion patient-prothèse, Survie à long terme

**Titre et résumé en anglais** : voir page 94 de la thèse.

**Discipline administrative** : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE.

**FACULTE DE MEDECINE LIMOGES**  
2 rue du Dr Marcland. 87000 LIMOGES