



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt de l'étude des anomalies de multimérisation du facteur
Willebrand pour l'identification des insuffisances aortiques post-TAVI**

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2016 à 14h
au Pôle Recherche
Par Flavien VINCENT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric VAN BELLE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Francis JUTHIER

Monsieur le Docteur Guillaume SCHURTZ

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Sophie SUSEN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
ETO	Echographie trans-oesophagienne
ETT	Echographie trans-thoracique
IAo	Insuffisance aortique
IDM	Infarctus du myocarde
IM	Insuffisance mitrale
MHPM	Multimères de haut poids moléculaire
RAo	Rétrécissement aortique
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TDM	Tomodensitométrie
TO-ADP	Temps d'occlusion à cartouche ADP
VWF	Von Willebrand Factor (facteur von Willebrand)
VWF:Ag	Taux d'antigène du facteur Willebrand
VWF:CB	Capacité de liaison du VWF au collagène

Table des matières

Résumé	14
Introduction	15
I. Le rétrécissement aortique	15
II. Le remplacement valvulaire aortique chirurgical	16
III. Le remplacement valvulaire aortique percutané	17
A. Historique	17
B. Procédure TAVI.....	18
1. Abords vasculaires	18
2. Traitement anti-thrombotique péri-procédure	19
3. Procédure d'implantation de la valve	19
a) <i>Différents types de valve</i> :	20
i. <i>Valve expansible au ballon</i>	20
ii. <i>Valves auto-expansibles</i>	20
iii. <i>Valves de seconde génération</i>	20
b) Fermeture de l'abord vasculaire	21
C. Elargissement des indications	21
1. Patients à « haut risque ».....	21
2. Patients à « risque intermédiaire »	22
D. Limites actuelles du TAVI	22
E. L'importance du diagnostic des insuffisances aortiques	23
1. Etiologie des insuffisances aortiques :	23
a) <i>Calcifications</i>	23
b) <i>Mesure de l'anneau aortique et taille de la bioprothèse</i>	23
c) <i>Le type de prothèse</i>	24
d) <i>Le positionnement de la prothèse</i>	25
2. Incidence	25
3. Conséquences des insuffisances aortiques paravalvulaires.....	25
a) <i>Sur la mortalité</i>	25
b) <i>Conséquences hémodynamiques</i>	26
c) <i>Sur le plan fonctionnel</i>	27
4. Traitement des insuffisances aortiques paravalvulaires post-TAVI.....	27
5. Evaluation des insuffisances aortiques	28
a) <i>La méthode échographique et ses limites</i>	28

b) Méthode angiographique :	30
c) Méthode hémodynamique :	32
IV. Anomalies de multimérisation du facteur Willebrand et valvulopathies	33
1. Le facteur von Willebrand.....	33
2. Sténose aortique et anomalies du facteur Willebrand.....	35
3. Insuffisance valvulaire et anomalies du facteur Willebrand.....	36
4. Dysfonction de prothèse valvulaire et anomalies du facteur Willebrand	36
5. Intérêt de la mesure TO-ADP par PFA-100® dans l'étude du déficit en MHPM du facteur Willebrand	37
V. Hypothèse.....	37
VI. Objectifs.....	38
Matériels et méthodes	39
I. Population étudiée	39
A. ETT pré-procédure	39
B. Scanner pré-procédure	40
C. Environnement pharmacologique anti-thrombotique	40
II. Protocole de l'étude	41
A. Réalisation de la procédure TAVI	41
B. Protocole de réalisation des prélèvements sanguins :.....	41
C. Evaluation ETO de l'insuffisance aortique	43
III. Définition des groupes	44
IV. Analyses biologiques	44
A. Analyse quantitative du facteur Willebrand	44
1. Analyse du taux d'antigène du facteur Willebrand	44
B. Analyse fonctionnelle du facteur Willebrand	45
1. Analyse du TO-ADP	45
2. Analyse de la capacité de liaison du VWF au collagène.....	45
C. Analyse multimérique du facteur Willebrand.....	45
D. Rapport entre l'activité fonctionnelle et le taux de VWF:Ag	46
V. Suivi clinique.....	46
VI. Analyses statistiques.....	47
Résultats.....	49
I. Caractéristiques cliniques des patients	49
A. Caractéristiques biologiques des patients avant implantation	51
II. Résultats de la procédure TAVI.....	51
A. Facteurs associés à la présence d'une IAO post-procédure	52
III. Cinétique des anomalies de multimérisation du VWF per-procédure TAVI... ..	53
A. Cinétique de la répartition des multimères du VWF per-procédure	53
1. Cinétique des MHPM dans chacun des 3 groupes	53
2. Comparaison des cinétiques des MHPM entre les 3 groupes	54
B. Cinétique de l'évaluation fonctionnelle du VWF par le TO-ADP	55
1. Cinétiques du TO-ADP dans chacun des 3 groupes.....	55
2. Comparaison des cinétiques du TO-ADP entre les 3 groupes.....	56
C. Influence du traitement par clopidogrel sur les analyses biologiques du facteur willebrand	57
1. Ratio des MHPM du VWF selon le traitement par clopidogrel	57
2. TO-ADP selon le traitement par clopidogrel.....	58
D. Influence de la présence d'une insuffisance mitrale sur les anomalies de multimérisation du facteur willebrand.....	59
1. MHPM du VWF selon la présence d'une insuffisance mitrale.....	59
2. TO-ADP selon la présence d'une insuffisance mitrale	60
E. Relation entre anomalies de multimérisation du VWF et insuffisance	

aortique	60
IV. Performances diagnostiques du ratio de MHPM et du TO-ADP pour l'identification des insuffisances aortiques post-TAVI	61
A. Caractéristiques diagnostique du ratio de MHPM.....	61
B. Caractéristiques diagnostique du TO-ADP par PFA-100®	61
V. Suivi clinique.....	62
1. Risque de mortalité à 1 an en cas d'IAo ≥ 2	62
2. Risque de mortalité à 1 an selon le ratio de MHPM	63
3. Risque de mortalité à 1 an selon le TO-ADP	64
Discussion.....	66
A. Cinétique des anomalies de multimérisation du VWF pour diagnostiquer les IAo per procédure TAVI	66
B. TO-ADP pour diagnostiquer les IAo per-procédure TAVI	67
C. MHPM et TO-ADP et mortalité à 1 an :.....	68
D. Limites.....	69
Conclusion	71
Références bibliographiques	72
Annexes	82
Annexe 1 : Différentes classes de recommandations selon la société européenne de cardiologie (idem association américaine de cardiologie).....	82
Annexe 2 : Différents niveaux de preuves scientifiques pour établir les niveaux de recommandations de la société européenne de cardiologie (idem association américaine de cardiologie)	83
Annexe 3 : Caractéristiques cliniques, ETT et TDM des patients selon le ratio de MHPM à T0 et la mortalité à 1 an.....	84

RESUME

Contexte : Les insuffisances aortiques paravalvulaires (IAo) compliquent 5 à 15% des procédures TAVI (Transcatheter aortic valve implantation) et sont responsables d'un doublement de la mortalité. Des anomalies de multimérisation du facteur Willebrand (VWF) ont été décrites en cas de dysfonction de prothèse valvulaire. Notre hypothèse est que les multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand (MHPM) et la mesure du temps d'occlusion avec cartouche à l'ADP (TO-ADP) du Platelet Function Analyser 100 (PFA-100®) pourraient détecter les IAo per procédure TAVI et monitorer l'efficacité des manœuvres de correction réalisées durant la procédure.

Méthode : Nous avons inclus 183 patients bénéficiant d'un TAVI transfémoral sous anesthésie générale. Les patients présentant une IAo post-TAVI identifiée par ETO per-procédure ont bénéficié d'une tentative de correction par post-dilatation. Les MHPM et le TO-ADP ont été mesurés initialement et 5 minutes après chaque étape de la procédure. La mortalité était évaluée à 1 an.

Résultats : Après l'implantation initiale, les MHPM se sont normalisés chez les patients sans IAo résiduelle (n=137). Chez les patients présentant une IAo, les MHPM se sont normalisés quand la post-dilatation permettait de corriger l'IAo (n=20) mais pas quand l'IAo persistait en fin de procédure (n=26). Des résultats comparables ont été observés avec la mesure du TO-ADP. Une valeur du TO-ADP > 180s permettait d'obtenir une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive négative de respectivement 92,3%, 92,4% and 98,6%. Les MHPM ou le TO-ADP en fin de procédure TAVI étaient des facteurs prédictifs de la mortalité à 1 an en analyse multivariée.

Conclusion : La mesure de la perte des MHPM ou de l'augmentation du TO-ADP mesuré par PFA-100® per procédure TAVI permet de diagnostiquer efficacement les IAo paravalvulaires. Ce sont également des facteurs prédictifs de mortalité à 1 an.

INTRODUCTION

I. Le rétrécissement aortique

La sténose ou rétrécissement aortique (RAo) est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays développés avec une prévalence de 0,4% dans la population générale et de 2 à 4% après 65 ans (1). Il s'agit de la 3^{ème} maladie cardiovasculaire la plus fréquente après la coronaropathie et l'hypertension (2). Elle est caractérisée par un remodelage progressif fibro-calcaire et un épaissement des feuillets de la valve aortique qui provoquent une obstruction à l'éjection du sang par le ventricule gauche. Le diagnostic de RAo et l'évaluation de sa sévérité sont basés sur des critères échographiques précis (RAo serré si surface fonctionnelle aortique inférieure à 1cm^2 ou inférieure à $0,6\text{cm}/\text{m}^2$ ou vitesse maximale du flux aortique supérieure à $4\text{m}/\text{sec}$ ou gradient moyen transvalvulaire aortique supérieur à 40mmHg (3). Le RAo serré, initialement asymptomatique, est progressivement responsable (en moyenne dans les 5 ans (4)) d'une symptomatologie comme un angor, une dyspnée par insuffisance cardiaque, une syncope ou une mort subite par troubles du rythmes ventriculaires. Les patients symptomatiques ont un pronostic sombre avec une mortalité de plus 50% à 2 ans (5) et de plus de 80% à 5 ans (6).

En revanche, un patient porteur d'un RAO serré asymptomatique a un pronostic globalement comparable à celui d'un sujet sain du même âge (7). Il est donc actuellement recommandé de ne pas proposer de traitement avant l'apparition des symptômes (3).

A ce jour, aucun médicament n'a montré son efficacité dans le traitement du RAO (8). Le remplacement de la valve par une prothèse biologique (bioprothèse) ou mécanique est actuellement le seul traitement efficace et recommandé.

Avant le développement du remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) par l'équipe d'Alain Cribier, la seule possibilité de traiter un RAO serré était le remplacement valvulaire par voie chirurgicale.

II. Le remplacement valvulaire aortique chirurgical

Le remplacement valvulaire aortique chirurgical est la technique recommandée en première intention pour le traitement du RAO serré symptomatique des patients à risque faible ou intermédiaire (classe I grade A, cf. annexe 1 et 2) (3). Cette technique est très efficace et la plupart des patients retrouvent une survie quasi-identique à celle de la population générale (9). La mortalité opératoire moyenne est faible, d'environ 1%, et les résultats à long terme sont excellents. Les complications post-opératoires comprenant les événements thrombo-emboliques, les complications hémorragiques des anticoagulants, les dysfonctions de prothèses ou les endocardites sont également rares avec une incidence moyenne de 2 à 3% par an. Les insuffisances aortiques sont rarissimes (10).

En réalité, la morbi-mortalité opératoire est très variable selon le niveau de risque des patients. Ainsi elle atteint 9% pour les patients dits à haut risque chirurgical. Des scores permettant de stratifier le risque individuel d'un patient avant une chirurgie cardiaque ont été développés comme le logistic EUROScore 1 puis 2 (11) ou le score

STS (Society of Thoracic Surgeons). Ils sont cependant incomplets et ne prennent pas en compte l'ensemble des paramètres pertinents (capacité cognitive, fonctionnelle, fragilité des sujets âgés, aorte porcelaine, insuffisance hépatique, ...) (12). Ils ne fournissent pas une estimation fiable, à l'échelle individuelle d'un patient, du risque de mortalité opératoire. Ils sont également peu performants pour discriminer les patients à haut risque chirurgical des patients contre-indiqués à la chirurgie. C'est pourquoi la société européenne recommande une approche multiparamétrique avec décision finale collégiale après jugement clinique d'une équipe pluridisciplinaire comprenant des cardiologues, des cardiologues interventionnels, des chirurgiens cardiaques, des anesthésistes-réanimateurs, des gériatres dans une équipe appelée « Heart Team » pour sélectionner les patients qui pourront bénéficier d'une chirurgie cardiaque (13).

III. Le remplacement valvulaire aortique percutané

A. Historique

Depuis la première implantation chez l'homme en 2002, cette technique a pris un essor considérable.

La technique de remplacement valvulaire chirurgical étant très efficace, l'efficacité du TAVI a d'abord été évaluée chez les patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle (14) (Etude PARTNER-IA). Les résultats de cette étude étaient favorables, avec une efficacité sur le traitement des symptômes et une réduction de la mortalité par rapport au traitement médical. Puis le TAVI a prouvé sa non-infériorité comparé à la chirurgie chez les patients à haut risque chirurgical (Etude PARTNER-IB)

(15). Les résultats à 5 ans de PARTNER ont confirmé sur la durée que le TAVI était non inférieur à la chirurgie (16).

Les registres multicentriques ont rapidement confirmé l'efficacité et la durabilité du TAVI (17)(18). Ainsi, le TAVI est désormais recommandé avec le même niveau de recommandation depuis 2012 par la société européenne de cardiologie (3) et depuis 2014 par la société américaine de cardiologie (19) pour la prise en charge du RAO serré symptomatique chez les patients à haut risque (classe IIa grade B, cf. annexe 1 et 2) et les patients récusés pour le remplacement valvulaire chirurgical (classe I grade B).

La technique a rapidement été diffusée et il a été atteint en 2016 le nombre de 200000 patients implantés à travers le monde dans 500 centres en Europe et 700 centres aux Etats-Unis.

B. Procédure TAVI

1. Abords vasculaires

Un premier accès artériel (le plus souvent au niveau de l'artère fémorale), dit principal, est réalisé pour permettre la mise en place d'un introducteur de large diamètre qui permet le passage rétrograde de la valve. Cet accès est réalisé par la méthode de Seldinger par voie percutanée (sous repérage échographique ou anatomique) ou par abord chirurgical.

Un deuxième accès artériel, dit secondaire, est réalisé pour permettra la mise en place d'un introducteur de petite taille qui permet le passage d'une sonde utilisée pour localiser l'anneau aortique, mesurer les pressions trans-aortiques et réaliser une angiographie aortique.

Un accès veineux fémoral est réalisé pour la mise en place d'une sonde d'entraînement électro-systolique (SEES) dans le ventricule droit. La stimulation ventriculaire rapide (180 battements/min) permet de stabiliser les mouvements cardiaques lors de l'implantation de la valve.

A la fin de la procédure et après retrait du matériel, l'abord artériel est fermé par un système de fermeture percutané (ProGlide, Abbott, Illinois, Etats-Unis).

2. Traitement anti-thrombotique péri-procédure

Il n'existe pas de consensus concernant l'environnement anti-thrombotique per-procédure TAVI (20)(21)(22). L'attitude adoptée par la plupart des centres est de réaliser une dose de charge d'aspirine pré-procédure puis de l'héparine non fractionnée lors de l'implantation. L'intérêt de l'administration pré-TAVI d'un inhibiteur de P2Y12 n'a pas été démontré jusqu'à présent. Pour les patients traités au long cours sous inhibiteur de P2Y12, le traitement est communément poursuivi lors de la procédure.

3. Procédure d'implantation de la valve

Dans un premier temps, une dilatation de la valve aortique native est effectuée par le gonflage d'un ballon au niveau de l'anneau aortique (valvuloplastie).

Puis le cathéter porteur de la valve est inséré par voie rétrograde et positionné à l'anneau aortique. Une stimulation ventriculaire rapide est réalisée par la SEES et la prothèse est déployée en écrasant la valve aortique.

a) Différents types de valve :

i. Valve expansible au ballon

La valve Edwards SAPIEN XT (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, Etats-Unis) utilisée dans ce travail est le chef de file des valves expansibles au ballon c'est à dire qu'elle est déployée après le gonflage d'un ballon sur laquelle elle est sertie. C'est une bioprothèse formée de l'assemblage de 3 feuillets de péricarde bovin sertis sur une monture en alliage cobalt-chrome. Trois modèles sont disponibles (23mm, 26mm, 29mm) pour des anneaux aortiques de diamètres compris entre 18 et 27mm. La taille des introducteurs est respectivement de 16Fr, 18Fr et 20Fr.

ii. Valves auto-expansibles

La Medtronic CoreValve® (Medtronic, Minneapolis, MN, Etats-Unis) est la deuxième valve la plus implantée dans le monde après l'Edwards Sapien XT. Elle est de type auto-expansible et se déploie par rétraction progressive de la gaine de son introducteur.

iii. Valves de seconde génération

Des valves dites de seconde génération ont été développées pour tenter de réduire les complications associées à la procédure TAVI en particulier vasculaires, les erreurs de positionnement et surtout les IAo paravalvulaires (23).

Les nouvelles valves qui disposent pour certaines, de mécanisme de recapture ou de repositionnement ont permis de faire diminuer le taux d'IAo post-procédure (réduction des IAo de 17,5% vs 5,8%, odds ratio = 0,30, IC = 0,13-0,69) (24)

Le taux le plus bas a été celui de REPRISE II, l'étude de faisabilité de la valve Lotus avec un chiffre de 1% à 30 jours (1/120).

b) Fermeture de l'abord vasculaire

En fin de procédure, l'hémostase de l'abord vasculaire est réalisée par un système de fermeture percutanée « Proglide » (Abbott, Proglide, Illinois, Etats-Unis)

C. Elargissement des indications

1. Patients à « haut risque »

Il existe désormais des preuves pour penser que chez les patients à haut risque, le TAVI est désormais d'efficacité supérieure à la chirurgie (25).

L'étude randomisée US Core-Valve Pivotal High Risk (26) qui a comparé la chirurgie au TAVI chez 747 patients, a montré un taux de mortalité à 1 an significativement plus faible dans le groupe TAVI que dans le groupe chirurgie (14,2% vs 19,1% ; $p < 0,001$). Ces résultats ont été confirmés à 2 ans avec un taux de mortalité toutes causes significativement plus élevé dans le groupe chirurgie (28,6% vs 22,2% ; $p = 0,04$) avec également une tendance à une moindre fréquence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans le groupe TAVI (10,9% vs 16,6% ; $p = 0,05$).

2. Patients à « risque intermédiaire »

En 2015, l'étude randomisée multicentrique NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention Trial) qui a comparé le traitement des patients à bas risque soit par chirurgie, soit par TAVI (CoreValve), a montré récemment une non-infériorité du TAVI dans une population dont plus de 80% avait un score de risque de mortalité bas (STS < 4). A 1 an la non-infériorité était confirmée en intention de traiter sur le critère composite associant mortalité toute cause, accident vasculaire cérébral (AVC), et infarctus du myocarde (IDM). Sur les critères secondaires, le groupe TAVI avait tendance à provoquer plus d'IAo et de dyspnée NYHA > 1 ; et le groupe chirurgie plus de fibrillation atriale, plus d'épisodes d'insuffisance rénale, plus de saignements , une plus longue durée d'hospitalisation, et plus de choc cardiogénique.

En 2016, l'étude PARTNER 2 a prouvé que le TAVI chez les patients à risque intermédiaire était non-inférieur à la chirurgie en terme de mortalité. On observait même une diminution de la mortalité lorsque les accès vasculaires permettaient la réalisation d'un TAVI par voie fémorale (27).

Actuellement, 45% des centres européens déclaraient réaliser déjà des implantations chez des patients à risque intermédiaire définis par un STS score entre 4 et 8 (28).

D. Limites actuelles du TAVI

Même si les études les plus récentes montrent que le TAVI est sûr avec des résultats comparables à la chirurgie, de nombreux écueils restent à surmonter avant de généraliser cette pratique à des patients plus jeunes ayant moins de co-morbidités.

En effet, en plus du manque de données sur la durabilité des prothèses, il est nécessaire de résoudre certains effets secondaires plus fréquents qu'après chirurgie comme les complications vasculaires, le besoin fréquent d'un stimulateur cardiaque et les

IAo paravalvulaires. C'est pourquoi, la chirurgie demeure encore à ce jour la technique de référence pour les patients à risque bas ou intermédiaire (classe IB) (3).

E. L'importance du diagnostic des insuffisances aortiques

1. Etiologie des insuffisances aortiques :

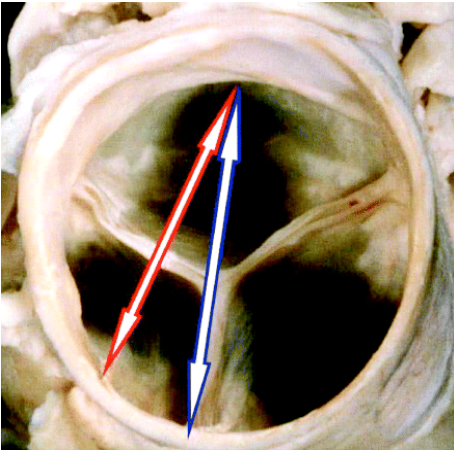
a) Calcifications

Contrairement à la méthode de remplacement chirurgical, la méthode TAVI ne permet pas de retirer les calcifications. Une apposition asymétrique ou incomplète de la prothèse sur la paroi se produit fréquemment et aboutit à des IAo paravalvulaires.

b) Mesure de l'anneau aortique et taille de la bioprothèse

Il a été démontré que plus le diamètre de l'anneau aortique était grand, plus les IAo paravalvulaires significatives étaient fréquentes (29). Cela s'explique probablement par le fait que l'ETT (30) et l'ETO sous-estiment systématiquement le diamètre réel de l'anneau aortique par un effet coupe qui ne leur permet pas de mesurer le plus grand diamètre de l'anneau contrairement au TDM (**Figure 1**).

Figure 1 : Racine aortique en coupe petit axe (Piazza et al., Circ Cardiovasc Interv. 2008)



Flèche rouge : diamètre mesuré en ETT

Flèche bleue : diamètre anneau aortique réel

De plus, l'anneau aortique a fréquemment une forme ovalaire plutôt que circulaire. L'analyse TDM est donc plus appropriée pour l'évaluation de la taille de l'anneau

Il est donc recommandé d'utiliser en pré-procédure TAVI une évaluation multimodale avec l'échocardiographie 3D trans-thoracique ou trans-oesophagienne et le scanner multibarrettes (31) pour que la taille de la prothèse corresponde au mieux à la taille de l'anneau. Il a été démontré qu'une sous-estimation du diamètre de la prothèse était associée à une augmentation des IAO paravalvulaires (32)

c) Le type de prothèse

Le registre FRANCE 2 a établi que les IAO paravalvulaires sont plus fréquentes avec les valves auto-expansibles qu'avec les valves expansibles au ballon. Cette constatation a été confirmée par l'essai CHOICE qui a comparé de manière randomisée les 2 types de prothèses chez des patients à haut risque et a montré une incidence de 4,1% dans le groupe SAPIEN XT vs 18,3% dans le groupe CoreValve ($p < 0,001$) (33).

d) Le positionnement de la prothèse

La hauteur du positionnement de la valve par rapport à l'anneau valvulaire est primordiale pour éviter les IAo paravalvulaires. Les implantations trop hautes ou trop basses engendrent dans les deux cas des IAo par défaut de coaptation (34).

2. Incidence

Les IAo paravalvulaires minimales sont très fréquemment mises en évidence et tolérées après un TAVI (61% dans le registre UK TAVI ; 90,9% dans l'étude PARTNER-IA) (35) alors qu'elles sont exceptionnelles après un remplacement valvulaire chirurgical.

Les IAo paravalvulaires modérées auraient une incidence comprise entre 5 et 15 % avec les valves de première génération (11,7% selon une méta-analyse (36)) ; 15% dans l'étude PARTNER à 5 ans ; 17% dans le registre FRANCE 2 (29).

3. Conséquences des insuffisances aortiques paravalvulaires

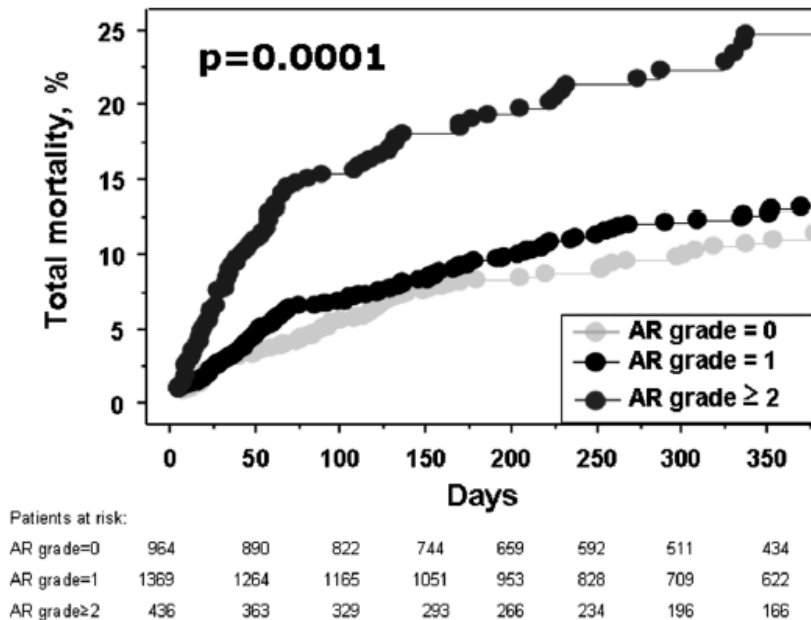
a) Sur la mortalité

De nombreuses études ont démontré qu'à partir d'un stade modéré, ces IAo avaient un retentissement sur le pronostic des patients (29)(37). Une sous-étude de PARTNER a montré que la mortalité était majorée d'un facteur 2,18 (38).

Dans le registre français France 2 (**Figure 2**) (39), les IAo ≥ 2 sont associées à une majoration du risque de mortalité (x2,33) à 1 an (x2,33).

Figure 2 : Mortalité toutes causes à 1 an post-TAVI (Van Belle et al , Circulation ,

février 2014 (39))



AR : Aortic Regurgitation : fuite aortique (IAo)

Concernant les IAo de taille minime, les données sont plus discordantes. Une analyse récente de PARTNER-IA a montré que les IAo minimales augmentaient d'un facteur 1,37 la mortalité toutes causes (38). Cependant dans de larges registres, les IAo minimales n'étaient pas associées à une augmentation de la mortalité contrairement aux IAo modérées et sévères (39,40).

b) Conséquences hémodynamiques

Les conséquences hémodynamiques d'une IAo paravalvulaire sur un ventricule gauche antérieurement soumis à une sténose aortique sont très probablement délétères. Ainsi la sous-étude PARTNER a montré que les patients avec une IAo ≥ 2 avaient une

moins bonne amélioration de la fonction systolique, une moindre diminution de la masse VG, et une augmentation du diamètre télé-diastolique.

Par ailleurs, le registre français a montré que les patients qui avaient en pré-opératoire un RAO et une IAo toléraient mieux que les patients uniquement soumis à un RAO les contraintes hémodynamiques de l'IAo paravalvulaire (40).

c) Sur le plan fonctionnel

Les patients porteurs d'une IAo paravalvulaire ont 10 fois plus de risques d'être non répondeurs au traitement, de présenter une dyspnée de stade NYHA > 1, et donc de ne pas profiter du traitement par TAVI. Ils subissent également plus de réhospitalisations (41).

Cependant, des facteurs confondants doivent probablement exister pour expliquer l'association forte entre IAo paravalvulaire et mortalité. Ainsi, les patients présentant le plus d'IAo sont aussi pour des raisons anatomiques les patients avec les valves les plus calcifiées. Il est établi que la quantité de calcifications (score calcique) est un bon reflet du risque d'événements cardiovasculaires (42). La présence d'une IAo paravalvulaire pourrait ainsi être en partie un marqueur de risque cardiovasculaire en plus d'être un facteur précipitant vers l'insuffisance cardiaque.

4. Traitement des insuffisances aortiques paravalvulaires post-TAVI

Plusieurs techniques ont été décrites. La plus fréquemment utilisée est la technique de post-dilatation de la valve (avec augmentation du volume du ballon utilisé pour l'expansion de la valve). Il est également possible d'implanter une seconde valve dans la première (valve in valve) (43). Avec la prothèse CoreValve une technique de capture au

lasso (snaring) a été décrite pour repositionner la valve. Enfin récemment des systèmes de fermetures vasculaires (Amplatzer vascular plug) ont été mis au point (44). Enfin, la deuxième génération de valve permet selon les modèles des repositionnements et des recaptures de la valve en cas de mal-apposition.

5. Evaluation des insuffisances aortiques

a) La méthode échographique et ses limites

La quantification échocardiographique des IAo n'est pas vraiment standardisée et les grandes études cliniques n'ont pas toutes suivi la même méthodologie (stadification en 3 ou en 4 stades) rendant difficile la comparaison des résultats (45).

Le VARC-2 (**Tableau 1**) a publié des recommandations basées seulement sur un accord d'experts et non pas sur des données cliniques robustes (46). Il propose une classification en 3 stades avec des indices développés pour les valves natives comme la surface d'origine régurgitant et la largeur de la vena contracta. Ces indices sont difficilement applicables après TAVI en raison du caractère paravalvulaire de l'IAo et des artefacts acoustiques liés à la prothèse. En pratique, l'évaluation est le plus souvent semi-quantitative à l'aide du doppler-couleur en incidence para-sternale petit axe par la mesure de la proportion de l'IAo sur la circonférence de la prothèse. Une IAo est ainsi dite minime si $< 10\%$; modérée entre 10 et 29% ; sévère si $\geq 30\%$ (**Figure 3**) (47).

Tableau 1 : Critères d'évaluations échocardiographiques des IAo selon le**VARC-2** (46) d'après Kappetein et al., JACC, oct 2012

INSUFFISANCE AORTIQUE POST-TAVI			
	Minime	Modérée	Sévère
Paramètres semi-quantitatifs			
Flux diastolique rétrograde dans l'aorte descendante	Absent	Intermédiaire	Holodiastolique
Extension circonférentielle du jet régurgitant (%)	< 10	10-29	≥ 30
Paramètres quantitatifs			
Volume régurgitant (mL/battement)	< 30	30-59	≥ 60
Fraction régurgitante (%)	< 30	30-49	≥ 50
Surface de l'origine du jet régurgitant (cm ²)	< 0,10	0,10-0,29	≥ 0,30

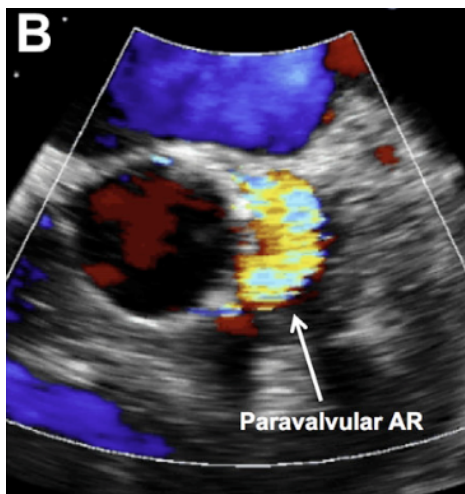
Une étude (50) a comparé l'évaluation des IAo post-TAVI par méthode IRM (mesure de la fraction régurgitante) et par méthode échographique trans-thoracique (ETT) multi-paramétrique. Une bonne corrélation était observée pour affirmer l'absence d'IAo. Mais lors de la stadification d'une IAo existante, il y avait une grande discordance entre les résultats de l'IRM et de l'ETT ($\kappa=0,33$), avec une nette tendance à une sous-estimation de l'IAo en ETT qui ne dépistait que 19% des IAo modérées visualisées en IRM. De même, Ribeiro (49) a évalué la concordance entre l'évaluation ETT et IRM avant TAVI et après TAVI concernant l'évaluation des IAo paravalvulaires. Après TAVI la corrélation était modeste ($\kappa =0,65$) contrairement à avant TAVI ($\kappa = 0,85$). L'ETT sous-estimait la sévérité de l'IAo (12% d'IAo modérée en ETT contre 26% en IRM).

Pendant la procédure, la réalisation d'une ETT est rendue difficile par la position en decubitus dorsal du patient.

C'est pourquoi l'ETO, malgré ses limites, est un outil important et recommandé pendant la procédure d'implantation (50)(31). Avant implantation elle permet de confirmer et préciser les mesures du diamètre de l'anneau aortique et la localisation des

calcifications annulaires. Après implantation de la bioprothèse, elle dépiste les complications comme une IAo paravalvulaire, un épanchement péricardique, une dissection aortique, une insuffisance mitrale (IM), ou des anomalies de la cinétique segmentaire d'origine ischémique.

Figure 3 : IAo paravalvulaire sévère visualisée en ETO, estimée à 25% de la circonférence en doppler couleur après implantation d'une bioprothèse Sapien XT 26mm (51).

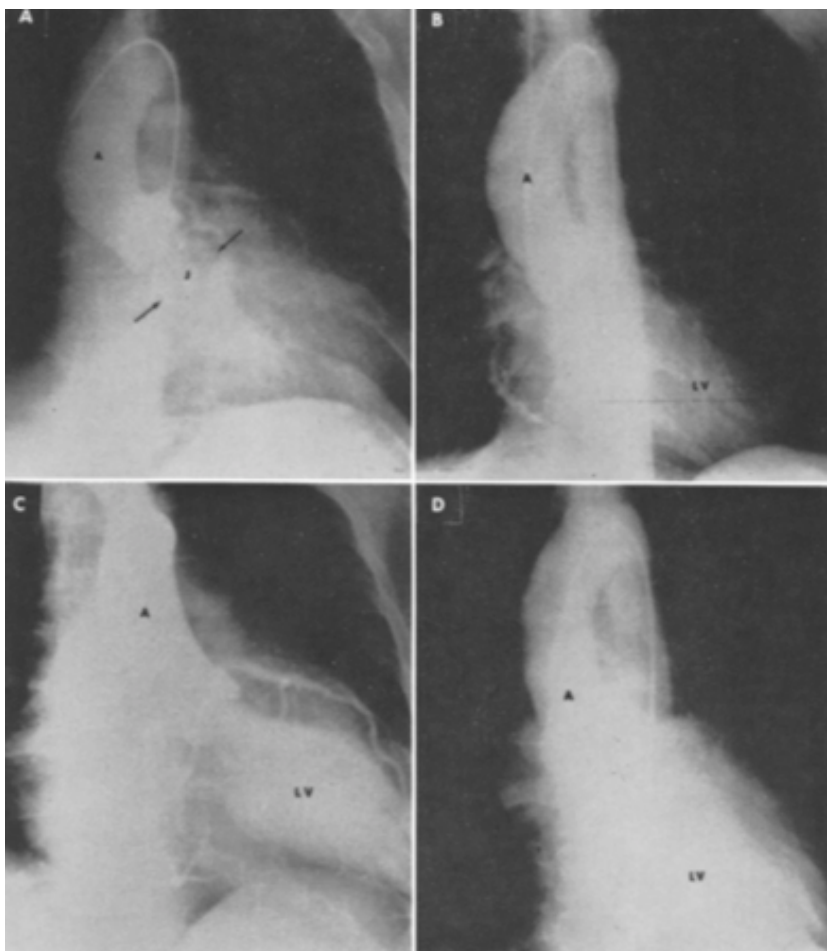


b) Méthode angiographique :

La méthode angiographique repose sur le principe d'une injection de produit de contraste en sus-valvulaire par une sonde en « queue de cochon » puis sur l'évaluation visuelle du degré d'opacification du ventricule gauche. Cette technique n'est pas recommandée par le VARC-2. En effet, elle a été initialement décrite en 1964 par Sellers pour l'évaluation des IAo sur valves natives et non pas prothétiques (52). Elle est cependant la méthode la plus simple et la plus utilisée mais une grande variabilité inter-observateur (53). Elle classe les IAo en 4 stades (**Figure 4**) :

- IAo minime (grade 1) : discret reflux du produit de contraste vers la chambre de chasse et la portion médiane du ventricule gauche (VG)
- IAo modérée (grade 2) : opacification modérée de la totalité du VG jusqu'à la systole suivante mais avec une densité inférieure à celle de l'aorte
- IAo modérée à sévère (grade 3) : opacification dense de la totalité du VG avec une densité égale à celle de l'aorte
- IAo sévère (grade 4) : opacification du VG dès la première diastole avec une densité du VG supérieure à celle de l'aorte

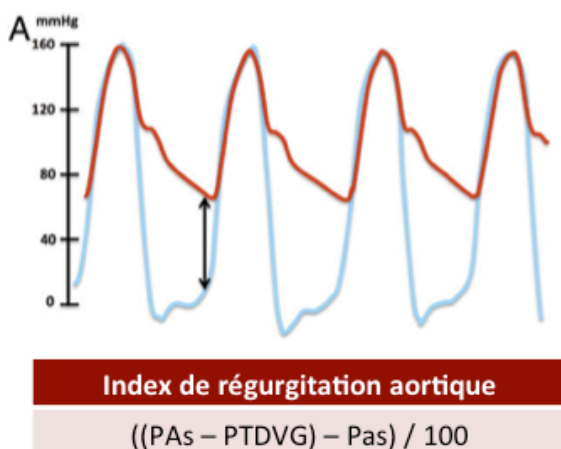
Figure 4 : Méthode angiographique d'évaluation d'une IAo: A (grade 1) ; B (grade 2) ; C (grade 3) ; D (grade 4) , selon Sellers (52)



c) Méthode hémodynamique :

Il a été récemment décrit une méthode hémodynamique d'évaluation de l'IAo paravalvulaire per-procédure TAVI (**Figure 5**) (54). Cette méthode repose sur le calcul d'un index de régurgitation aortique reposant sur la mesure du ratio du gradient télédiastolique (entre la pression artérielle diastolique et les pressions télé-diastoliques du ventricule gauche) à travers la prothèse sur la pression systolique aortique. Il a été montré qu'un index de régurgitation < 0,25 était associé à une diminution de la survie post-TAVI mais seulement lors d'une étude de petit effectif, monocentrique, avec uniquement des prothèses auto-expansibles. Son intérêt reste à démontrer.

Figure 5 : Index de régurgitation aortique (54) d'après Sinning et al, JACC, mars 2012



IV. Anomalies de multimérisation du facteur

Willebrand et valvulopathies

1. Le facteur von Willebrand

Le facteur von Willebrand (VWF) est une glycoprotéine synthétisée et sécrétée sous forme multimérisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes (**Figure 6**) (55). Cette protéine et surtout les multimères de haut poids moléculaire (MHPM) jouent un rôle indispensable dans l'hémostase primaire en cas de brèche vasculaire en permettant l'adhésion des plaquettes aux sous-endothélium puis leur activation (56).

Les MHPM du VWF ont la propriété d'avoir une conformation qui dépend de l'intensité des forces de cisaillement auxquelles ils sont exposés dans le flux sanguin (**Figure 7**) (57)(58). En présence de forces de cisaillement faibles, les MHPM du VWF adoptent une conformation globulaire. En présence de forces de cisaillement élevées, les MHPM du VWF adoptent une conformation allongée permettant l'exposition des sites de clivage enzymatique spécifiques, notamment au sein du domaine A2 le site cryptique de clivage par une protéase spécifique, l'ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type I repeats-13), qui peut alors cliver le VWF (**Figure 8**) (59). On observe alors une diminution des MHPM du VWF aussi appelé syndrome de willebrand acquis qui peut participer à un syndrome hémorragique. A l'inverse, en cas de déficit en ADAMTS13, on observe une augmentation de MHPM pouvant aboutir à une hyper-agrégation plaquettaire et des phénomènes thrombotiques.

Figure 6 : Architecture d'un monomère de VWF, d'après Springer et al, Blood. 2014 (58)

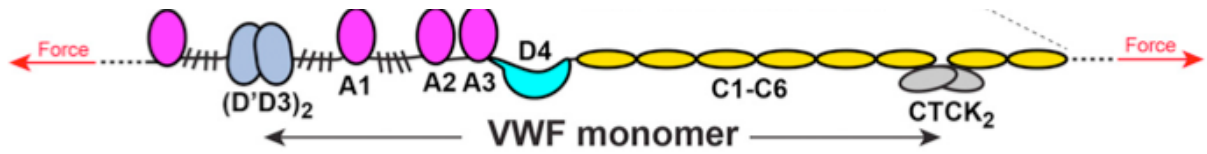


Figure 7 : Changements conformationnels du VWF sous l'influence des forces de cisaillement visualisées par microscope à force atomique, d'après Siedlecki, Blood 1996 (60)

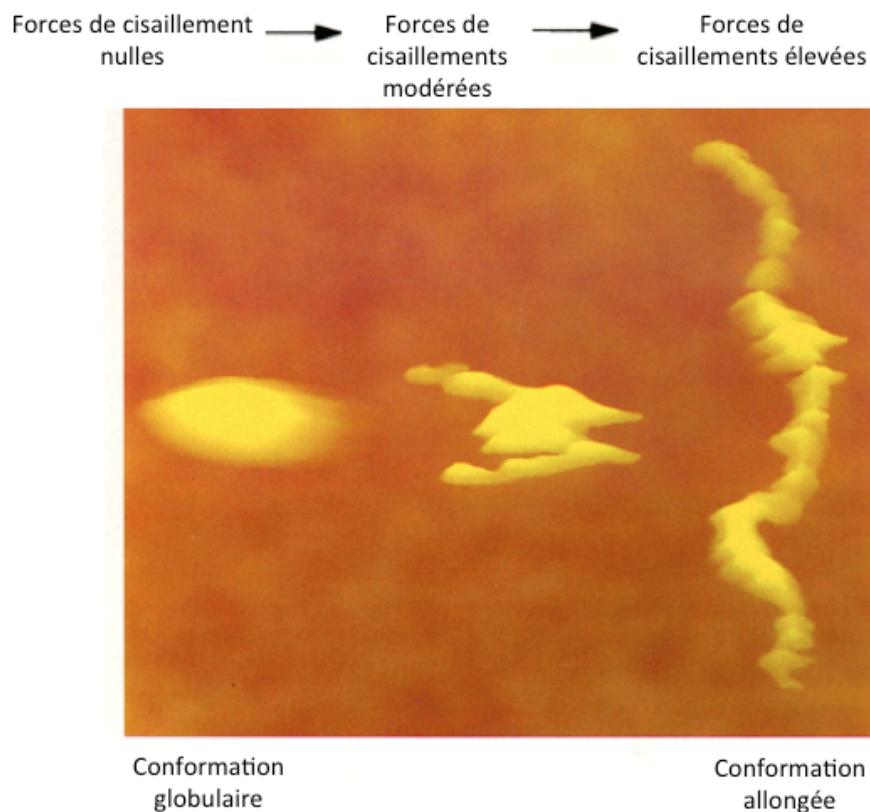
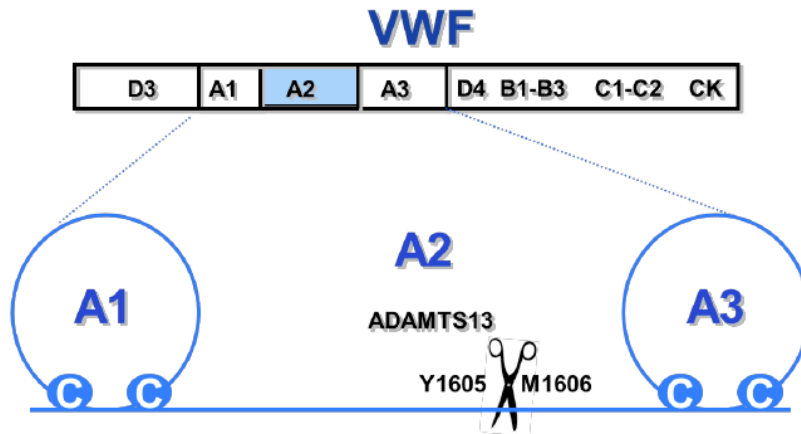


Figure 8 : Structure primaire d'un monomère de VWF et site de clivage A2 spécifique d'ADAMTS 13, d'après Blackshear, JAMA 2016 (61)



2. Sténose aortique et anomalies du facteur Willebrand

Le syndrome de Heyde, initialement décrit en 1958 dans le *New England Journal of Medicine* par le Dr Heyde, est l'association d'une sténose aortique et de saignements gastro-intestinaux. En 2003, notre équipe a démontré que ce syndrome était principalement attribuable à un déficit en MHPM. En effet, des forces de cisaillement élevées sont appliquées sur le flux sanguin lors de son passage à travers la sténose aortique. La perte des MHPM pourrait donc expliquer partiellement le syndrome hémorragique observé chez ces patients. Le remplacement valvulaire chirurgical permettait de corriger les anomalies de multimérisation du VWF.

3. Insuffisance valvulaire et anomalies du facteur Willebrand

Les insuffisances valvulaires constituent également des situations de haute vélocité où le flux sanguin est soumis à des forces de cisaillement élevées. Ainsi, quelques cas de déficits en MHPM du VWF ont ainsi déjà été décrits en cas d'IM (62) et en cas d'IAo sur valve native (63).

4. Dysfonction de prothèse valvulaire et anomalies du facteur Willebrand

Nous avons observé qu'après un remplacement valvulaire aortique chirurgical, les anomalies de multimérisation du VWF ne se corrigeaient pas en cas de mismatch prothèse-patient (64). Plus récemment, 5 cas d'IM paravalvulaire comportant des anomalies de multimérisation du VWF ont été décrits (65). L'équipe de Spangenberg avait publié 2 cas d'IAo paravalvulaire post-TAVI présentant des anomalies de multimérisation du VWF (66). En 2015, nous avons décrit, également dans le cadre d'une procédure TAVI, la cinétique de correction des anomalies de multimérisation liées à la sténose aortique. Nous avons observé que celles-ci se corrigeaient dès 5 minutes après implantation en cas de succès de la procédure. En revanche, ces anomalies persistaient en cas d'IAo paravalvulaire post-TAVI (67).

En 2016, Blackshear a décrit la forte prévalence (environ 80%) des anomalies de multimérisation du VWF dans une cohorte présentant des anomalies valvulaires sur valves natives et prothétiques (61).

Ces études de faibles effectifs ont toutes suggéré la relation entre l'apparition d'une dysfonction valvulaire et les anomalies de multimérisation des MHPM du VWF.

5. Intérêt de la mesure TO-ADP par PFA-100® dans l'étude du déficit en MHPM du facteur Willebrand

Le Platelet Function Analyzer (PFA-100®, Siemens, Etats-Unis) est un test biologique d'évaluation de l'hémostase primaire réalisé par un automate mesurant un temps nécessaire à l'activation de l'hémostase primaire. Il nécessite un échantillon de sang total qui est aspiré par la machine vers une cartouche contenant une membrane perforée et imprégnée d'activateurs plaquettaires (collagène et adénosine diphosphate (ADP)). Le contact entre le sang et la membrane déclenche l'agrégation plaquettaire qui occlut les trous de la membrane. Le temps nécessaire pour occlure la membrane est appelé temps d'occlusion avec ADP (TO-ADP). Le TO-ADP mesuré par le PFA-100® est très sensible aux déficits en MHPM du VWF(68). Il est d'ailleurs utilisé comme outil dans le diagnostic de maladie de Willebrand (69). Il n'est pas modifié par un traitement par aspirine ou anti-vitamine K et inconstamment par les inhibiteurs de P2Y12 (70).

V. Hypothèse

Il a été précédemment observé la présence d'anomalies de multimérisation du VWF chez les patients porteurs d'une IAo post-TAVI. Le traitement de cette IAo semblait corriger rapidement ces anomalies qui pouvaient être monitorées pendant la procédure TAVI par la mesure du TO-ADP. Cependant, cette association n'est pas parfaitement établie.

Notre hypothèse est que les MHPM et le TO-ADP par PFA-100® pourraient détecter les insuffisances aortiques per-procédure TAVI et monitorer l'efficacité des manœuvres de correction réalisées.

VI. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la capacité diagnostique du TO-ADP à identifier les IAo paravalvulaires post-TAVI.

Les objectifs secondaires étaient de vérifier que le traitement de l'IAo permet la normalisation du ratio de MHPM et du TO-ADP, et d'évaluer l'impact des anomalies des MHPM ou du TO-ADP sur la mortalité à long terme.

MATERIELS ET METHODES

I. Population étudiée

Après accord du comité d'éthique, nous avons mené une étude de cohorte prospective monocentrique au CHRU de Lille (cohorte WITAVI;NCT02628509). Nous avons inclus consécutivement tous les patients porteurs d'un RAO serré symptomatique et admis pour TAVI par voie transfémorale. Un consentement écrit et signé a été recueilli auprès de tous les patients. Cette étude a été financée par l'université de Lille 2 et le CHRU de Lille.

Les patients inclus avaient un RAO serré dégénératif symptomatique. Ces patients n'étaient pas candidats à un remplacement valvulaire chirurgical en raison d'un risque de mortalité péri-opératoire jugé élevé et relevaient d'une prise en charge par TAVI par voie transfémorale par décision de réunion pluridisciplinaire (heart team).

A. ETT pré-procédure

Tous les patients ont bénéficié en pré-opératoire d'une ETT pour confirmer le diagnostic de RAO serré selon les critères recommandés (3) : gradient transvalvulaire aortique moyen > 40mmHg ; surface aortique calculée par l'équation de continuité < 1cm²

ou indexée à la surface corporelle $< 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$; une vitesse maximale du flux aortique (V_{max}) supérieure à 4m/s ; un index de perméabilité (rapport de l'intégrale temps/vitesse sous aortique et aortique) inférieur à 25 % ou 0,25.

Les IM et les IAo étaient évaluées selon un classement de sévérité en 5 groupes selon les recommandations de l'Association Européenne d'Echocardiographie (71). : aucune ou triviale (=0/4), minime (=1/4), minime à modérée ou significative (=2/4), modérée à sévère (=3/4), sévère (=4/4).

B. Scanner pré-procédure

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner injecté multi-coupes de l'arbre aortique pour évaluation de l'éligibilité des accès vasculaires à un abord transfémoral et pour mesure du diamètre et de la surface de l'anneau valvulaire aortique selon les recommandations actuelles (72)(73)(46).

C. Environnement pharmacologique anti-thrombotique

Tous les patients ont reçu une dose de charge de 250 mg d'aspirine avant la procédure puis l'aspirine était poursuivie au long cours à la posologie de 75 à 160 mg/jour. Il n'y avait pas d'administration de clopidogrel sauf si les patients relevaient antérieurement de ce traitement. Aucun des patients inclus n'était traité par un autre inhibiteur de P2Y12 de type ticagrelor ou prasugrel.

II. Protocole de l'étude

A. Réalisation de la procédure TAVI

L'intervention était réalisée dans une salle opératoire hybride par une équipe pluridisciplinaire comportant un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque, un anesthésiste et un cardiologue échographiste.

Les procédures étaient réalisées sous anesthésie générale pour permettre la réalisation d'une ETO pendant l'intervention.

Toutes les bioprothèses utilisées étaient des valves expansibles au ballon de type Edwards SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) de 3 tailles différentes (23 à 29mm) pour couvrir les différentes anatomies et étaient implantées selon la méthode recommandée et décrite antérieurement (40).

Si une IAo paravalvulaire était mise en évidence lors de l'évaluation ETO, l'opérateur pouvait entreprendre une mesure de correction de l'IAo par post-dilatation avec le ballonnet initial avec un volume majoré de 3cc ou bien procéder à l'implantation d'une nouvelle valve.

B. Protocole de réalisation des prélèvements sanguins :

Les prélèvements sanguins étaient réalisés par voie artérielle fémorale controlatérale à l'abord principal artériel fémoral utilisé pour l'introduction de la valve. Une représentation des différents temps de prélèvements est présentée **Figure 9**.

Le premier prélèvement (T0) était réalisé avant que le cathéter-porteur de la valve ne soit mis en place.

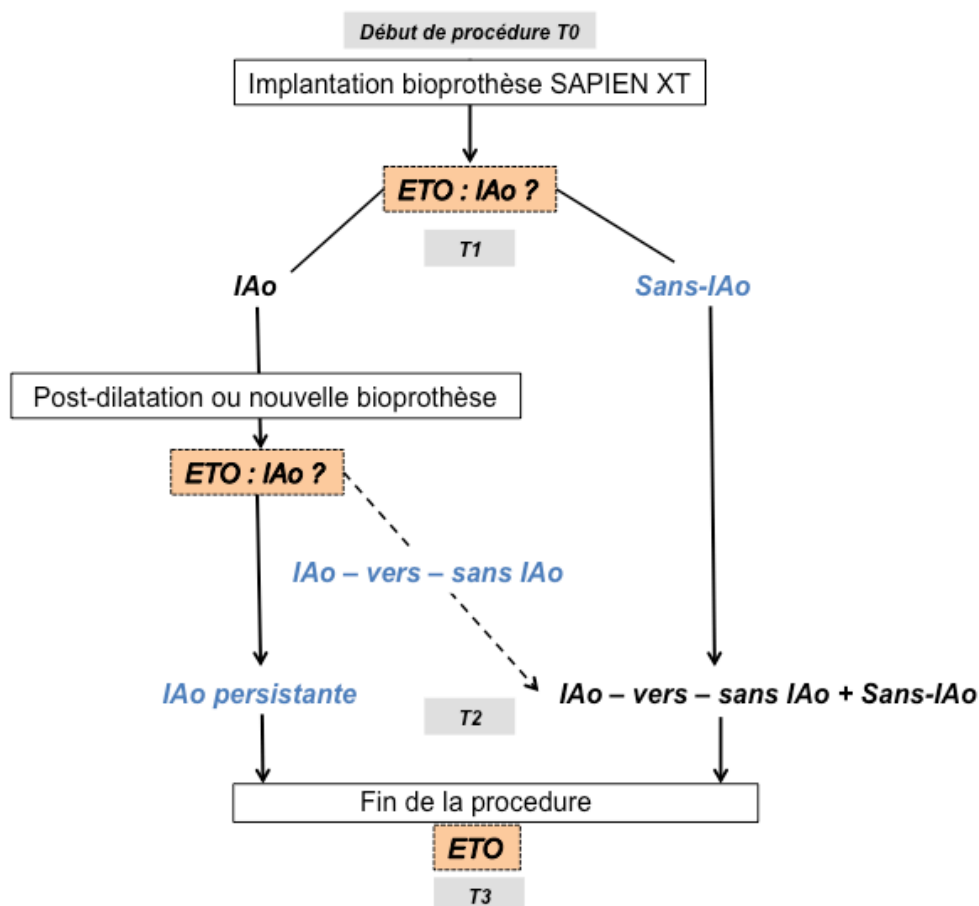
Le second prélèvement (T1) était réalisé 5 min après l'implantation de la bioprothèse.

Le troisième prélèvement (T2) était dans tous les cas réalisé 15 min après l'implantation de la bioprothèse :

- Chez les patients qui n'avaient pas de post-dilatation initiale, le troisième prélèvement était effectué 15 min après implantation de la bioprothèse.
- Chez les patients qui ont bénéficié d'une post-dilatation, le troisième prélèvement était effectué 5 min après la post-dilatation soit également 15 min après l'implantation de la bioprothèse.

Le quatrième prélèvement (T3) était réalisé 5 min après le retrait du catheter-porteur et fermeture de l'artère fémorale.

Figure 9 : Schéma général de l'étude



C. Evaluation ETO de l'insuffisance aortique

L'ETO était réalisée dans la salle de cathétérisme hybride par 2 investigateurs indépendants de la procédure d'implantation. Une IAo était considérée comme significative, à partir d'un stade modéré ($\geq 2/4$) qui était défini par une IAo représentant plus de 10% de la circonférence de l'anneau aortique conformément aux recommandations (46) (47) (74).

Après implantation de la valve, l'extrémité du cathéter-porteur était retirée dans l'aorte ascendante et le guide rigide laissé en place dans le ventricule gauche. Puis le guide était mobilisé délicatement sous contrôle ETO afin qu'il ne soit responsable d'aucune IAo centro-valvulaire. L'ETO était ensuite utilisée pour détecter et quantifier précisément les IAo aortiques paravalvulaires.

Le premier contrôle ETO (**Figure 9**) était réalisé environ 5 min après implantation de la valve entre les temps de prélèvements T1 et T2.

Un deuxième contrôle ETO était réalisé :

- après réalisation d'une manœuvre de correction de l'IAo.
- environ 15 min après implantation de la valve (T2) si aucune manœuvre de correction d'une IAo n'était effectuée

Un contrôle ETO final était réalisé à la fin de la procédure (T3).

III. Définition des groupes

3 groupes de patients ont été définis selon les résultats de l'ETO au cours de la procédure (**Figure 9**) :

- Groupe sans-IAo : les patients qui n'avaient pas d'insuffisance aortique paravalvulaire significative post-implantation immédiate (à T1)
- Groupe IAo – vers – sans IAo : les patients qui avaient une IAo significative post-implantation immédiate (à T1) significative mais pas d'IAo significative en fin de procédure (à T3) après correction par post-dilatation ou pose d'une nouvelle valve.
- Groupe IAo-persistante : les patients qui avaient une IAo significative post-implantation immédiate (à T1) ainsi qu'en fin de procédure (à T3) malgré les tentatives de correction par post-dilatation ou pose d'une nouvelle valve.

IV. Analyses biologiques

Toutes les analyses biologiques étaient réalisées et interprétées en aveugle des résultats cliniques des procédures TAVI.

A. Analyse quantitative du facteur Willebrand

1. Analyse du taux d'antigène du facteur Willebrand

La détermination du taux d'antigène du facteur VWF (VWF:AG) a été effectuée par

méthode ELISA (Sta Liatest, Diagnostica Stago, Inc. France, coefficient de variation = 2.3%). Il s'agit d'un dosage immunologique qui permet de mesurer la concentration en protéine VWF indépendamment de l'état fonctionnel du VWF et de la taille des multimères.

B. Analyse fonctionnelle du facteur Willebrand

1. Analyse du TO-ADP

Le TO-ADP était évalué par le Platelet-Function-Analyzer PFA-100® (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Allemagne) utilisant des cartouches ADP (TO-ADP, valeur normales = 68-121s, coefficient de variation = 8,9%).

2. Analyse de la capacité de liaison du VWF au collagène

La détermination de la capacité de liaison du VWF au collagène (VWF:CB) était réalisée par méthode ELISA avec utilisation de collagène équin de type I/III (Horm; Nycomed, Oslo, Norway, coefficient de variation = 8.7%). Ce test évalue la capacité du VWF à adhérer au collagène et dépend de la fonction d'un site de liaison du VWF au collagène et de la présence des MHPM.

C. Analyse multimérique du facteur Willebrand

L'analyse multimérique du VWF était réalisée conformément aux préconisations (75) par électrophorèse sur gel d'agarose (sodium dodécyl sulfat 0.1% / agarose 1.4%). Ces

analyses ont été réalisées dans le cadre du laboratoire d'analyses phénotypiques du centre de référence de la maladie de Willebrand. Chaque échantillon a été analysé après normalisation des concentrations de VWF:AG (avec une valeur cible entre 10 et 15% après dilution). Après migration, la quantification des MHPM du VWF était effectuée par intégration densitométrique des bandes supérieures à 15 mers obtenues sur le profil multimérique. Nous avons utilisé comme contrôle un Standard Humain plasmatique (SHP) (Siemens healthcare diagnostics, Marburg, Allemagne, coefficient de variation = 11%) identique pour chaque gel de migration permettant de normaliser la quantification des MHPM sous la forme d'un ratio MHPM (échantillon) / MHPM (SHP). Le ratio normal est de 1 et un déficit en MHPM est défini par un ratio < 0.8.

D. Rapport entre l'activité fonctionnelle et le taux de VWF:Ag

Le rapport entre le VWF:CB et le VWF:Ag (VWF:CB/VWF:Ag) permet d'évaluer les capacités fonctionnelles du VWF indépendamment du taux d'antigène et d'orienter le diagnostic vers un déficit qualitatif du VWF en MHPM en cas de diminution du ratio. La répartition des valeurs selon la présence d'une IAo n'est pas présentée dans la suite de ce travail car elle ne permettait pas de différencier les groupes de façon supérieure au TO-ADP par PFA-100®.

V. Suivi clinique

Le suivi du statut clinique comportait l'apparition d'un AVC dans les 20 jours, la survie à 1 an. Il était effectué chez tous les patients.

Tous les événements indésirables étaient définis conformément à la classification du Valve Academic Research Consortium (VARC2) (46). Le critère de jugement principal était la mortalité totale à 1 an.

VI. Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et déviation standard et les variables qualitatives exprimées en nombre et pourcentage. La distribution normale des variables quantitatives a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk. Les analyses bivariées réalisées sur les caractéristiques initiales des patients ont été réalisées par le test t de Student pour les variables quantitatives et le test de Chi-2 (ou le test exact de Fisher si les fréquences attendus étaient < 5) pour les variables qualitatives.

Pour comparer la cinétique des ratios de MHPM et des mesures du TO-ADP entre les 3 groupes au cours de la procédure (Sans-IAo vs. IAo – vers – sans IAo vs IAo), nous avons utilisé l'analyse de variance à mesures répétées.

Un modèle d'analyse multivariée par régression linéaire a été utilisé pour étudier la relation entre la présence d'une IAo en ETO à T3 et le ratio de MHPM, ajusté sur l'âge, le sexe, le gradient trans-aortique, le traitement par clopidogrel et la présence d'une insuffisance mitrale initiale. La même analyse a été réalisée pour le TO-ADP.

La capacité du ratio de MHPM et du TO-ADP à identifier les patients avec une IAo diagnostiquée par ETO a été estimée par courbes receiver-operating-characteristic (ROC). L'aire sous la courbe (AUC) a été calculée et le seuil optimal déterminé pour maximiser la sensibilité et la spécificité (Index de Youden). Sensibilité, spécificité et valeur prédictive négative (VPN) étaient calculées pour le seuil optimal.

La mortalité à 1 an a été estimée et comparée selon la présence d'une IAo en ETO, le seuil optimal de ratio de MHPM, et le seuil optimal de TO-ADP en utilisant la méthode

de Kaplan-Meier et le test du log-rank. Des modèles de Cox à risques proportionnels ont été utilisés pour calculer les rapports de risques instantanés (Hazard ratio, HR) de mortalité.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS-9.1 (Cary, NC). Le seuil de significativité était défini par $p < 0,05$ de manière bilatérale.

RESULTATS

I. Caractéristiques cliniques des patients

183 patients présentant un RAo serré symptomatique ont été inclus dans cette étude de cohorte de aout 2012 à avril 2014. Les caractéristiques des patients sont présentées **Tableau 2**. Les hommes représentent 45% de la population, l'âge moyen est de 82 ans, le Logistic EuroSCORE moyen de 21% et 22% de la population était traitée par clopidogrel. Le ratio moyen de MHPM de VWF était bas comparé à la valeur normale (ratio MHPM vs standard = $0,61 \pm 1$).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients (n=183)

Caractéristiques cliniques	
Age (ans)	81,7 ± 7,0
Sexe masculin	87 (47,5)
Logistic EuroSCORE	21,7 ± 13,8
Classe fonctionnelle NYHA	
2	62 (34.2)
3	92 (50.8)
4	27 (14.9)
IMC (kg/m²)	27.6 ± 5.8
Clopidogrel	40 (21.9)
TDM pré-procédure	
Diamètre anneau aortique (mm)	24.4 ± 2.9
Surface anneau aortique (mm²)	467 ± 110
ETT pré-procédure	
Diamètre anneau aortique (mm)	22.7 ± 1.9
FEVG (%)	54.5 ± 11.5
Surface valvulaire aortique (cm²)	0.68 ± 0.19
Vitesse maximale trans-valvulaire aortique (m/s)	4.18 ± 0.64
Gradient moyen trans-valvulaire aortique (mmHg)	45.3 ± 15.5
Insuffisance aortique grade ≥ 2	22(12.0)
Insuffisance mitrale grade ≥ 2	37 (20.2)
Hypertension pulmonaire	50 (28.7)
Type de prothèse valvulaire	
Sapien XT	183 (100)
Caractéristiques biologiques	
VWF MHPM ratio	0.61 ± 0.19
Ratio VWF:CB sur VWF:Ag	0.80 ± 0.19
TO-ADP (secondes)	239 ± 61

NYHA, New York Heart Association ; IMC, index de masse corporelle ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; VWF, von willebrand factor ; MHPM, multimères de haut poids moléculaire ; CB, collagen binding ; Ag, antigen ; TO-ADP, temps d'occlusion avec ADP. Valeurs = nombres (%) ou moyenne ± écart-type.

A. Caractéristiques biologiques des patients avant implantation

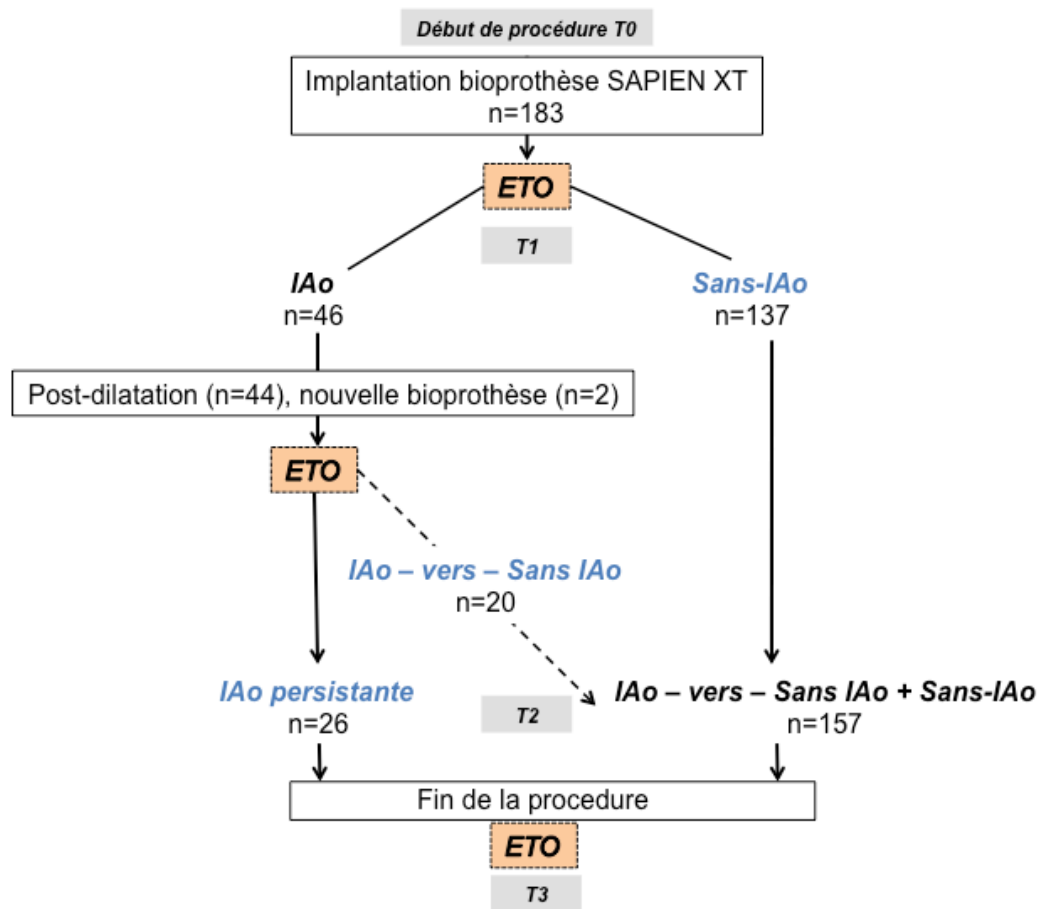
Les patients qui avaient un ratio de MHPM à T0 plus bas que la médiane ($\leq 0,60$) présentaient également un gradient transvalvulaire élevé ($p < 0,001$), une vitesse maximale transvalvulaire élevée ($p < 0,001$), une FEVG élevée ($p < 0,006$), une hypertension pulmonaire ($p = 0,009$), et une insuffisance aortique ($p = 0,007$) (Annexe 3).

Les patients qui avaient un ratio de MHPM à T0 plus bas que la médiane ($\leq 0,60$) présentaient également une diminution de la capacité de liaison du VWF au collagène (VWF:CB/VWF:Ag ratio : $0,86 \pm 0,18$ vs $0,73 \pm 0,18$; $p < 0,001$) and un TO-ADP plus long (238 ± 48 s vs 211 ± 63 s ; $p = 0,001$).

II. Résultats de la procédure TAVI

La bioprothèse Sapien XT a été implantée avec succès chez tous les patients inclus.

Après implantation, l'évaluation par ETO à T1 a mis en évidence l'absence d'IAo significative ($< 2/4$) chez 137 patients (75%) (groupe sans-IAo), et une IAo paravalvulaire significative ($\geq 2/4$) chez 46 patients (25%). Pour corriger l'IAo, une post-dilatation a été réalisée chez 44 patients et une nouvelle bioprothèse a été implantée chez 2 patients. L'IAo a été corrigée avec succès chez 20/46 patients (11%) (groupe IAo – vers – sans IAo) et persistait chez 26 patients (14%) (groupe IAo-persistante). En fin de procédure, il y avait 157/183 (86%) patients sans IAo significative (**Figure 10**).

Figure 10 : Diagramme de flux de l'étude et répartition des patients par groupes

A. Facteurs associés à la présence d'une IAo post-procédure

Les patients qui présentaient une IAo significative persistante en post-procédure (n=26, 14%) avaient un diamètre et une surface de l'anneau aortique évalués par scanner plus importants (respectivement $p < 0,001$ et $p = 0,01$) que les patients sans IAo résiduelle. Aucun lien n'a été établi entre les ratios de MHPM et de TO-ADP à T0 et l'apparition d'une IAo.

III. Cinétique des anomalies de multimérisation du VWF per-procédure TAVI

A. Cinétique de la répartition des multimères du VWF per-procédure

1. Cinétique des MHPM dans chacun des 3 groupes

L'évolution du ratio de MHPM était différente entre les trois groupes selon la présence ou l'absence d'une IAo post-implantation (**Figure 11A**) :

Dans le groupe sans IAo après implantation valvulaire (sans-IAo, n=137), nous avons observé une augmentation rapide des MHPM de T0 ($0,62 \pm 0,19$) à T1 ($0,91 \pm 0,21$, soit une augmentation relative de 47%) et T2 ($1,09 \pm 0,21$, soit une augmentation relative de 76% depuis T0) jusque T3 ($1,08 \pm 0,27$).

Dans le groupe de patients avec IAo post-implantation immédiate mais corrigée par post-dilatation (IAo – vers – sans IAo, n=20), le ratio de MHPM n'était pas modifié entre T0 ($0,61 \pm 0,19$) et T1 ($0,67 \pm 0,11$). Après correction de l'IAo par post-dilatation, on observait une augmentation rapide des MHPM à T2 ($1,07 \pm 0,09$ soit une augmentation relative de 60% depuis T0) jusque T3 ($1,04 \pm 0,21$).

Dans le groupe IAo persistante (n=26), le ratio de MHPM est resté relativement bas à T0 ($0,58 \pm 0,17$), à T1 ($0,66 \pm 0,16$), à T2 ($0,74 \pm 0,20$, soit une augmentation relative de 28% depuis T0) et à T3 ($0,67 \pm 0,15$, soit une augmentation relative de 15% depuis T0).

2. Comparaison des cinétiques des MHPM entre les 3 groupes

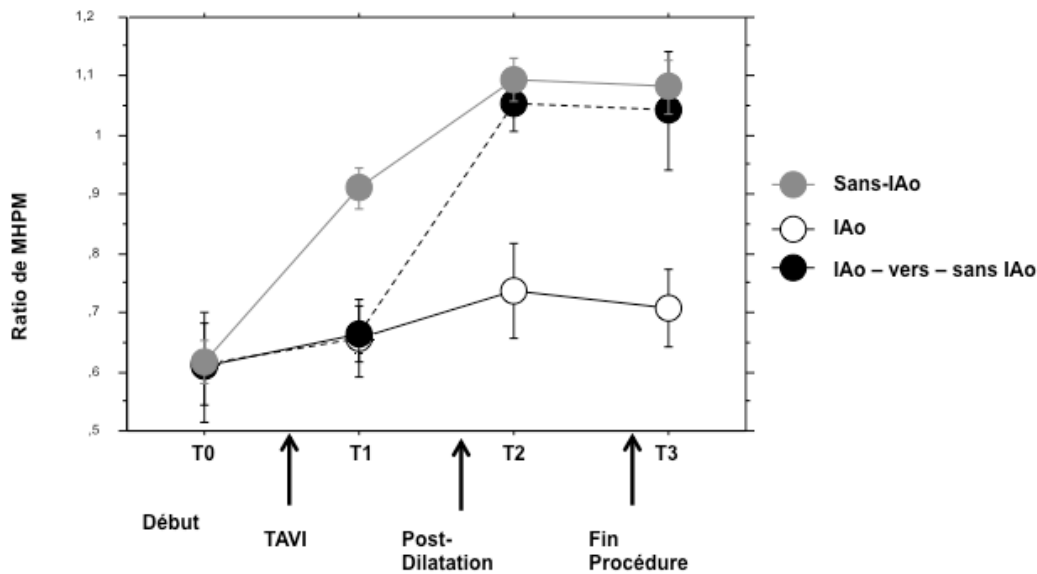
Les comparaisons de groupes post-hoc à chaque temps (T0, T1, T2, T3) ont montré les résultats suivants :

A T0 en début de procédure, il n'y avait pas de différence dans le ratio de MHPM entre les trois groupes ($p=0,54$).

Cependant, à T1, le ratio de MHPM dans le groupe sans-IAo ($0,91\pm 0,21$) était plus élevé que dans le groupe IAo – vers – sans IAo ($0,67\pm 0,11$, $p<0,001$) et que dans le groupe IAo ($0,66\pm 0,16$, $p<0,001$).

A T2, les ratios de MHPM étaient comparables entre les groupes sans-IAo et IAo – vers – sans IAo ($1,09\pm 0,21$ vs. $1,07\pm 0,09$, $p=0,59$), et significativement plus élevés que dans le groupe IAo ($0,74\pm 0,20$; $p<0,001$).

A T3, les ratios de MHPM étaient proches de ceux observés à T2 avec des ratios de MHPM comparables entre les groupes sans-IAo et IAo – vers – sans IAo ($1,08\pm 0,27$ vs. $1,04\pm 0,21$; $p<0,001$) et significativement plus élevés que dans le groupe IAo ($0,67\pm 0,15$, $p<0,0001$).

Figure 11A : Cinétique des ratios de MHPM dans chacun des 3 groupes

B. Cinétique de l'évaluation fonctionnelle du VWF par le TO-ADP

1. Cinétiques du TO-ADP dans chacun des 3 groupes

L'évolution du TO-ADP était différente entre les trois groupes selon la présence ou l'absence d'une IAo post-implantation (**Figure 11B**) :

Dans le groupe sans IAo après implantation (sans-IAo, n=137), nous avons observé une diminution rapide du TO-ADP entre T0 (235 ± 62 s) et T1 (174 ± 62 s), et T2 (129 ± 54 , soit une diminution relative de 44% depuis T0) et à T3 (110 ± 48 , soit une diminution relative de 61% depuis T0).

Dans le groupe de patients avec IAo post-implantation immédiate mais corrigée efficacement par post-dilatation (IAo - vers - sans IAo, n=20), le TO-ADP n'était pas modifié entre T0 (253 ± 59 s) et T1 (221 ± 65 s). Après correction de l'IAo par post-dilatation,

on observait une diminution rapide du TO-ADP à T2 (124 ± 59 s, soit une diminution relative de 44% depuis T1) et à T3 (102 ± 50 s, soit une diminution relative de 40% depuis T0).

Dans le groupe IAo ($n=26$), le ratio de MHPM est resté élevé de T0 (250 ± 53 s), à T1 (223 ± 49 s), et T2 (231 ± 55 s, soit une diminution relative de 8% depuis T0) et jusque T3 (227 ± 52 s, soit une diminution relative de 10% depuis T0).

2. Comparaison des cinétiques du TO-ADP entre les 3 groupes

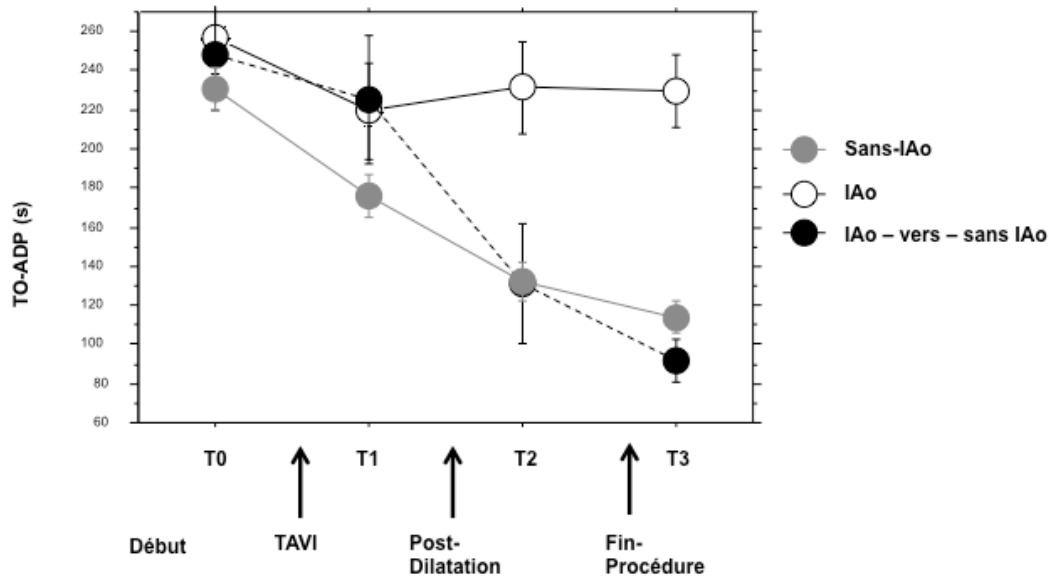
Les comparaisons post-hoc des groupes à chaque temps (T0, T1, T2, T3) ont montré les résultats suivants :

A T0 en début de procédure, il n'y avait pas de différence dans le TO-ADP entre les trois groupes ($p=0,29$).

Cependant, à T1, le TO-ADP dans le groupe sans-IAo (174 ± 62 s) était plus élevé que dans le groupe IAo – vers – sans IAo (221 ± 65 s, $p=0,004$) et que dans le groupe IAo (223 ± 49 s, $p<0,001$).

A T2, les TO-ADP étaient comparables entre les groupes sans-IAo et IAo – vers – sans IAo (132 ± 54 s vs 127 ± 59 s, $p=0,63$), et significativement plus bas que dans le groupe IAo (231 ± 55 s ; $p<0,001$).

A T3, les TO-ADP étaient proches de ceux observés à T2 avec des TO-ADP comparables entre les groupes sans-IAo et IAo – vers – sans IAo (110 ± 48 s vs. 102 ± 50 s ; $p<0,0001$) et significativement plus bas que dans le groupe IAo (227 ± 52 s, $p<0,001$).

Figure 11B : Cinétique du TO-ADP dans chacun des 3 groupes

C. Influence du traitement par clopidogrel sur les analyses biologiques du facteur willebrand

40 patients de la cohorte étaient traités par clopidogrel (21,9%).

1. Ratio des MHPM du VWF selon le traitement par clopidogrel

Tout au long de la procédure (T0, T1, T2, T3), les valeurs absolues des ratios de MHPM sont restées comparables entre les patients traités par clopidogrel et les patients non traités par clopidogrel (**Figure 12A**) :

A T0, il n'y avait pas de différence significative dans le ratio de MHPM entre les patients traités ou non par clopidogrel ($0,63 \pm 0,20$ vs. $0,61 \pm 0,19$; $p=ns$).

De même, à T3, il n'y avait pas de différence significative dans le ratio de MHPM entre les patients traités ou non par clopidogrel ($1,02 \pm 0,24s$ vs. $1,02 \pm 0,30s$, $p=ns$).

Les cinétiques des ratios de MHPM entre le début de la procédure (T0) et la fin de la procédure (T3) étaient comparables entre les patients traités ou non par clopidogrel ($p=0,34$).

2. TO-ADP selon le traitement par clopidogrel

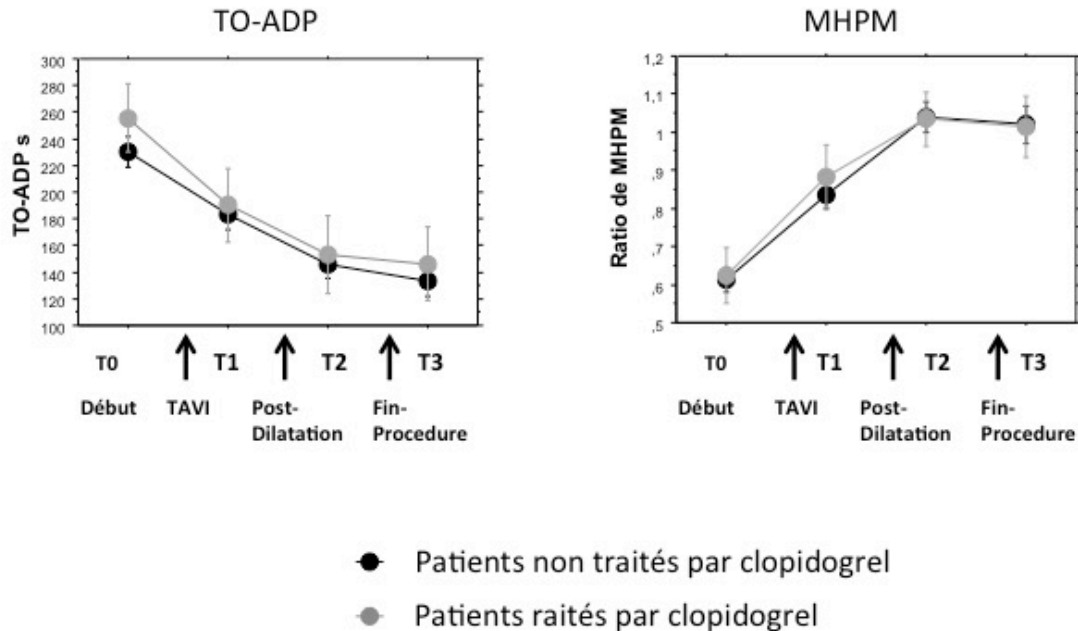
Tout au long de la procédure (T0, T1, T2, T3), les valeurs de TO-ADP sont restées comparables entre les patients traités par clopidogrel et les patients non traités par clopidogrel (**Figure 12B**) :

A T0, il y avait une petite tendance mais non significative à une augmentation du TO-ADP chez les patients traités par clopidogrel comparés aux patients non traités par clopidogrel ($249 \pm 57s$ vs. $236 \pm 62s$; $p=0,23$).

A T3, il n'y avait pas de différence significative dans le TO-ADP entre les patients traités ou non par clopidogrel ($129 \pm 68s$ vs. $127 \pm 61s$, $p=0,87$).

Les cinétiques des TO-ADP entre le début de la procédure (T0) et la fin de la procédure (T3) étaient comparables entre les patients traités ou non par clopidogrel ($p=0,65$).

Figure 12 : Cinétique du TO-ADP et du ratio de MHPM chez les patients traités ou non par clopidogrel



D. Influence de la présence d'une insuffisance mitrale sur les anomalies de multimérisation du facteur willebrand

Dans la cohorte, 37 patients étaient porteurs d'une insuffisance mitrale significative (20%) à T0.

1. MHPM du VWF selon la présence d'une insuffisance mitrale

Les patients porteurs d'une IM significative avaient tendance à avoir un ratio de MHPM plus bas que les patients dépourvus d'IM à T0 ($0,55 \pm 0,15$ vs. $0,63 \pm 0,20$; $p=0,03$) et à T3 ($0,95 \pm 0,32$ vs. $1,04 \pm 0,27$; $p=0,11$).

Les cinétiques des ratios de MHPM entre le début de la procédure (T0) à la fin de la procédure (T3) étaient comparables entre les patients porteurs et non porteurs d'une IM significative ($p=0,16$ pour l'interaction temps*groupe).

2. TO-ADP selon la présence d'une insuffisance mitrale

Les patients porteurs d'une IM significative avaient tendance à avoir un TO-ADP plus bas que les patients dépourvus d'IM à T0 ($p=0,01$) et à T3 ($p=0,01$).

Les cinétiques des TO-ADP entre le début de la procédure (T0) à la fin de la procédure (T3) étaient comparables entre les patients porteurs et non porteurs d'une IM significative ($p=0,42$ pour l'interaction temps*groupe).

E. Relation entre anomalies de multimérisation du VWF et insuffisance aortique

Une analyse multivariée par régression linéaire multiple incluant la présence d'une IAo à T3, l'âge, le gradient moyen trans-aortique, le traitement par clopidogrel, la présence d'une IM significative à T0 a été effectuée. La diminution du ratio de MHPM à T3 et l'augmentation du TO-ADP à T3 étaient significativement associées uniquement avec la présence d'une IAo à T3 et d'une IM à T0.

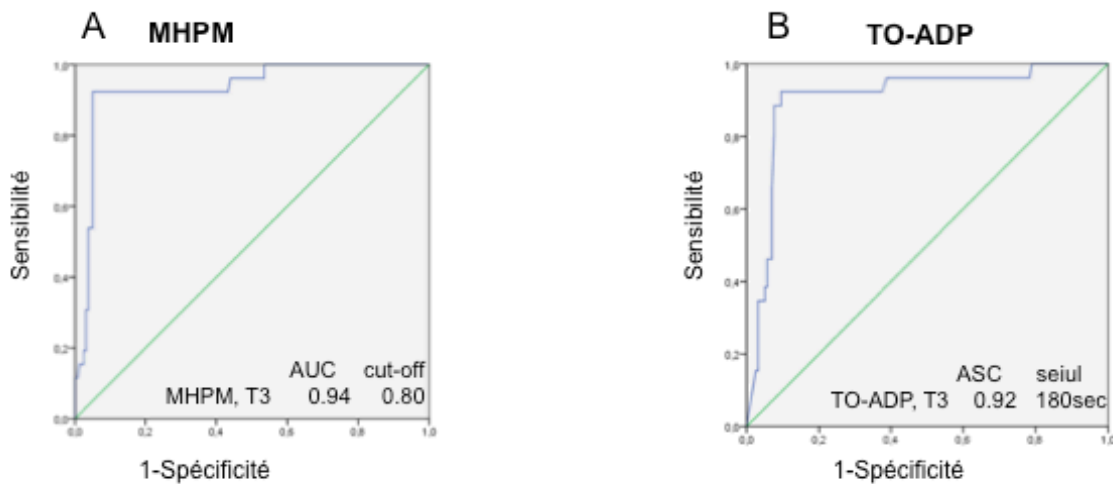
IV. Performances diagnostiques du ratio de MHPM et du TO-ADP pour l'identification des insuffisances aortiques post-TAVI

A. Caractéristiques diagnostique du ratio de MHPM

L'aire sous la courbe (AUC) ROC du ratio de MHPM à T3 pour discriminer les patients avec ou sans IAo en ETO était de 0,94 (IC 95% = 0,89-0,99). Le seuil optimal était de 0,8 et permettait d'obtenir respectivement une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive négative (VPN) de 92,3% (24/26), 94% (149/157) et 98,7% (149/151) pour identifier les IAo (**Figure 13A**). Quand les patients avec une IM étaient exclus (n=37), la sensibilité diminuait discrètement à 90,5% et la spécificité augmentait à 97,6%, et la VPN était de 98,4%.

B. Caractéristiques diagnostique du TO-ADP par PFA-100®

L'AUC ROC du TO-ADP à T3 pour discriminer les patients avec ou sans IAo en ETO était de 0,93 (IC 95% = 0,87-0,98). Le seuil optimal était de 180s et permettait d'obtenir respectivement une sensibilité, une spécificité et une VPN de 92,3% (24/26), 92,4% (145/157) et 98,6% (145/147) pour identifier les IAo (**Figure 13B**). Quand les patients avec une IM étaient exclus (n=37), la sensibilité diminuait discrètement à 90,5% et la spécificité augmentait à 96,0%, et la VPN était de 98,4%.

Figure 13 : Courbes ROC MHPM (A) et TO-ADP (B)

V. Suivi clinique

6 patients de la cohorte ont présenté un AVC clinique (3,2%) durant les 30 jours après la procédure TAVI. 2 de ces patients avaient bénéficié d'une post-dilatation (2/46, 4,3%) et 4 n'avaient pas subi de post-dilatation ($p=0,63$).

A 1 an, 33 patients étaient décédés (18%).

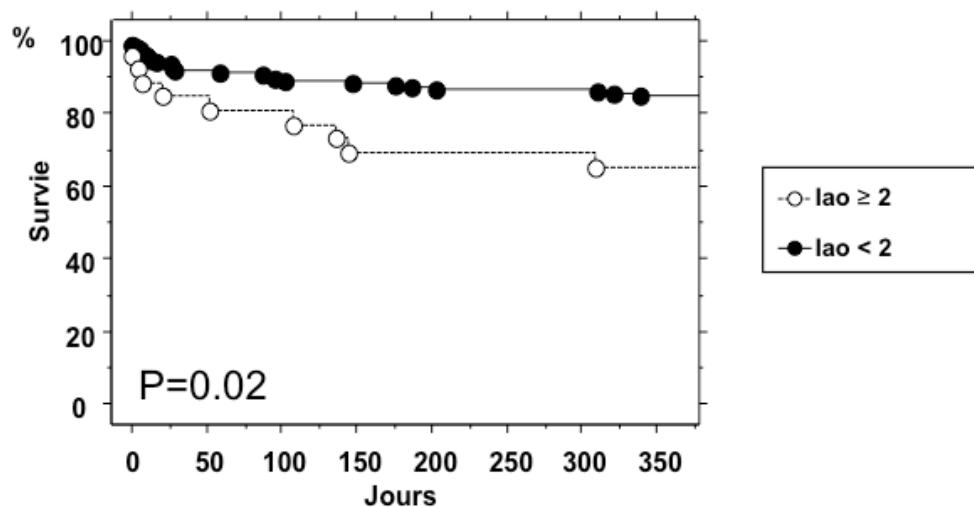
1. Risque de mortalité à 1 an en cas d'IAo ≥ 2

Parmi les patients du groupe IAo à T3 ($n=26$), la mortalité à 1 an était 2 fois plus élevée que parmi les patients sans IAo en fin de procédure (34,6% vs 15,3%, log rank $P=0,02$, **Figure 14A**).

Dans un modèle multivarié incluant le logistic EUROScore et la présence à T0 d'une IM ≥ 2 (modèle 1), la présence d'une IAo ≥ 2 à T3 (HR=2,57 ; IC95% = 1,24-5,35 ; $p=0,05$)

et la présence d'une IM ≥ 2 à T0 (HR=2,23 ; IC95% = 1,01-5,02 ; p=0,05) étaient associées à une augmentation du risque de mortalité.

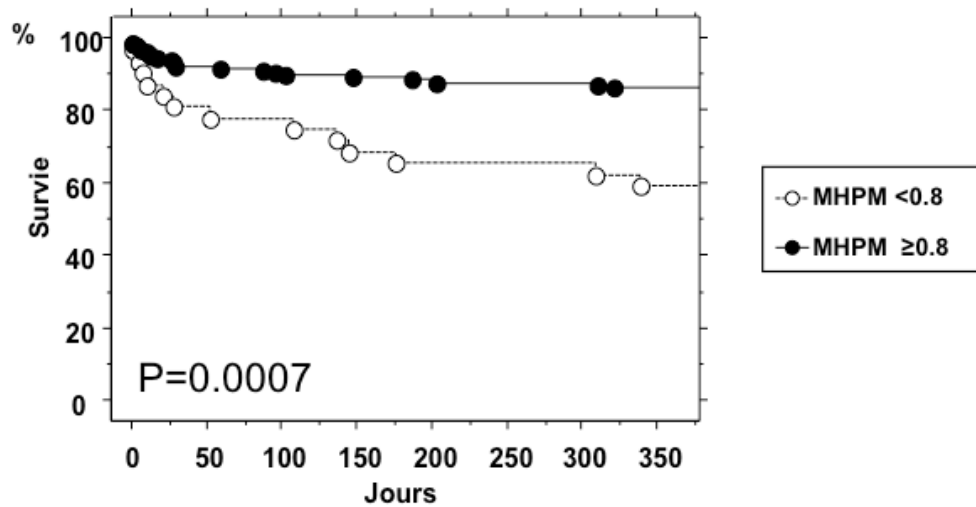
Figure 14A : Mortalité à 1 an selon la présence d'une IAo ≥ 2



2. Risque de mortalité à 1 an selon le ratio de MHPM

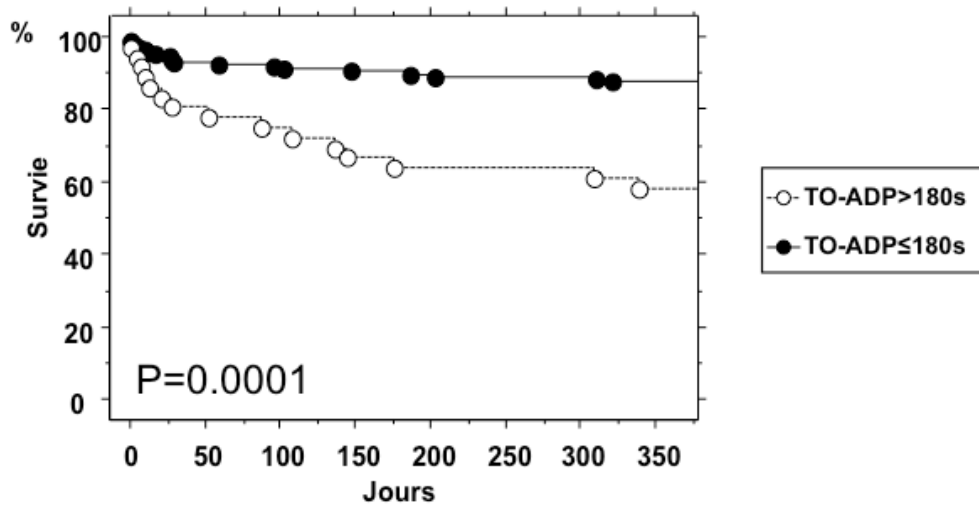
Parmi les patients qui avaient un ratio de MHPM $< 0,8$ à T3 (n=32), la mortalité à 1 an était 3 fois plus élevée que parmi les patients avec un ratio de MHPM $\geq 0,8$ (40,6 vs. 13,2 %, logRank $p < 0,0007$, **Figure 14B**).

Ajouter les MHPM à T3 au modèle 1 améliorerait significativement le modèle (Chi2=6,67, $p=0,01$, modèle 2). Dans ce modèle, le ratio de MHPM $< 0,8$ à T3 était associé à une surmortalité à 1 an (HR = 3,24 ; IC95% = 1,58-6,63, $p=0,001$), alors qu'une IAo ≥ 2 en ETO à T3 (HR = 1,91 ; IC95% = 0,48-8,24 ; $p=0,25$) et une IM à T0 (HR=1,54 ; IC 95%=0,30-7,14 ; $p=0,43$) n'étaient plus associées à une surmortalité.

Figure 14B : Mortalité à 1 an selon le ratio de MHPM en fin de procédure TAVI

3. Risque de mortalité à 1 an selon le TO-ADP

Parmi les patients présentant un TO-ADP > 180s (n=36), la mortalité était 3,5 fois plus élevée que chez les patients dont le TO-ADP était ≤ 180s (41,7% vs 12,2% ; log rank $p < 0,0001$; **Figure 14C**). Ajouter le TO-ADP au modèle 1 améliorerait significativement le modèle (modèle 3 ; $p < 0,01$). Dans ce modèle, un TO-ADP ≥ 180s à T3 était associé à la mortalité, contrairement à la présence d'une IAo à T3 ou d'une IM à T0.

Figure 14C : Mortalité à 1 an selon le TO-ADP

DISCUSSION

L'insuffisance aortique (IAo) paravalvulaire est une complication fréquente après implantation d'une valve par procédure TAVI. Quand elle survient, cette complication est associée à une augmentation de la mortalité, ce qui à ce jour représente un frein pour la généralisation des procédures TAVI (29).

Ce travail démontre que la détection des anomalies de multimérisation du VWF par la mesure du TO-ADP par le PFA-100® est capable d'identifier de manière fiable et précise les patients avec une IAo, de monitorer la correction des IAo durant la procédure et de prédire la mortalité à long terme.

L'avantage fondamental est que cette évaluation repose sur l'utilisation d'un petit automate de biologie, potentiellement délocalisable dans une salle de cathétérisme, qui fournit un résultat en quelques minutes et dans un délai compatible avec la prise de décision.

Cette identification des IAo dans la salle de cathétérisme est primordiale car des mesures correctives peuvent être immédiatement prises comme la réalisation d'une post-dilatation, le repositionnement de la valve, son remplacement par une valve de diamètre différent ou le rajout d'une nouvelle prothèse dans la valve initiale.

A. Cinétique des anomalies de multimérisation du VWF pour diagnostiquer les IAo per procédure TAVI

Deux études dont une de notre équipe (67)(66) ont décrit 6 patients porteurs d'une IAo post-TAVI. Ces études préliminaires ont suggéré la relation entre

l'apparition d'une IAo et les anomalies de multimérisation des MHPM du VWF. Une publication plus récente (61) a également observé, après TAVI ou chirurgie, des anomalies de multimérisation du VWF en cas de dysfonctionnement de prothèse.

Notre étude confirme et précise cette relation en rapportant un total de 26 IAo. Surtout, ce travail démontre la relation dynamique entre la correction d'une IAo et la normalisation des MHPM. Les patients porteurs d'une RAO serré ont une perte des MHPM qui ne se corrige pas lorsqu'une IAo apparaît après un TAVI. Ce n'est qu'en cas de traitement efficace de l'IAo par la post-dilatation de la valve que les MHPM se normalisent en quelques minutes.

B. TO-ADP pour diagnostiquer les IAo per-procédure TAVI

Notre étude a également permis de montrer que le TO-ADP mesuré par PFA-100® est un excellent reflet de la restauration des MHPM après TAVI. En effet, l'allongement basal du TO-ADP se corrige rapidement dans les minutes qui suivent le TAVI, sauf en cas d'IAo paravalvulaire. Quand une IAo est corrigée par post-dilatation, le TO-ADP se normalise alors rapidement. Une valeur seuil de TO-ADP supérieur à 180s permet de discriminer les patients avec une IAo de ceux sans IAo avec une VPN de 98,6%. Il apparaît ainsi approprié que le TO-ADP, mesurable par le PFA-100®, soit utilisé pour compléter le monitoring des IAo. Les méthodes actuelles d'évaluation des IAo dont l'ETO, considérée comme la méthode de référence, ont des limites et il est d'ailleurs recommandé de réaliser une évaluation multi-paramétrique combinant les techniques échographiques, angiographiques et hémodynamiques. L'ETO nécessite la plupart du temps une anesthésie générale avec intubation oro-trachéale ce qui peut augmenter le temps de procédure, le risque de complications associées à l'anesthésie générale. C'est pourquoi les procédures

sont déjà fréquemment réalisées sous anesthésie locale dans près de 50% des cas (76). Dans cette situation, l'ETO ne peut plus être réalisée systématiquement.

La mesure du TO-ADP par PFA-100® pourra grâce à sa VPN très élevée diminuer le nombre de patients devant faire l'objet d'investigations complémentaires. Le PFA-100® est un outil pouvant intégrer l'approche multiparamétrique recommandée, notamment pour les patients dont l'évaluation est complexe et incertaine avec les méthodes actuelles. Il a d'ailleurs été montré que les techniques de correction des IAo, notamment par post-dilatation de la valve, étaient associées à un sur-risque d'AVC (77) et doivent donc être réalisées en cas de certitude diagnostique. La mesure du PFA-100® pourrait aider à la prise de décision dans ces cas complexes.

L'intérêt de cette approche semble même plus importante avec la prochaine génération de valve afin d'utiliser à bon escient leur caractère repositionnable ou recapturable.

C. MHPM et TO-ADP et mortalité à 1 an :

Enfin, cette étude confirme que l'apparition d'une IAo significative post-TAVI est associée à un mauvais pronostic avec un risque de mortalité à 1 an multiplié par 2 (29)(78). Surtout, ce travail montre que la prédiction de la mortalité à 1 an par la mesure du TO-ADP (et du ratio de MHPM) est meilleure qu'en ETO. Cela suggère que le degré de multimérisation du facteur willebrand représente un marqueur biologique des conditions de flux qui fournit une évaluation fonctionnelle du fonctionnement valvulaire, distinct et peut être plus précis, que celui observé en imagerie.

D. Limites

Plusieurs limites de notre travail doivent être considérées. Il s'agit d'une étude monocentrique dont les résultats peuvent être influencés par les pratiques de notre institution. Une plus large étude multicentrique est nécessaire pour confirmer ces résultats avant de les étendre à la pratique clinique.

L'intérêt d'utiliser les anomalies de multimérisation par électrophorèse comme outil diagnostique est limité car il s'agit d'une technique de réalisation longue. Nous avons résolu cet écueil en utilisant le PFA-100®, ce qui rend notre travail cliniquement pertinent.

Il n'y a actuellement aucune donnée supportant ou contre-indiquant l'utilisation des inhibiteurs de P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) pour les patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire par TAVI (20)(21)(22). L'attitude privilégiée dans la plupart des centres est d'utiliser l'aspirine avant et après la procédure et de limiter l'utilisation des inhibiteurs de P2Y12 aux patients déjà traités par ces molécules en raison d'une comorbidité comme une coronaropathie. Cette étude n'était pas conçue et n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter l'impact potentiel de l'utilisation du clopidogrel sur les modifications du TO-ADP. Cependant nos données démontrent clairement que chez les patients porteurs d'un RAO et donc d'un TO-ADP naturellement prolongé, une prise de clopidogrel n'a aucun impact sur le TO-ADP basal ni sur la cinétique du TO-ADP. Il n'y a donc pas d'argument pour penser que le clopidogrel interfère avec l'applicabilité de notre test.

Cette constatation est concordante avec les données antérieurement connues sur le TO-ADP. Le TO-ADP est en effet très peu performant pour identifier les dysfonctions plaquettaires (79). Le clopidogrel est connu pour prolonger le TO-ADP

mais de manière très inconstante et le PFA-100® est de faible valeur pour discriminer les patients traités ou non pas cette molécule (70).

L'ensemble de ces résultats est donc très rassurant sur la possibilité d'envisager l'utilisation de ce test y compris dans les centres, qui en dépit de l'absence d'arguments cliniques ou de recommandations, continuent à utiliser une double anti-agrégation plaquettaire péri-procédure TAVI.

CONCLUSION

L'étude actuelle démontre que le degré de multimérisation du VWF peut être mesuré dans une salle de cathétérisme par le PFA-100® et utilisé en pratique clinique pour aider le clinicien à détecter les insuffisances aortiques paravalvulaires post-TAVI.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Freeman RV. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation*. 21 juin 2005;111(24):3316-26.
2. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Jung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer*. 3 mars 2016;16006.
3. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 1 oct 2012;33(19):2451-96.
4. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 21 juin 2005;111(24):3290-5.
5. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. juill 1968;38(1 Suppl):61-7.
6. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988;9(suppl E):57-64.
7. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of Outcome in Severe, Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 31 août 2000;343(9):611-7.
8. Hutcheson JD, Aikawa E, Merryman WD. Potential drug targets for calcific aortic valve disease. *Nat Rev Cardiol*. 21 janv 2014;11(4):218-31.

9. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundström H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(3):566–573.
10. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66(5):1105–1110.
11. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 avr 2012;41(4):734-45.
12. Iung B. Rétrécissement aortique du sujet âgé : chirurgie ou TAVI. Les nouvelles recommandations européennes. *Presse Médicale*. juin 2013;42(6):986-94.
13. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 1 avr 2012;33(7):822-8.
14. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 21 oct 2010;363(17):1597-607.
15. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 9 juin 2011;364(23):2187-98.
16. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2477–2484.
17. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*. 2 janv 2011;32(2):191-7.

18. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol*. nov 2012;60(19):1864-75.

19. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. juin 2014;63(22):2438-88.

20. Huczek Z, Kochman J, Grygier M, Parma R, Scislo P, Wilimski R, et al. Pre-procedural dual antiplatelet therapy and bleeding events following transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Thromb Res*. juill 2015;136(1):112-7.

21. Gandhi S, Schwalm J-DR, Velianou JL, Natarajan MK, Farkouh ME. Comparison of Dual-antiplatelet Therapy to Mono-antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. juin 2015;31(6):775-84.

22. Ussia GP, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, et al. Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin Alone in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 15 déc 2011;108(12):1772-6.

23. Tchetché D, Van Mieghem NM. New-generation TAVI devices: description and specifications. *EuroIntervention*. 27 sept 2014;10(U):U90-100.

24. Ruparelia N, Latib A, Kawamoto H, Buzzatti N, Giannini F, Figini F, et al. A Comparison Between First-Generation and Second-Generation Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Devices: A Propensity-Matched Single-Center Experience. *J Invasive Cardiol*. mai 2016;28(5):210-6.

25. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. juin 2016;67(22):2565-74.

26. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med*. 8 mai 2014;370(19):1790-8.

27. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2 avr 2016;0(0):null.
28. Petronio AS. Current status of transcatheter valve therapy in Europe: results from an EAPCI survey. *EuroIntervention* [Internet]. 12 juin 2016 [cité 12 juin 2016];
29. Van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Iung B, Dallongeville J, et al. Postprocedural Aortic Regurgitation in Balloon-Expandable and Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Procedures: Analysis of Predictors and Impact on Long-Term Mortality: Insights From the FRANCE2 Registry. *Circulation*. 1 avr 2014;129(13):1415-27.
30. Tzikas A, Schultz CJ, Piazza N, Moelker A, Van Mieghem NM, Nuis R-J, et al. Assessment of the aortic annulus by multislice computed tomography, contrast aortography, and trans-thoracic echocardiography in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1 mai 2011;77(6):868-75.
31. Hahn RT, Little SH, Monaghan MJ, Kodali SK, Williams M, Leon MB, et al. Recommendations for Comprehensive Intraprocedural Echocardiographic Imaging During TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. mars 2015;8(3):261-87.
32. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 3 avr 2012;59(14):1287-94.
33. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 16 avr 2014;311(15):1503-14.
34. Takagi K, Latib A, Al-Lamee R, Mussardo M, Montorfano M, Maisano F, et al. Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after

CoreValve implantation and the impact of postdilatation. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1 sept 2011;78(3):432-43.

35. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 8 nov 2011;58(20):2130-8.

36. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol.* 16 avr 2013;61(15):1585-95.

37. Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, et al. Impact of Post-Procedural Aortic Regurgitation on Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* déc 2012;5(12):1247-56.

38. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J.* 1 févr 2015;36(7):449-56.

39. Van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, lung B, Dallongeville J, et al. Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry. *Circulation.* 1 avr 2014;129(13):1415-27.

40. Gilard M, Eltchaninoff H, lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 3 mai 2012;366(18):1705-15.

41. Généreux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol.* 19 mars 2013;61(11):1125-36.

42. Greason KL, Williamson EE, Suri RM, Mathew V. High Agatston aortic valve calcium score predicts transcatheter paravalvular aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2014;147(6):1991.
43. Rodés-Cabau J, Dumont E, Doyle D. « Valve-in-valve » for the treatment of paravalvular leaks following transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 déc 2009;74(7):1116-9.
44. Gafoor S, Franke J, Piayda K, Lam S, Bertog S, Vaskelyte L, et al. Paravalvular leak closure after transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis: Paravalvular Leak Closure After TAVR. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 juill 2014;84(1):147-54.
45. Gopalakrishnan D, Gopal A, Grayburn PA. Evaluating paravalvular leak after TAVR. *Heart.* 15 déc 2014;100(24):1903-4.
46. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 22 nov 2012;8(7):782-95.
47. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan K-L, Gonçalves A, Hahn RT, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J.* sept 2011;32(17):2189-214.
48. Orwat S, Diller G-P, Kaleschke G, Kerckhoff G, Kempny A, Radke RM, et al. Aortic regurgitation severity after transcatheter aortic valve implantation is underestimated by echocardiography compared with MRI. *Heart.* 15 déc 2014;100(24):1933-8.
49. Ribeiro HB, Ven FL, Larose É, Dahou A, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment and quantification of aortic regurgitation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 15 déc 2014;100(24):1924-32.

50. Gonçalves A, Marcos-Alberca P, Zamorano JL. Echocardiography: guidance during valve implantation. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. mai 2010;6 Suppl G:G14-19.
51. Sinning J-M, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, et al. Evaluation and Management of Paravalvular Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. juill 2013;62(1):11-20.
52. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW. Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease : technic, indications and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol*. oct 1964;14:437-47.
53. Michel PL, Vahanian A, Besnainou F, Acar J. Value of qualitative angiographic grading in aortic regurgitation. *Eur Heart J*. 1987;8(suppl C):11-14.
54. Sinning J-M, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer A-C, et al. Aortic Regurgitation Index Defines Severity of Peri-Prosthetic Regurgitation and Predicts Outcome in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol*. mars 2012;59(13):1134-41.
55. Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. *Annu Rev Cell Biol*. 1990;6:217-46.
56. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown: *VWF: the old, the new and the unknown*. *J Thromb Haemost*. déc 2012;10(12):2428-37.
57. Springer TA. Biology and Physics of von Willebrand Factor Concatamers. *J Thromb Haemost JTH*. juill 2011;9(0 1):130-43.
58. Springer TA. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood*. 28 août 2014;124(9):1412-25.

59. Zhang X, Halvorsen K, Zhang C-Z, Wong WP, Springer TA. Mechanoenzymatic Cleavage of the Ultralarge Vascular Protein von Willebrand Factor. *Science*. 5 juin 2009;324(5932):1330-4.
60. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*. 15 oct 1996;88(8):2939-50.
61. Blackshear JL, McRee CW, Safford RE, et al. Von willebrand factor abnormalities and heyde syndrome in dysfunctional heart valve prostheses. *JAMA Cardiol*. 1 mai 2016;1(2):198-204.
62. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, Thomas CS, Shapiro BP, Ung S, et al. Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *J Thromb Haemost*. déc 2014;12(12):1966-74.
63. Wan S-H, Liang JJ, Vaidya R, Blackshear JL, Chen D. Acquired Von Willebrand Syndrome Secondary to Mitral and Aortic Regurgitation. *Can J Cardiol*. sept 2014;30(9):1108.e9-1108.e10.
64. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003;349(4):343–349.
65. Pérez-Rodríguez A, Pinto JC, Lourés E, Rodríguez-Trillo Á, Cuenca JJ, Batlle J, et al. Acquired von Willebrand syndrome and mitral valve prosthesis leakage. A pilot study. *Eur J Haematol*. 1 nov 2011;87(5):448-56.
66. Spangenberg T, Budde U, Schewel D, Frerker C, Thielsen T, Kuck K-H, et al. Treatment of Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 27 avr 2015;8(5):692-700.
67. Van Belle E, Rauch A, Vincentelli A, Jeanpierre E, Legendre P, Juthier F, et al. Von Willebrand factor as a biological sensor of blood flow to monitor percutaneous aortic valve interventions. *Circ Res*. 27 mars 2015;116(7):1193-201.

68. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, et al. Screening for von Willebrand Disease With a New Analyzer Using High Shear Stress: A Study of 60 Cases. *Blood*. 15 févr 1998;91(4):1325-31.
69. Podda GM, Bucciarelli P, Lussana F, Lecchi A, Cattaneo M. Usefulness of PFA-100® testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time. *J Thromb Haemost*. 1 déc 2007;5(12):2393-8.
70. Lordkipanidzé M, Pharand C, Nguyen TA, Schampaert E, Palisaitis DA, Diodati JG. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *Eur Heart J*. 1 déc 2008;29(23):2877-85.
71. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 avr 2010;11(3):223-44.
72. Samim M, Stella PR, Agostoni P, Kluin J, Ramjankhan F, Budde RPJ, et al. Automated 3D Analysis of Pre-Procedural MDCT to Predict Annulus Plane Angulation and C-Arm Positioning: Benefit on Procedural Outcome in Patients Referred for TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. févr 2013;6(2):238-48.
73. Samin M, Juthier F, Van Belle C, Agostoni P, Kluin J, Stella PR, et al. Automated 3D analysis of multislice computed tomography to define the line of perpendicularity of the aortic annulus and of the implanted valve: Benefit on planning transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1 janv 2014;83(1):E119-27.
74. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. sept 2009;22(9):975-1014.
75. Budde U, Schneppenheim R, Eikenboom J, Goodeve A, Will K, Drewke E, et al. Detailed von Willebrand factor multimer analysis in patients with von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost*. 1 mai 2008;6(5):762-71.

76. Kiramijyan S, Ben-Dor I, Koifman E, Didier R, Magalhaes MA, Escarcega RO, et al. Comparison of clinical outcomes with the utilization of monitored anesthesia care vs. general anesthesia in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Cardiovasc Revasc Med* [Internet]. févr 2016
77. Nombela-Franco L, Rodés-Cabau J, DeLarochelière R, Larose E, Doyle D, Villeneuve J, et al. Predictive Factors, Efficacy, and Safety of Balloon Post-Dilation After Transcatheter Aortic Valve Implantation With a Balloon-Expandable Valve. *JACC Cardiovasc Interv.* mai 2012;5(5):499-512.
78. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1686–1695.
79. Gorog DA, Fuster V. Platelet Function Tests in Clinical Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* mai 2013;61(21):2115-29.

ANNEXES

Annexe 1 : Différentes classes de recommandations selon la société européenne de cardiologie (idem association américaine de cardiologie)

Table I Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Annexe 2 : Différents niveaux de preuves scientifiques pour établir les niveaux de recommandations de la société européenne de cardiologie (idem association américaine de cardiologie)

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Annexe 3 : Caractéristiques cliniques, ETT et TDM des patients selon le ratio de MHPM à T0 et la mortalité à 1 an

	Ratio de MHPM à T0			Mortalité à 1 an		
	>0,6 n=91	≤0,6 n=92	p	Vivant n=150	Décédés n=33	p
Caractéristiques cliniques						
Age (ans)	81.5±6.9	81.9 ± 7.5	0.71	81.8±7.5	81.5±5.5	0.91
Sexe masculin	48 (55.1)	39 (44.8)	0.21	69 (46)	18 (54.5)	0.44
Logistic EuroSCORE	22.9±16.1	20.6±10.9	0.27	20.4±12.8	27.4±16.5	0.0008
Classe fonctionnelle						
NYHA	30 (33.0)	32 (34.2)		55 (37.2)	7 (21.2)	
2	50 (54.9)	42 (50.8)	0.43	73 (49.3)	19 (57.6)	0.16
3	11 (12.1)	16 (14.9)		20 (13.5)	7 (21.2)	
4						
IMC (kg/m²)	26.8±5.1	28.3±6.3	0.08	27.5±5.9	27.9±5.2	0.60
Clopidogrel	23 (25.3)	17 (18.5)	0.35	35 (19.6)	5 (12.6)	0.43
TDM pré-procédure						
Diam. ann. aortique (mm)	24.2±2.8	24.3±3.1	0.79	24.2±3.0	24.7±3.1	0.23
S. ann. aortique (mm²)	470 ±114	464 ±114	0.68	465 ±107	498 ±124	0.18
ETT pré-procédure						
Diam. anneau aortique (mm)	22.7±2.1	22.6±1.8	0.80	22.6±2.0	23.1±1.78	0.22
FEVG (%)	52.2±13.3	56.9±8.9	0.001	54.7±13.4	52.1±14.5	0.91
S. valvulaire aortique (cm²)	0.70 ±0.18	0.66 ±0.18	0.12	0.68 ±0.18	0.71 ±0.22	0.42
V. max aortique (m/s)	3.92±0.60	4.42±0.59	0.000	4.18±0.61	4.17±0.74	0.91
Gmoy trans-valvulaire aortique (mmHg)	39.9±13.4	50.7±14.9	0.000	45.0±14.5	46.5±17.9	0.62
IAo grade ≥ 2	7 (7.7)	15 (16.3)	0.07	19 (12.7)	3 (9.1)	0.78
IM grade ≥ 2	14 (15.4)	23 (25.0)	0.11	25 (16.7)	12 (36.4)	0.02
Hypertension pulmonaire	17 (19.5)	33 (37.9)	0.007	40 (28.2)	10 (31.2)	0.89

NYHA, New York Heart Association ; IMC, index de masse corporelle ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; VWF, von willebrand factor ; MHPM, multimères de haut poids moléculaire ; CB, collagen binding ; Ag, antigen ; TO-ADP, temps d'occlusion avec ADP ; V. max = vitesse maximale ; S. = surface ; Diam. = diamètre ; Ann = anneau ; Gmoy = gradient moyen ; Valeurs = nombres (%) ou moyenne ± écart-type.

AUTEUR : Nom : VINCENT

Prénom : Flavien

Date de Soutenance : 23/06/2016

Titre de la Thèse : Intérêt de l'étude des anomalies de multimérisation du facteur Willebrand pour l'identification des insuffisances aortiques post-TAVI

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Cardiologie

DES + spécialité : Cardiologie et maladies vasculaires

Mots-clés : Rétrécissement aortique, Transcatheter Aortic Valve Implantation, Facteur von Willebrand, Insuffisance aortique, mortalité, test diagnostique

Résumé :

Contexte : Les insuffisances aortiques paravalvulaires (IAo) compliquent 5 à 15% des procédures TAVI (Transcatheter aortic valve implantation) et sont responsables d'un doublement de la mortalité. Des anomalies de multimérisation du facteur willebrand (VWF) ont été décrites en cas de dysfonction de prothèse valvulaire. Notre hypothèse est que les multimères de haut poids moléculaire (MHPM) et la mesure du temps d'occlusion par cartouche à ADP (TO-ADP) par Platelet Function Analyser 100 (PFA-100®) pourraient détecter les IAo per procédure TAVI et monitorer l'efficacité des manœuvres de correction réalisées.

Méthode : Nous avons inclus 183 patients bénéficiant d'un TAVI transfémoral sous anesthésie générale. Les patients présentant une IAo post-TAVI identifiée par ETO per-procédure ont bénéficié d'une tentative de correction par post-dilatation. Les MHPM et le TO-ADP ont été mesurés initialement et 5 minutes après chaque étape de la procédure. La mortalité était évaluée à 1 an.

Résultats : Après l'implantation initiale, les MHPM se sont normalisés chez les patients sans IAo résiduelle (n=137). Chez les patients présentant une IAo, les MHPM se sont normalisés quand la post-dilatation permettait de corriger l'IAo (n=20) mais pas quand l'IAo persistait en fin de procédure (n=26). Des résultats comparables ont été observés avec la mesure du TO-ADP. Une valeur du TO-ADP > 180s permettait d'obtenir une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive négative de respectivement 92,3%, 92,4% and 98,6%. Les MHPM ou le TO-ADP en fin de procédure TAVI étaient des facteurs prédictifs de la mortalité à 1 an en analyse multivariée.

Conclusion : La mesure de la perte des MHPM ou de l'augmentation du TO-ADP mesuré par PFA-100® per procédure TAVI permet de diagnostiquer efficacement les IAo paravalvulaires. Ce sont également des facteurs prédictifs de mortalité à 1 an.

Composition du Jury :

Président : Professeur Eric VAN BELLE

Asseseurs :

Professeur Sophie SUSEN

Docteur Francis JUTHIER

Docteur Guillaume SCHURTZ