



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt pronostique de l'Electrocardiographique Strain
après remplacement valvulaire aortique percutané dans la sténose
aortique sévère**

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2018 à 18 heures
Au Pôle Formation

Par Florent JANVIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur LACROIX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur BAUTERS

Monsieur le Professeur MONTAIGNE

Monsieur le Docteur MODINE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur COISNE

Avertissement

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

Liste des abréviations

AHA	American Heart Association
ASE	American Society of Echocardiography
AVC	Accident vasculaire cérébral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ECG Strain	Electrocardiographique Strain
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Echocardiographie transthoracique
FEVG	Fraction éjection ventriculaire gauche
Gmoy	Gradient moyen transaortique
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Index de masse corporelle
MVG(i)	Masse ventriculaire gauche (indexée)
NYHA	New York Heart Association
PSGA	Parasternal grand axe (coupe ETT)
RAo	Rétrécissement Aortique
RVA	Remplacement valvulaire aortique
SRAA	Système rénine angiotensine aldostérone
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
VG	Ventricule gauche

Table des matières

Résumé.....	5
Introduction.....	6
<i>Généralités</i>	<i>6</i>
<i>Physiopathologie.....</i>	<i>10</i>
<i>Place de l'ECG Strain.....</i>	<i>18</i>
<i>Objectifs.....</i>	<i>20</i>
Matériels et méthodes.....	21
<i>Population étudiée</i>	<i>21</i>
<i>Recueil de données.....</i>	<i>21</i>
<i>Analyses statistiques</i>	<i>22</i>
Résultats.....	23
<i>Caractéristiques des patients.....</i>	<i>23</i>
<i>Facteurs associés à l'ECG Strain.....</i>	<i>24</i>
<i>Pronostic des patients après RVA.....</i>	<i>24</i>
Discussion.....	26
<i>Prévalence de l'ECG Strain.....</i>	<i>26</i>
<i>Facteurs associés à l'ECG Strain.....</i>	<i>27</i>
<i>Limites de l'étude.....</i>	<i>30</i>
Conclusion.....	32
Références bibliographiques.....	33
Tableaux et courbes de survie.....	39
Annexe.....	43

Résumé :

Objectif : L'ECG Strain, un marqueur de fibrose myocardique est associé à une augmentation de la morbimortalité dans le rétrécissement aortique (RAo) et après remplacement valvulaire aortique (RVA) chirurgical. Il n'existe pas de donnée sur le RVA percutané. Nous avons émis l'hypothèse que l'ECG Strain préopératoire est également un marqueur de mauvais pronostic après RVA percutané.

Matériels et méthodes : D'avril 2008 à décembre 2015, nous avons inclus prospectivement tous les patients adressés au Centre des valvulopathies pour un RVA percutané. L'ECG Strain était défini par un sous-décalage concave ≥ 1 mm du segment ST associé à une inversion de l'onde T en V5-V6 sur l'ECG préopératoire. Les patients ont été suivis à la recherche d'évènements cardiovasculaires majeurs, c'est-à-dire décès cardiovasculaires, AVC, IDM, revascularisation coronarienne ou périphérique, insuffisance cardiaque et hospitalisation en cardiologie.

Résultats : 228 patients ont été inclus. Le suivi médian était de 2,9 ans. Nos patients avaient en moyenne 80,3 ans, étaient pour 40,4 % d'entre eux des hommes, majoritairement hypertendus (72,4%). La prévalence de l'ECG Strain était de 32%. La présence d'un ECG Strain était indépendamment associée à une dyspnée plus importante selon la stadification NYHA (1,68 [1.02-2,76] $p = 0,04$), à une MVGi plus importante en ETT (0.01 ± 0.006 $p=0.04$) et était associée à 7,67 fois plus d'HVG électrique selon le score de Romhilt ([3,47-16,9] $p<0,0001$). Enfin, on observait plus d'évènements cardiovasculaires majeurs dans le groupe ECG Strain à 1500 jours (4,1 ans) (46,6% vs 36,13% $p=0,05$). Néanmoins aucune différence n'était observée en termes de mortalité globale ou cardiovasculaire. ($p=0,32$ et $p=0,90$)

Conclusion : La présence d'un ECG Strain en préopératoire d'un RVA percutané pour un RAo sévère est associée à une augmentation de la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à moyen terme.

Introduction

Généralités :

Le rétrécissement aortique est la valvulopathie la plus fréquente en Europe, la prévalence dans la population de plus de 65 ans est de 2-5%¹⁻², c'est donc un problème de santé publique essentiel, à plus forte raison, dans une société où le vieillissement de la population s'accroît.

L'étiologie prédominante est la maladie de Mönckeberg correspondant à la dégénérescence progressive et calcifiante de la valve aortique, suivie des malformations congénitales de type bicuspides (plus rarement unicuspidies), qui concernera le plus souvent une population de moins de 60 ans³ et enfin l'origine rhumatismale.

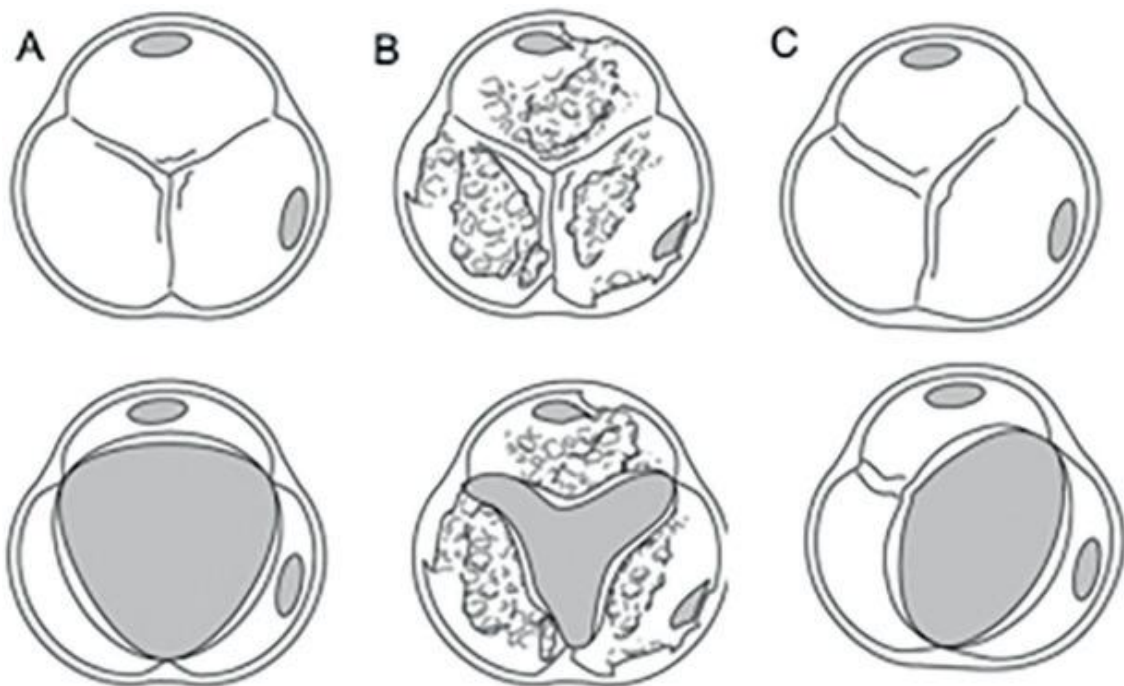


Figure 1 : Aspect de la valve aortique A : valve aortique normale tricuspidée; B: valve tricuspidée calcifiée; C: valve bicuspide⁴.

Le RAO est une maladie chronique, progressive et latente mais dès l'apparition des premiers symptômes, l'évolution spontanée sera sombre avec seulement 15 à 50% de survie à 5 ans⁵ (inférieure à 5 ans en cas d'angor, 3 ans en cas de syncope et 2 ans en cas de signes d'insuffisances cardiaques).

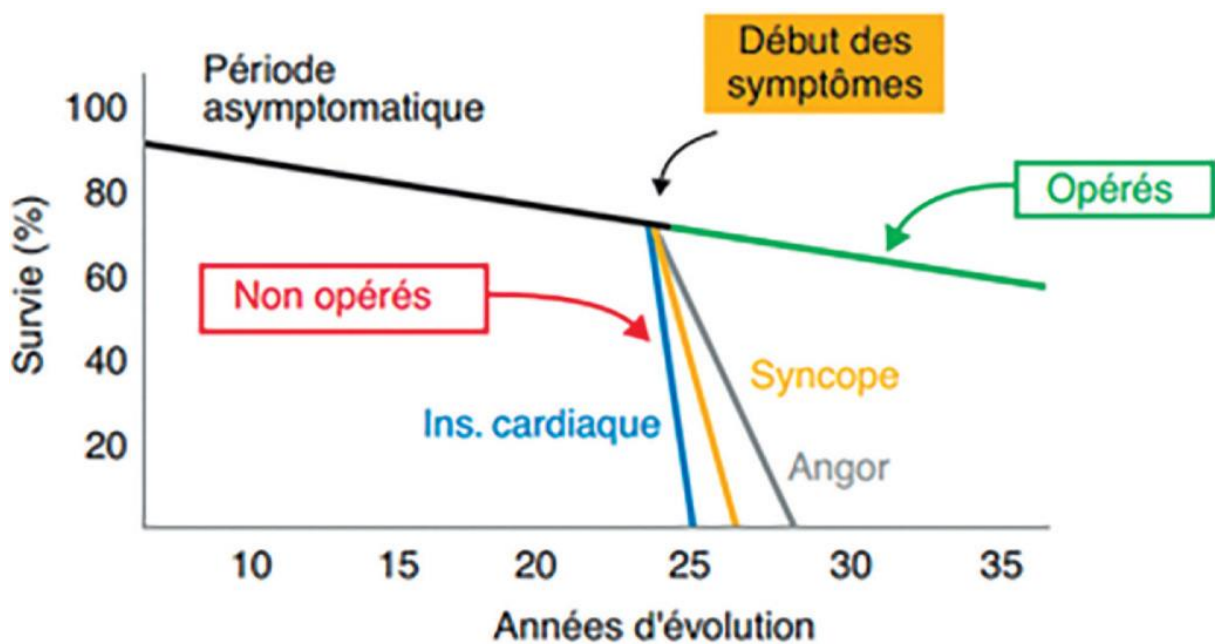


Figure 2. Histoire naturelle de la sténose aortique ⁴

Les indications opératoires actuelles selon les recommandations de ESC 2017⁶ sont un RA serré symptomatique ou une altération de la FEVG à moins de 50%.

Le RVA chirurgical a démontré une amélioration significative de la survie, des événements cardiovasculaires et des symptômes ⁷. Elle peut permettre de récupérer une fonction cardiaque normale ou subnormale et cela d'autant plus que la prise en charge sera précoce ⁸.

Le TAVI ou Transcatheter Aortic Valve implantation est une procédure de remplacement valvulaire percutanée inventée par le Pr Alain CRIBIER en 2002. Il s'est imposé à la faveur de l'étude PARTNER trial⁹ publiée en 2010 comme la procédure de choix, quand l'indication opératoire est posée chez des patients récusés à la chirurgie cardiaque conventionnelle. En effet, on observait chez ces patients, significativement moins de décès à 1 an dans le groupe TAVI par rapport au traitement médical seul (30,7% vs 50,7% $p < 0,001$).

Puis l'étude PARTNER¹⁰ publiée en 2011 puis l'étude US CoreValve¹¹ publiée en 2014 ont démontré en termes d'évènements cardiovasculaires la non-infériorité du TAVI par rapport à la chirurgie cardiaque conventionnelle dans le groupe à haut risque avec respectivement à 1 an, 24,2% de décès toutes causes dans le groupe TAVI vs 26,8% dans le groupe chirurgie conventionnelle ($P=0,44$) et 14,2% vs 19,1% ($p= 0,04$). Les résultats de l'étude PARTNER seront suivies dans les recommandations ESC 2012¹², avec l'indication préférable du TAVI chez les patients à haut risque chirurgical (STS score $>10\%$, Euroscore I $>20\%$).

Actuellement, le TAVI doit se discuter collégalement (Heart Team) comme une alternative à la chirurgie chez les patients à risques intermédiaires (STS score $>4\%$). En effet, les études PARTNER 2¹³ en 2016 et SURTAVI¹⁴ en 2017 ont fait la démonstration de la non-infériorité du TAVI sur la chirurgie, sur le critère composite décès et AVC invalidants chez ces sujets, avec respectivement à deux ans 19,3% d'évènements pour le TAVI contre 21% pour la chirurgie ($p=0,25$) et 12,6% vs 14% (probabilité de non-infériorité $>0,999$). Les résultats de ces deux études seront également suivis dans les recommandations de ECS 2017⁶.

On notera que d'autres paramètres entrent en compte dans le choix de la procédure de RVA comme l'âge (>75 ans), les antécédents de chirurgie cardiaque, la fragilité, l'antécédent de radiothérapie médiastinale ou la présence d'une aorte porcelaine.

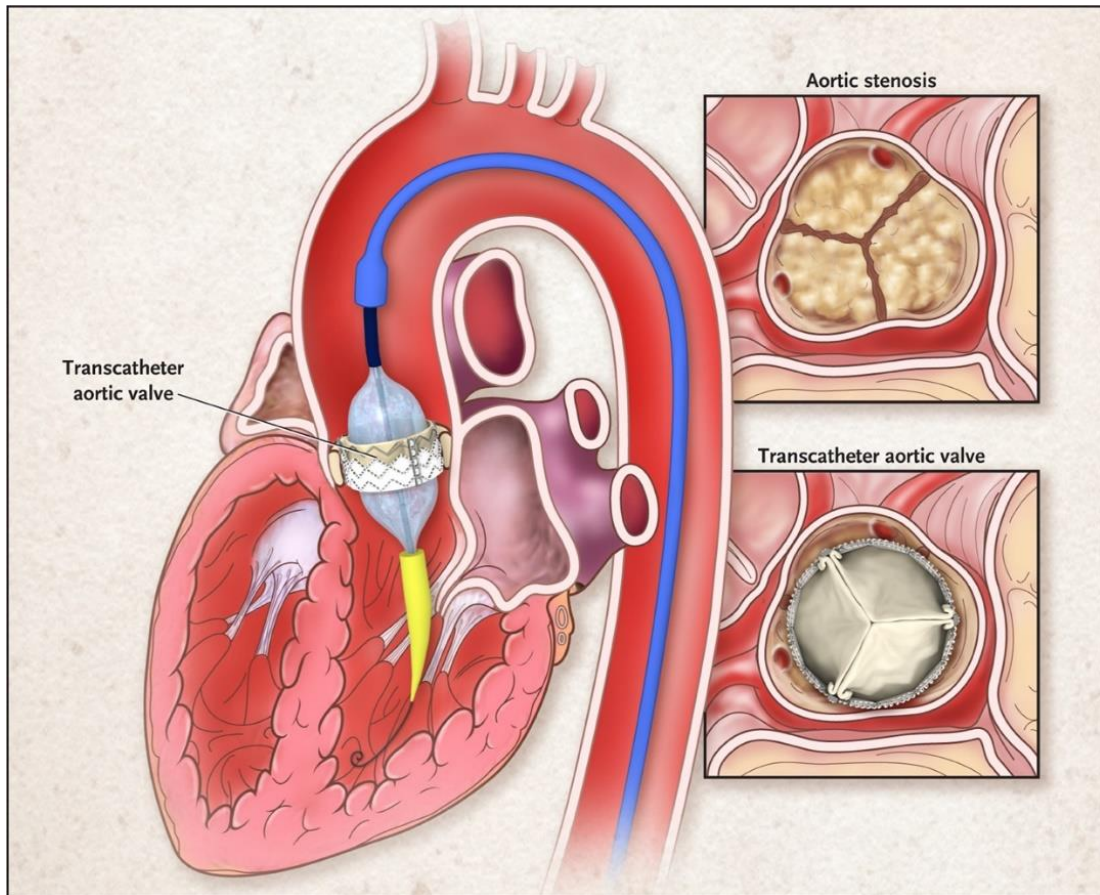


Figure 3 : Principe du TAVI, implantation percutanée d'une Valve Sapiens ¹⁰.

Physiopathologie :

Le rétrécissement aortique constitue un obstacle à l'éjection ventriculaire gauche entraînant une augmentation de la pression intraventriculaire gauche et donc des contraintes pariétales. Les performances ventriculaires gauches seront initialement maintenues par l'hypertrophie du ventriculaire gauche compensatrice et bénéfique, comme démontrée par la loi de Laplace : $T = (P \times R) / 2e$, avec l'élévation de T [Tension] représentant les contraintes pariétales, secondaire à l'augmentation de P, la pression intraventriculaire gauche, l'adaptation sera permise par l'augmentation de l'épaisseur VG [e]. (Figure 4)

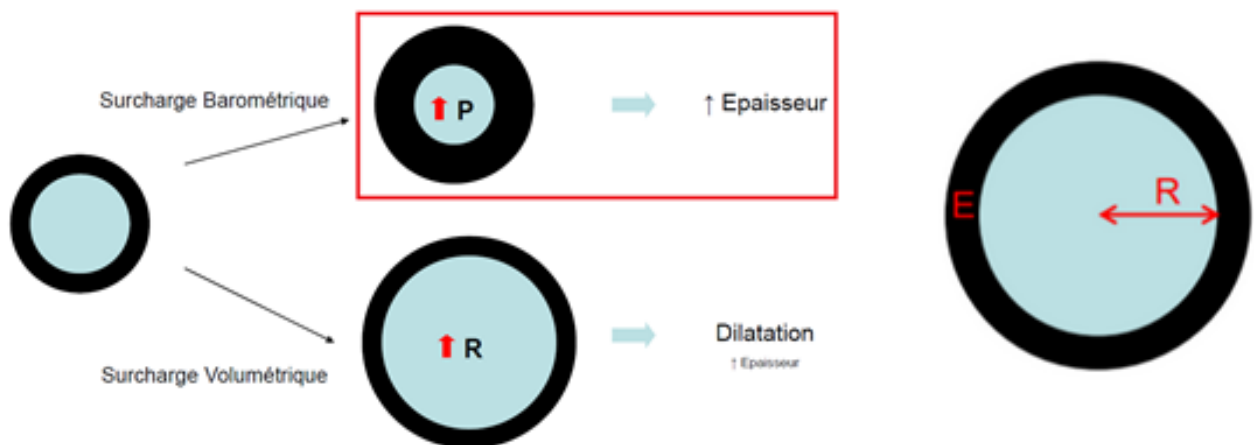


Figure 4 : Physiopathologie du remodelage VG dans la sténose aortique selon la loi de Laplace. (L'encadré en rouge correspond au modèle du RAo)

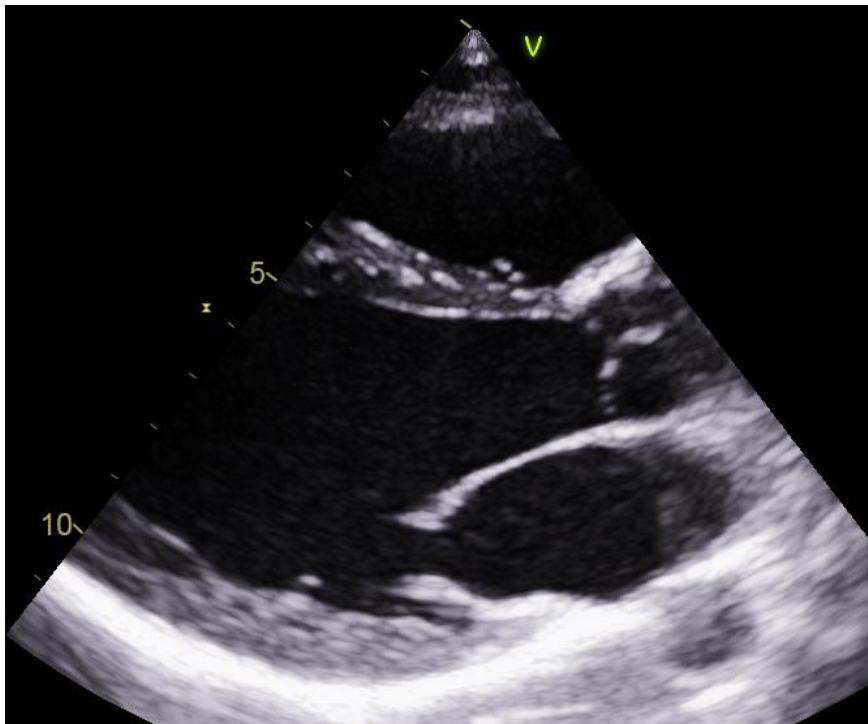
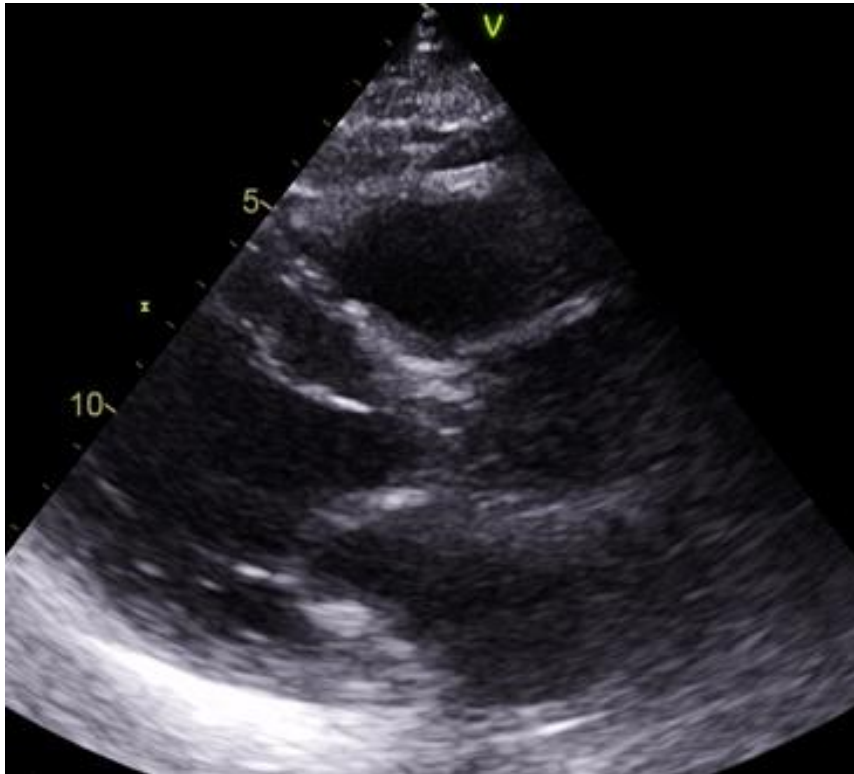


Figure 5 : Coupe ETT PSGA chez de patient de sexe masculin : en haut, Rao calcifié avec HVG concentrique, en bas absence d'HVG. (MVGi selon ASE respectivement supérieure à $115\text{g}/\text{m}^2$ et inférieure en bas)

A l'échelle macroscopique on observera donc une HVG concentrique qui correspondra à l'échelle microscopique à une hypertrophie des cardiomyocytes (élargissement des cellules secondaire à la réorganisation et néosynthèse de sarcomères en parallèle). L'HVG délétère succédera à l'HVG adaptative, où l'on observera l'apoptose des cardiomyocytes et le développement d'une fibrose myocardique¹⁵⁻¹⁸ signant un dépassement des mécanismes de compensation¹⁹⁻²⁰.

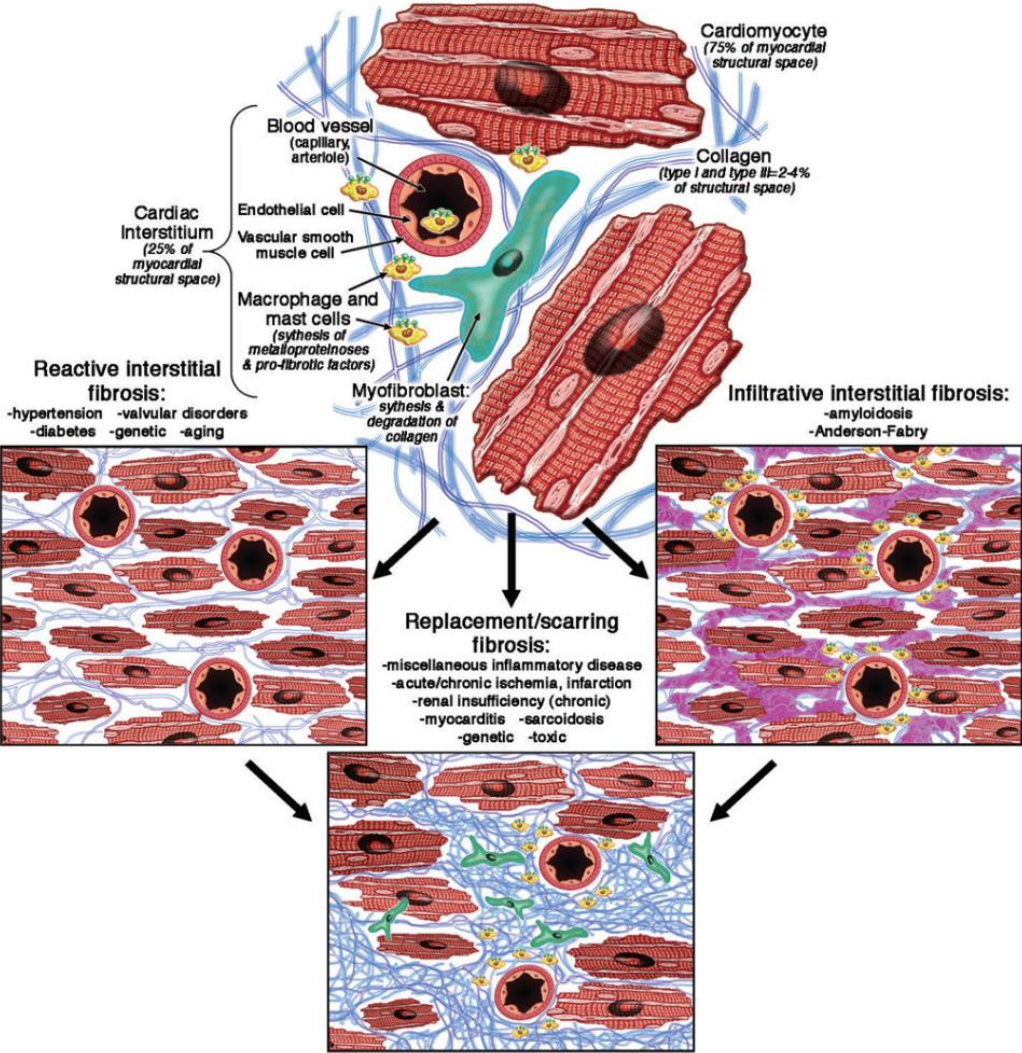


Figure 5 : Physiopathologie de la fibrose myocardique²¹.

L'hypertrophie ventriculaire gauche est donc une réponse adaptée pendant un temps à l'obstacle imposé au ventriculaire gauche. Néanmoins cette HVG est un marqueur indépendant de morbidité cardiovasculaire dans la sténose aortique²² (mortalité à 5 ans après RVA en présence d'une HVG : 30% vs sans HVG : 17% $p < 0,05$)²⁴ (Figure 6) mais aussi dans l'hypertension artérielle, une autre condition de postcharge élevée²⁵ (dans l'étude de LEVY et al., la MVG indexée sur la taille était associée à 1,73 fois plus de décès cardiovasculaires [1,19-2,52])²⁶.

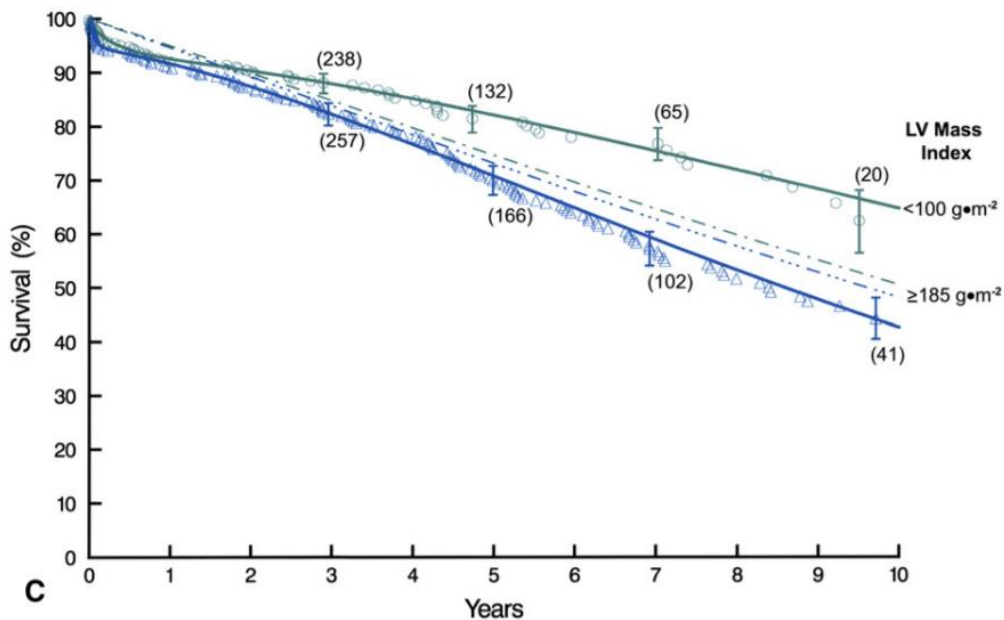


Figure 6 : Courbe de survie après RVA, comparaison de la survie entre une MVGi <100g/m² ou ≥185g/m² en ETT²⁴.

La fibrose myocardique et sa sévérité peuvent être mises en évidence sur des biopsies myocardiques obtenues en peropératoire, post mortem ou encore par ponction vasculaire percutanée. (Figure 7)

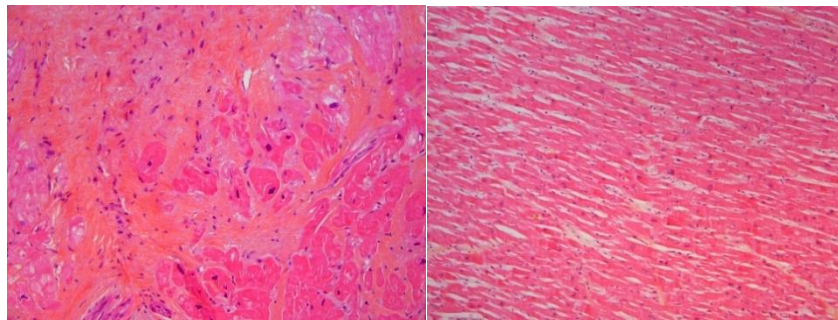


Figure 7 : Biopsie myocardique : à gauche fibrose myocardique sévère, à droite : fibrose très modérée. (CHU de Lille)

La fibrose myocardique peut aussi être évaluée en IRM cardiaque par la méthode du T1 mapping, pour évaluer l'extension de la fibrose diffuse (dite réactionnelle) et par le rehaussement myocardique par le gadolinium pour évaluer la présence et l'importance d'une fibrose myocardique focale (dite cicatricielle ou de remplacement)²⁷.

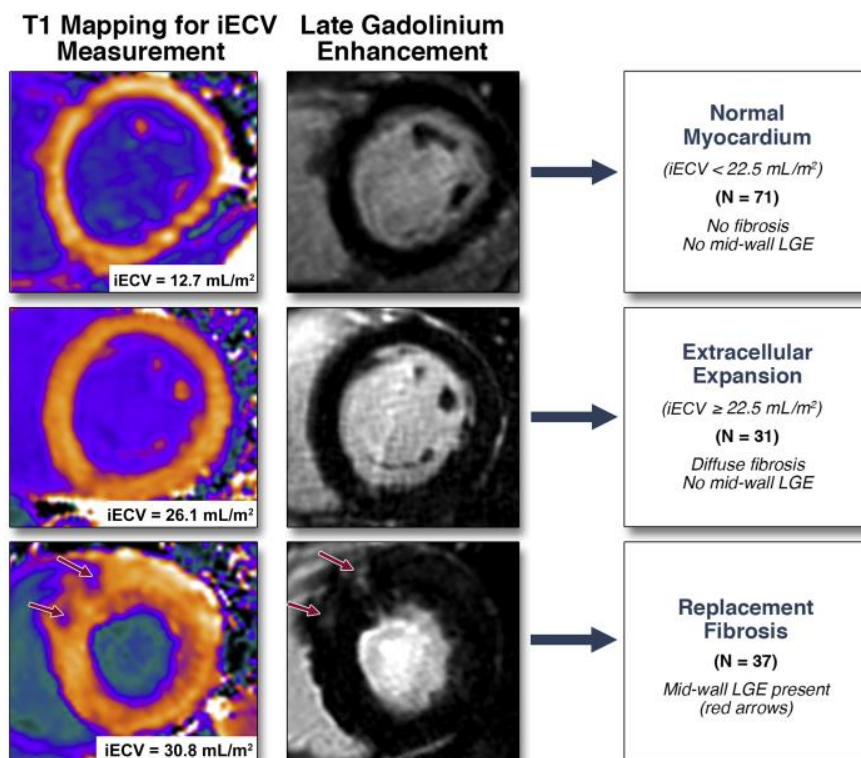


Figure 8 : Techniques de mise en évidence de la fibrose diffuse et focale en IRM cardiaque²⁷.

Ces deux types de fibroses (focale et diffuse) sont toutes les deux marqueurs d'une cardiopathie valvulaire avancée comme démontré par Bull et al.²⁸, par la corrélation entre l'importance de la fibrose diffuse en IRM, la surface aortique fonctionnelle ($r=0,4$ $p=0,001$) et la MVGi ($r=0,36$ $p=0,008$). Mais la fibrose myocardique est également associée à un risque 8 fois plus élevé de survenue précoce d'évènements cardiovasculaires dans le rétrécissement aortique. En effet, Dweck et al. ont montré que la présence de fibrose focale détectée par le rehaussement myocardique multipliait par 8,59 le risque de décès²⁹ ([1,97-37,38] $p=0,004$). Chin et al.²⁷ confirmaient le mauvais pronostic associé à la fibrose focale en IRM mais aussi en cas de fibrose diffuse (définie comme un volume extracellulaire indexé $>22,5\text{ml/m}^2$ en IRM) avec respectivement en cas de myocarde sain, de fibrose diffuse et de fibrose focale : 8 vs 36 vs 71 décès/1,000 patient-ans ($p=0.009$). (Figure 9)

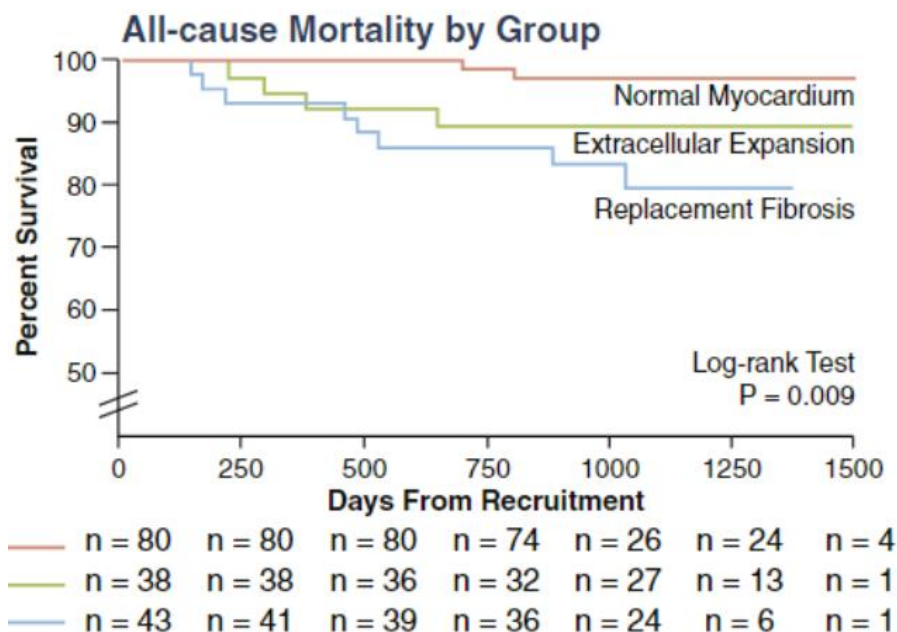


Figure 9 : Courbe de survie Kaplan-Meier en fonction de la présence en IRM cardiaque, d'un myocarde normal, d'une fibrose diffuse (expansion extracellulaire) ou d'une fibrose focale (dite de remplacement) (Chin et al.²⁷)

Le pronostic péjoratif de la fibrose myocardique était aussi retrouvé après RVA chirurgicale, puisque la présence et l'importance de la fibrose myocardique sont aussi associées d'une part à une moins bonne amélioration clinique après RVA, comme montré par Weidemann et al.³⁰ (figures 10 et 11). En effet, on ne retrouvait une amélioration significative du statut NYHA que pour les patients sans fibrose myocardique ($p=0,01$) (analyse de la sévérité de la fibrose sur des biopsies myocardiques, par ailleurs corrélées à l'extension du rehaussement en IRM dans cette même étude), une simple tendance s'observait pour les porteurs d'une fibrose modérée ($p=0,16$) et en cas de fibrose sévère seuls 2 patients sur 21 amélioraient leur dyspnée. On notera que dans l'étude Flett et al.³⁴, en préopératoire, les performances au test de marche de 6 min étaient inversement et indépendamment corrélées au pourcentage de fibrose (diffuse) en IRM cardiaque ($r = -0,46$ $p=0,003$). D'autre part l'amélioration de ce même test à 6 mois du RVA était également corrélée à la quantité de fibrose (seulement en analyse univariée $r = 0,42$ $p = 0,007$).

Et d'autre part à une récupération moins importante de la FEVG après RVA³¹⁻³⁴ (Azevedo et al.³⁵ ont observé une corrélation inverse entre le % de fibrose myocardique en IRM ou en histologie et l'augmentation post opératoire de la FEVG ($r = -0,42$ $P = 0,04$ pour l'histologie et $r = -0,047$, $p = 0,02$ pour l'IRM) (Figure 12).

Enfin l'étude de Barone-Rochette et al.³⁶, confirmait la surmortalité toutes causes en cas fibrose focale (Rehaussement par gadolinium) après RVA chirurgical (OR 10,9 [1,2 – 100] $p = 0,02$), une simple tendance à une surmortalité toutes causes pour le groupe TAVI mais significative en termes d'évènements cardiovasculaires en cas de fibrose ($p=0,045$).

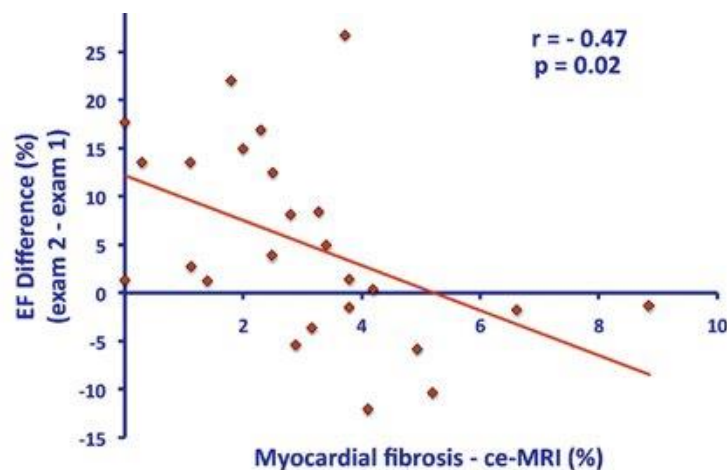


Figure 12 : corrélation entre le pourcentage de variation de la FEVG en post opératoire et le pourcentage de fibrose en IRM cardiaque en préopératoire. (Azevedo et al.³⁵)

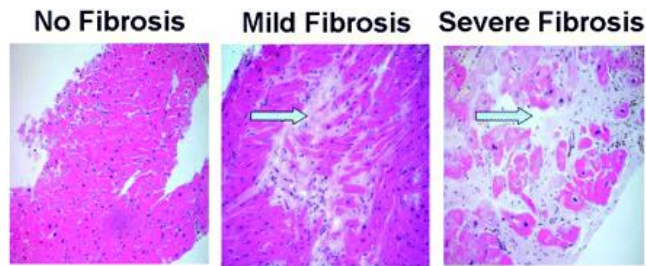


Figure 10 : Analyse histologique de biopsie endomyocardique, montrant un myocarde sain, une fibrose myocardique modérée et sévère de gauche à droite. (Weidemann et al.³⁰)

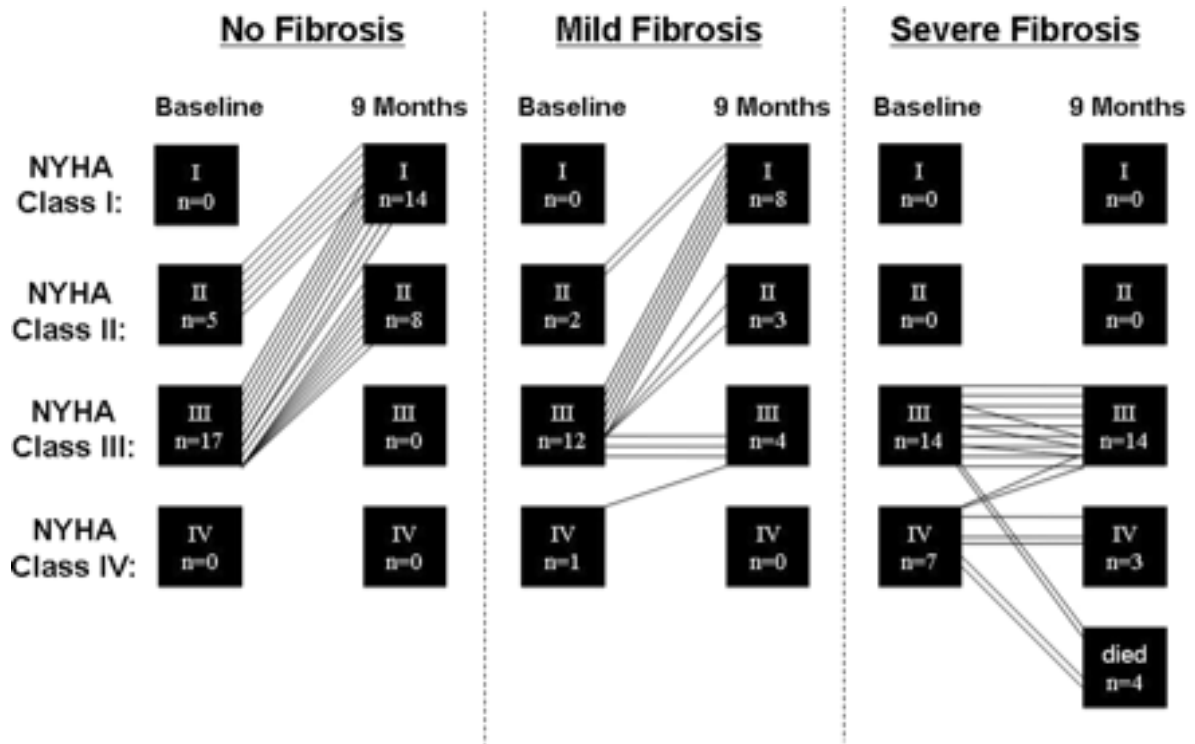


Figure 11 : Variation du stade NYHA à 9 mois d'un en fonction du degré de fibrose myocardique (analyse histologique). (Weidemann et al.³⁰)

Place de l'ECG Strain :

L'ECG Strain est un signe facilement reconnaissable sur l'ECG de repos 12 dériva-tions. Il correspond au remodelage électrique du VG et se définit par un sous-décalage concave du segment ST de plus de 1 mm suivi d'une onde T négative en V5-V6.

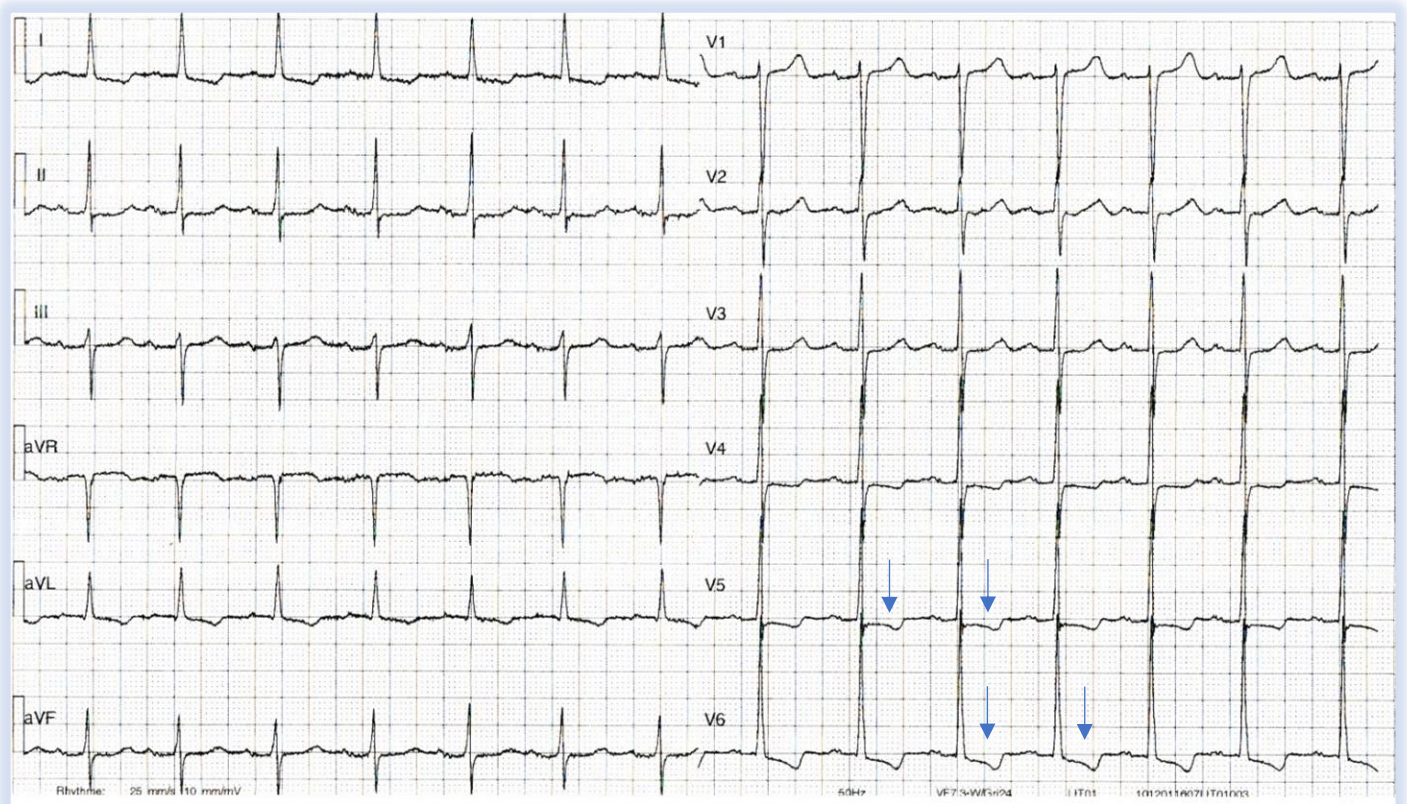


Figure 13 : ECG 12 dériva-tions d'un patient présentant un ECG Strain (flèches).

L'ECG Strain est connu comme un marqueur de sévérité de l'atteinte ventriculaire et pronostique dans l'hypertension artérielle ; dans l'étude LIFE³⁷ on observait 2,26 fois plus de risque de décès d'origine cardiovasculaire ([1,78- 2,86] $p < 0,001$). Il est par ailleurs associé à un pronostic 2 fois moins bon en cas d'HVG électrique associée³⁸.

Dans le RAo, l'ECG Strain semble être associé à un stade plus avancé de la maladie avec notamment une surface valvulaire aortique plus petite (0,57 cm² dans le groupe ECG Strain vs 0,62cm² sans ECG Strain p<0,001) et une masse ventriculaire gauche plus importante (113,3g/m² vs 94,8g/m² dans le groupe sans ECG Strain p <0,001)³⁹. Il est également prédictif d'évènements cardiovasculaires majeurs dans le RAo, indépendamment de la MVG ou de la présence de symptômes avant remplacement valvulaire³⁹⁻⁴¹. En effet dans l'étude de Shah *et al.* on observait en analyse multivariée 2,67 fois plus de décès ou de RVA chez les patients porteurs d'un ECG Strain ([1,35-5,27] p<0,01)³².

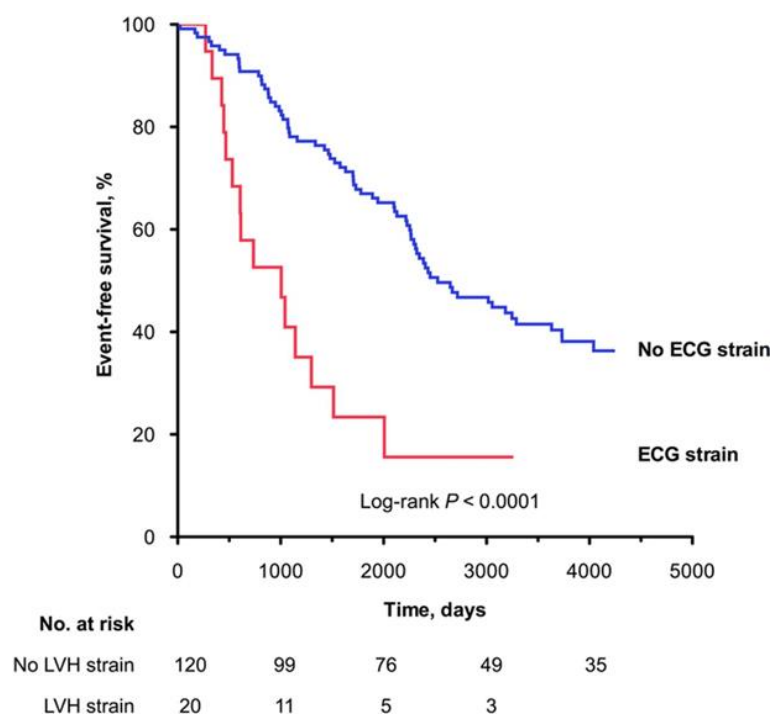


Figure 14 : Courbe de survie sans évènement (Décès ou RVA) Kaplan- Meier selon la présence d'un ECG Strain. (Shah *et al.*³⁴)

Shah *et al.*³² ont montré que l'ECG Strain était un excellent marqueur de fibrose myocardique focale en IRM cardiaque (prise de contraste après injection de Gadolinium). En effet l'association HVG et ECG Strain observait une valeur prédictive positive et négative de 100% et 89%. (Respectivement 91% et 72% sur la cohorte de validation externe) De plus, L'ECG Strain était indépendamment associé à un volume extracellulaire plus important (1,55 [1,04-2,31] p=0,03). Ce dernier quantifié en IRM T1 mapping est validé comme mesure de la fibrose myocardique diffuse.

Des données sont récemment parues sur l'ECG Strain et le pronostic des patients après remplacement valvulaire aortique (RVA) chirurgical. En effet, on observait dans la cohorte du CHU de LIMOGES ⁴², plus de 4 fois plus de décès toutes causes chez les patients présentant un ECG Strain en préopératoire. (Après analyse multivariée : 4,4 [2,73-6,69] p< 0,0001). Il n'existe pas à l'heure actuelle, à notre connaissance de donnée dans le RVA percutané, population différente de celle bénéficiant d'un RVA chirurgical.

Objectif :

Dans notre étude, l'objectif était d'évaluer dans une cohorte prospective adressée au CHU de Lille pour un RVA percutané i) les déterminants de l'ECG Strain et ii) son impact pronostique.

Nous avons émis l'hypothèse que l'ECG Strain préopératoire était associé à une augmentation des événements cardiovasculaires après RVA percutané.

Matériels et méthodes :

Population étudiée :

Dans notre étude observationnelle prospective, nous avons inclus tous les patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré adressés au Centre des Valvulopathies (CHU Lille) pour un remplacement valvulaire aortique par TAVI entre avril 2008 et décembre 2015. Le RAo était défini par une vitesse maximale aortique $> 4\text{m/s}$, un gradient moyen transvalvulaire $> 40\text{mmHg}$ et/ou une surface fonctionnelle aortique $\leq 1\text{ cm}^2$ ou $0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC)⁶ et de l'American Heart Association (AHA)⁴³. Tous les patients porteurs d'une autre valvulopathie significative, d'une endocardite ou déjà porteurs d'une bioprothèse aortique ou encore déjà opérés d'une autre valvulopathie ont été exclus de l'étude. L'antécédent de pontage aortocoronarien n'étaient pas un critère d'exclusion. Les patients avec un ECG dont la repolarisation n'était pas interprétable (bloc de branche droit ou gauche et activité ventriculaire entraînée) ont été exclus.

Recueil de données :

Nous avons collecté l'ensemble des informations préopératoires, peropératoires et postopératoires pertinentes avec notamment les caractéristiques cliniques, biologiques et échocardiographiques des patients, nous avons également calculé le risque de décès à 30 jours selon le STS Score et l'EUROSCORE 2.

Nous avons analysé en aveugle les ECG 12 dérivations réalisés en préopératoire (enregistrés à 25mm/s et 1mv/cm). La présence d'un ECG Strain était définie par la présence d'un sous-décalage concave du segment ST de plus de 1 mm associé à une inversion de l'onde T en V5-V6. L'HVG électrique a été recherchée en calculant l'index de Sokolow-Lyon (Somme des amplitudes dans les dérivations SV1 + RV5, une somme $>35\text{ mm}$ signant la présence d'une HVG électrique) et le score de Romhilt. Le score de Romhilt, plus spécifique pour la prédiction de l'HVG^{44,45} était calculé

selon les paramètres suivants : déflexion d'amplitude excessive, Strain pattern, hypertrophie atriale gauche, déviation axiale, complexe QRS élargis et retard à la déflexion intrinsécoïde. Un score de Romhilt supérieur ou égal à 5 définissait l'HVG^{28, 29}.

La présence d'une HVG en ETT a été définie selon la recommandation de l'ASE⁴⁶, à savoir, une MVG indexée $>115\text{g/m}^2$ pour les hommes et $>95\text{g/m}^2$ pour les femmes.

Nous avons recueilli pour chaque patient, par contacts téléphoniques auprès du cardiologue traitant, du médecin généraliste et du patient : la survenue de complications de type décès (d'origine cardiovasculaire ou non), infarctus du myocarde, revascularisation coronaire ou périphérique, accident vasculaire cérébral (AVC), hospitalisation pour insuffisance cardiaque et hospitalisation en cardiologie non programmée (ex. un changement de boîtier de DAI ne serait pas retenu comme événement). Les événements ont été recueillis à 1500 jours et adjudiqués par deux médecins expérimentés aveugles du recueil de données.

Analyses statistiques :

Les variables continues ont été testées par un test de normalité (test de Kolmogorov-Smirnov) et évaluées graphiquement.

Les variables quantitatives étaient exprimées sous forme moyenne \pm déviation standard et les variables qualitatives en nombre et en pourcentage. La population a été divisée en 2 selon la présence ou non d'un ECG Strain.

Le test de Student a été utilisé pour la comparaison de variables quantitatives (après transformation logarithmique en cas de répartition non normale). Le test de Chi-2 comparait les variables qualitatives. Pour les échantillons de faible taille, le test de Fisher était utilisé. Une régression logistique multivariée a été réalisée pour déterminer les facteurs associés à la présence d'un ECG Strain, en y incluant les variables associées en univarié (avec un $p < 0,10$). Le coefficient de régression β était présenté avec sa déviation standard. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée statistiquement significative. Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel MedCalc version 16.4.3 (2015).

Résultats :

Caractéristiques des patients :

Nous avons inclus 424 patients d'avril 2008 à décembre 2015. Le Flow chart est détaillé dans la Figure 15. 193 patients ont été exclus, 50 en raison d'un bloc de branche droit, 50 en raison d'un bloc de branche gauche, 58 présentant un électro-entraînement ventriculaire, 12 ayant un ECG illisible, 2 porteurs d'une insuffisance aortique de haut grade et 22 déjà porteurs d'une bioprothèse aortique : procédure dite de « valve in valve ». Sur les 231 patients restants, 3 patients ont été perdus de vue. Les analyses statistiques ont donc été réalisées sur 228 patients.

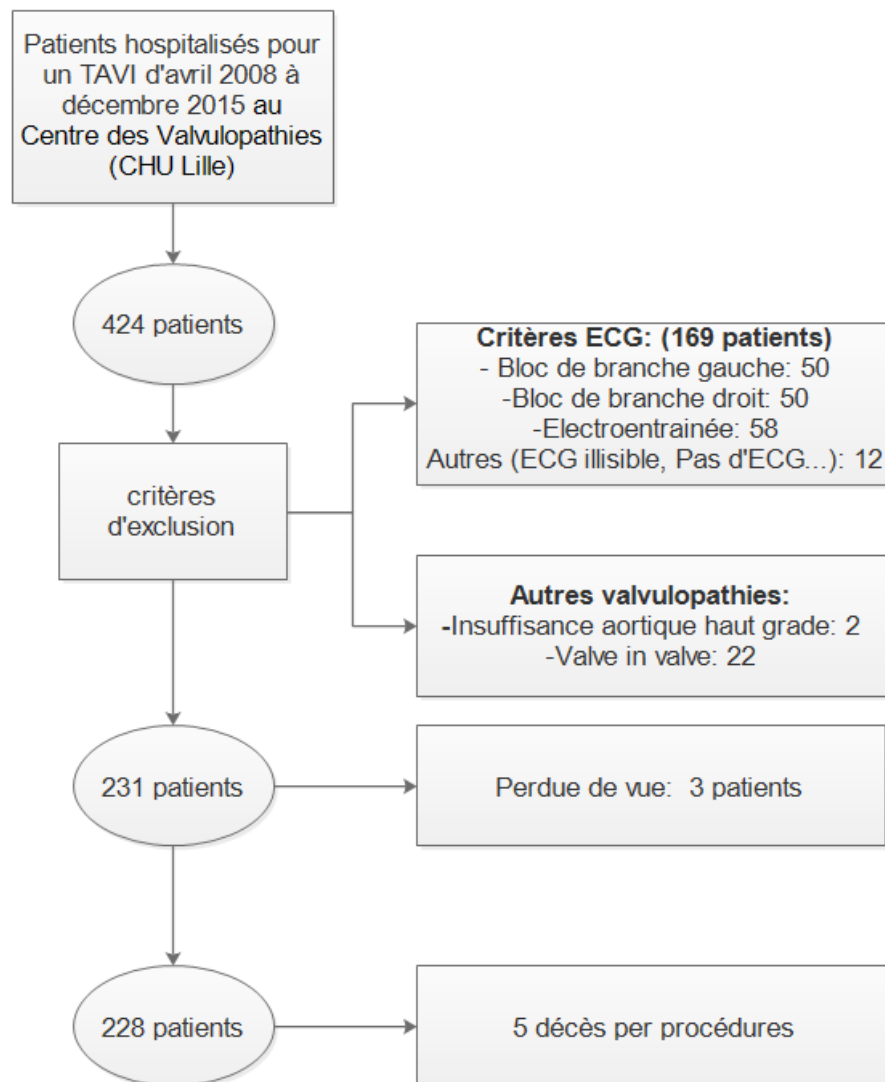


Figure 15 : Flow Chart

Les caractéristiques préopératoires de la population d'étude sont décrites dans le tableau 1. La cohorte comportait majoritairement des femmes (92 hommes soit 40,4%), l'âge moyen était de 80 ans avec un IMC médian à 25 et majoritairement des patients hypertendus (72,4%). On observait que 43% des patients étaient porteurs d'une coronaropathie. Le STS score moyen était de 4,5% et l'EUROSCORE 2 moyen de 3,8%. Le stade NYHA le plus représenté était le stade 3 (42%). La FEVG moyenne était de 56%, avec 28% des patients avec une FEVG <50%. La plupart des patients avaient une hypertrophie ventriculaire gauche en ETT (70%).

Les caractéristiques peropératoires de la population d'étude sont décrites dans le tableau 2. On constatait que la voie d'abord principale était fémorale (66%) et que la COREVALVE a été la bioprothèse plus implantée (69,7%).

Les caractéristiques postopératoires de la population d'étude sont décrites dans le tableau 3. On observait la présence chez 78 % des patients d'une fuite péri ou intra prothétique résiduelle en postopératoire dont 15,9% était supérieure ou égale au grade 2. 18 % des patients ont nécessité la mise en place d'un pacemaker avant leur sortie.

Facteurs associés à l'ECG Strain

73 patients (32%) présentaient un ECG Strain en préopératoire.

Après ajustement sur les variables statistiquement significatives en univarié, les facteurs indépendamment associés à l'ECG Strain étaient une dyspnée plus importante selon la stadification NYHA (1,68 [1.02-2,76] p = 0,04), à une MVGi plus importante en ETT (0,01 ± 0.006 p=0,04) et était associée à 7,67 fois plus d'HVG électrique selon le score de Romhilt ([3,47-16,9] p <0,0001)

Pronostic des patients après RVA :

La durée médiane de suivi des patients était de 2,9 ans. Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité toutes causes ou cardiovasculaire à 4,1 ans (1500 jours) entre les patients porteurs ou non d'un ECG Strain en préopératoire (Figure 16). En effet, la mortalité toutes causes était comparable dans les 2 groupes (42 décès dans le groupe ECG Strain (57,53%) vs 78 décès dans le groupe sans ECG Strain

(50,32%) $p=0,32$), mais aussi la mortalité d'origine cardiovasculaire (15 décès (20,55%) vs 32 (20,65%) dans le groupe sans ECG Strain $p=0,90$) (Figure 17).

Néanmoins on retrouvait plus d'évènements cardiovasculaires majeurs dans le groupe ECG Strain. On observait 34 (46.6%) évènements dans le groupe ECG Strain (8 décès cardiovasculaires, 3 AVC, 1 revascularisation périphérique, 1 IDM ; 17 hospitalisations pour insuffisance cardiaque et 4 hospitalisations en cardiologie non programmées) vs 56 (36.13%) évènements dans le groupe sans ECG Strain (23 décès cardiovasculaires, 4 AVC, 1 revascularisation périphérique, 1 IDM ; 18 hospitalisations pour insuffisance cardiaque et 9 hospitalisations en cardiologie) ($p=0,05$) (Figure 18). Il n'y avait pas par ailleurs de différence en termes de mortalité pendant l'hospitalisation (18,7% vs 16,4 % $p=0,76$) entre les deux groupes.

Discussion :

Explorant 228 patients adressés au centre des valvulopathies du CHU de Lille pour un remplacement valvulaire aortique percutané, nous avons montré que l'ECG Strain i) était présent chez 32 % des patients, ii) était indépendamment associé au statut fonctionnel évalué par la classe NYHA, à la MVGi et à l'HVG électrique évaluée par le score de Romhilt-Estes et iii) était associé aux événements cardiovasculaires après RVA percutané.

Prévalence de l'ECG Strain

La prévalence de L'ECG Strain dans notre cohorte est importante (32 %), supérieure aux études précédemment publiées sur le remplacement valvulaire aortique chirurgical. En effet, dans la cohorte Limougeaude⁴² 28% des patients étaient porteurs d'un ECG Strain. Dans les études SALTIRE³² (cohorte de validation externe dans l'étude de Shah et al.) et SEAS³⁹, qui s'intéressaient à une population de RAO modérés à sévères asymptomatiques, cette prévalence était respectivement de 21% et 23,6%.

Notre population est particulière puisque contrairement aux études précédemment citées, nos patients ont bénéficié d'un RVA percutané. Ils sont donc théoriquement à plus haut risque opératoire selon les recommandations de ESC de 2012¹² (soit un STS score >10%), ou possiblement à risque intermédiaire (STS score entre 5 et 10%) pour les patients inclus dans des études étudiant la non-infériorité du TAVI dans cette catégorie ou ayant une contre-indication à la chirurgie conventionnelle particulière (les indications ont été étendues au risque intermédiaire, dans les recommandations 2017, soit après la dernière inclusion fin 2015). Il est donc cohérent que notre population soit plus âgée, avec un âge moyen de 80 ans dans notre étude contre respectivement 74 ans dans la cohorte chirurgicale Limougeaude⁴² et possède un Euroscore 2 (respectivement 3,8 vs 2.1 %). Or nous l'avons vu dans notre étude, les patients porteurs d'un ECG Strain avaient des scores opératoires plus importants. On notera par ailleurs que ces scores étaient inférieurs aux registres FRANCE 2 ou FRANCE TAVI⁴⁷ (STS score à 14,4 et 11,5% vs 4,5% dans notre étude) portant sur la même période. Dans le même sens, la comparaison des paramètres ETT semble avancer l'argument de

cardiopathies plus évoluées dans notre cohorte avec une FEVG moyenne plus basse par rapport à la cohorte de RVA chirurgical Limougeaude (55,7% vs 66% respectivement) et avec bien plus d'HVG en ETT (70% vs 29%). L'ensemble de ces éléments, nous le reverrons, est concordant avec une prévalence d'ECG Strain plus importante.

Facteurs associés à l'ECG Strain

L'ECG Strain semble dans notre étude être un marqueur de cardiopathie valvulaire plus avancée comme le démontrent les paramètres préopératoires (FEVG plus altérée, MVG plus importante).

La physiopathologie de l'ECG Strain est complexe et encore méconnue. Les modifications de la repolarisation à type sous-décalage du segment ST et d'inversion de l'onde T pourrait trouver en partie leurs explications dans l'ischémie myocardique silencieuse sous-endocardique⁴⁸. En réponse, plusieurs éléments ont été évoqués. La diminution de la densité capillaire coronarienne par rapport à l'augmentation de l'épaisseur myocardique⁴⁹ et une consommation accrue en oxygène par le myocarde hypertrophié⁵⁰ semblent aboutir à un déséquilibre entre les apports et les besoins et donc à une insuffisance coronaire dans cette population⁵¹. (Dans notre population nous observons 40 % de coronariens mais ces constatations ont aussi été rapportées pour des populations à coronaires saines)

Dans notre étude, L'ECG Strain était associé de façon indépendante à une MVGi évaluée en ETT plus importante et une prévalence plus importante de l'HVG électrique (évaluée par le score de Romhilt-Estes) ce qui est cohérent quand l'on considère la physiopathologie sus-citée de l'ECG Strain. L'ECG Strain est connu dans la littérature pour augmenter les performances des scores ECG prédictifs d'HVG⁴⁴. L'HVG aussi bien électrique qu'en imagerie cardiaque est associée à un sur-risque d'évènements cardiovasculaires dans le RAo²³, or l'on constatait dans notre étude un ECG Strain indépendamment associé à l'HVG, ce qui pourrait expliquer au moins partiellement l'excès d'évènements cardiovasculaires observés dans le groupe ECG Strain.

Mais plus qu'un marqueur d'HVG, l'ECG Strain a été décrit comme un marqueur de fibrose myocardique en IRM cardiaque et en histologie avec une excellente spécificité³². Cette fibrose myocardique signe le dépassement des mécanismes d'adaptations myocardiques mis en place initialement pour maintenir un volume d'éjection systolique et marque la transition d'une HVG dite « adaptative » vers l'insuffisance cardiaque⁵²⁻⁵³, l'apparition de trouble du rythme⁵⁴ et la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs³⁰⁻³³. L'ECG Strain semble également dans notre étude être le reflet électrique du dépassement des mécanismes de remodelages VG, puisque nous constatons que les patients porteurs d'un ECG Strain étaient plus dyspnéiques (selon la classification NYHA) et cela indépendamment d'autres facteurs tels que l'HVG, la FEVG. Il n'est donc pas étonnant d'avoir constaté toujours dans l'étude de Shah et al.³² une altération des paramètres de fonction diastolique (E/e' et e' en ETT) mais aussi de fonction systolique (fonctions longitudinales à l'anneau mitral en IRM cardiaque) plus importante dans le groupe ECG Strain.

Nous n'avons pas observé d'impact de l'ECG Strain sur les décès toutes causes ou d'origines cardiovasculaires contrairement à l'étude de Guinot et al. dans laquelle, on constatait 4 fois plus de mortalité toutes causes. Des raisons potentielles sont l'âge et les comorbidités de notre population, qui est porteuse de nombreuses comorbidités non cardiovasculaires, avec uniquement un tiers de décès d'origine cardiovasculaire dans le suivi. Par ailleurs le faible effectif de notre population et le faible nombre de décès cardiovasculaires sont probablement à l'origine d'un manque de puissance pour montrer l'impact pronostique négatif de l'ECG Strain sur la mortalité cardiovasculaire. Il n'y a pas d'autre étude à notre connaissance sur l'impact pronostique de l'ECG Strain après RVA. Les études SEAS³⁹ et SALTIRE³² quant à elles retrouvaient une différence significative sur leurs critères composites, respectivement, 3 fois plus d'IDM, d'insuffisances cardiaques et de décès d'origine cardiovasculaire et 2,7 fois plus de risque de décès et de RVA.

Dans notre cohorte, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le pic de vitesse maximale transvalvulaire, la surface fonctionnelle aortique et la présence d'un ECG Strain, ce qui pourrait faire évoquer l'influence d'autres paramètres sur l'apparition de la fibrose myocardique. Dweck et al. ont ainsi montré que le degré de fibrose myocardique en IRM cardiaque n'était pas corrélé à la sévérité de la valvulopathie

aortique²⁹. Cette constatation a déjà été rapportée pour l'HVG en ETT, qui est plus dépendante de l'âge, du sexe masculin et de l'obésité que du gradient transvalvulaire aortique maximale⁵⁵. Dans notre étude, le diabète était corrélé à l'ECG Strain. Or, on sait que le diabète est un facteur associé à l'augmentation de la MVG⁵⁵ indépendamment de la postcharge via notamment une altération du métabolisme énergétique myocardique et l'insulinorésistance favorisant l'hypertrophie des cardiomyocytes et l'apparition d'une fibrose interstitielle⁵⁶.

Nous pouvons également nous interroger sur l'évolution de l'ECG Strain après RVA. Dans plusieurs études réalisées chez des patients hypertendus, comme l'étude LIFE⁵⁷ ou the HEART Survey study⁵⁸ la régression de l'ECG Strain sous thérapie antihypertensive était associée à un meilleur pronostic (2 à 4 fois plus de décès en cas de persistance d'un ECG Strain). Il serait intéressant d'étudier si la disparition de l'ECG Strain en post-opératoire est corrélée à un meilleur pronostic chez les patients opérés d'un TAVI. Néanmoins, le nombre de patients implantés d'un Pacemaker en postopératoire pourrait limiter cette étude puisque nous constatons lors de l'hospitalisation initiale déjà 18% de Pacemakers implantés. L'analyse pourrait être d'autant plus intéressante que l'étude de TREBEIL et al.¹⁷ récemment publiée suggérait une régression de la fibrose diffuse à 1 an d'un RVA chirurgical à la différence de la fibrose focale.

L'ECG Strain pourrait donc s'intégrer comme un signe facilement identifiable sur un simple ECG de surface et pouvant encourager à une prise en charge précoce des patients porteurs d'un RAO serré symptomatique, une surveillance postopératoire plus rapprochée, une prise en charge plus agressive des comorbidités telles que l'HTA, le diabète, l'obésité freinant le remodelage inverse (voire même discuter une prothèse aortique plus grande afin d'éviter le mismatch, bien que décrit comme moindre dans le TAVI) et discuter la mise en place d'un bloqueur du SRAA. Chez le patient asymptomatique, ce signe doit alerter, faire probablement réaliser une épreuve d'effort afin de vérifier la véracité de l'absence de symptôme, rapprocher le suivi clinique et échographique, discuter une prise en charge au bloc opératoire sur les critères secondaires tels que l'élévation répétée des biomarqueurs (BNP). L'étude randomisée EVOLVED⁵⁹ (Early Valve Replacement guided by Biomarkers of Left Ventricular Decompensation in Asymptomatic Patients with Advanced Aortic Stenosis) nous apportera peut-être

plus d'informations sur la prise en charge des patients asymptomatiques présentant une fibrose myocardique en IRM cardiaque.

Limites

Les limites de notre étude sont une analyse monocentrique avec les risques de biais qu'elle génère.

Dans notre étude, 169 patients (39%) ont été exclus en raison d'une repolarisation non interprétable, limitant son utilisation en pratique quotidienne dans cette population.

Nous supposons un probable manque de puissance dans notre étude à démontrer une différence en termes de mortalité cardiovasculaire, en lien probablement avec un effectif insuffisant (en partie avec le nombre de patients exclues) et au faible nombre de décès cardiovasculaires déjà décrits.

Nous observons un critère composite, événements cardiovasculaires large favorisant le nombre d'évènements cardiovasculaire. Néanmoins certains critères comme la revascularisation périphérique ou même l'hospitalisation en cardiologie (par exemple pour une endocardite), manquent peut-être de concordance vis-à-vis de la physiopathologie de l'ECG Strain. D'autant que le surrisque d'évènements cardiovasculaires semble et c'est cohérent plus portait par les hospitalisations pour insuffisance cardiaque que par les hospitalisations en cardiologie. (Tableau 4 en annexe)

Le TAVI a évolué depuis les premières implantations en 2008, avec actuellement moins de décès liés au geste lui-même, des valves plus performantes, des équipes plus entraînées et des indications élargies (population éligible au TAVI plus large en 2018 et donc différente de 2008). L'ensemble de ces éléments nous inciterait à réaliser une nouvelle étude avec des données actualisées.

On observe que, dans l'analyse multivariée, certains facteurs n'ont pas été intégrés, tels que les biomarqueurs⁶¹⁻⁶² (Troponine et NT-pro BNP) pronostiques avant un RVA. La troponine est aussi prédictive de l'ECG Strain³². Nous n'avons pas tenu compte également du traitement, or on sait que le SRAA joue un rôle important dans la

modulation des facteurs de développement de l'HVG et Pro-fibrotique. Des études rétrospectives semblent suggérer le bénéfice des bloqueurs du SRAA dans les suites d'un RVA avec une meilleure régression de l'HVG, une amélioration plus importante de la FEVG mais aussi augmentation une survie⁶⁰, cependant aucune étude randomisée ne valide cette prescription systématique.

Le statut fonctionnel n'était évalué que par le stade NYHA, nous aurions pu apprécier un critère plus objectif tel qu'un test de marche de 6 min ou une épreuve d'effort métabolique.

Enfin, il serait intéressant de comparer la survie (mortalité cardiovasculaire et sans événement) d'un groupe sans HVG électrique et sans ECG Strain à celle d'un groupe avec HVG électrique seule, à celle d'un troisième groupe avec HVG électrique et ECG Strain afin de juger de la pertinence supplémentaire de L'ECG Strain vis-à-vis de HVG électrique après un RVA percutanée. Néanmoins, cela nécessite une cohorte de patients plus grande que la nôtre, au risque sinon d'un manque de puissance statistique.

Conclusion :

A notre connaissance, il s'agit de la première étude menée sur l'impact pronostique de l'ECG Strain après RVA percutané. Nous avons mis en évidence que l'ECG Strain i) était présent chez 32 % des patients, ii) était indépendamment associé au statut fonctionnel évalué par la classe NYHA, à la MVGi et à l'HVG électrique évaluée par le score de Romhilt-Estes et iii) était associé aux évènements cardiovasculaires après RVA percutané.

Références bibliographiques

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):630–4.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231–43.
3. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):920–5.
4. Bohbot Y, Rusinaru D, Tribouilloy C. Rétrécissement aortique calcifié : aspects cliniques, exploration échocardiographique et prise en charge thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2017 Jun 1;2017(493):33–9.
5. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988 Apr;9 Suppl E:57–64.
6. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Oct 1;52(4):616–64.
7. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation*. 1990 Jul;82(1):124–39.
8. Ding W, Lam Y, Kaya MG, Li W, Chung R, Pepper JR, et al. Echocardiographic predictors of left ventricular functional recovery following valve replacement surgery for severe aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 18;128(2):178–84.
9. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597–607
10. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187–98.
11. Barker CM, Reardon MJ. The CoreValve US pivotal trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;26(3):179–86.
12. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the

- management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451–96.
13. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609–20.
 14. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 06;376(14):1321–31.
 15. Anderson KR, Sutton MG, Lie JT. Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol*. 1979 Jun;128(2):79–85.
 16. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation*. 1989 Apr;79(4):744–55.
 17. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 27;71(8):860–71.
 18. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975 Jul;56(1):56–64.
 19. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003 Feb 25;107(7):984–91.
 20. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 6;60(19):1854–63.
 21. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):891–903.
 22. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 15;22(6):1679–83.
 23. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2011 Feb;97(4):301–7.
 24. Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, Blackstone EH, Lagazzi L, Thomas J, et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Jun;135(6):1270-1278-1279.

25. Gosse P. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl.* 2005 Apr;23(1):S27–33.
26. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990 May 31;322(22):1561–6.
27. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Nov;10(11):1320–33.
28. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart.* 2013 Jul;99(13):932–7.
29. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Mid-wall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 13;58(12):1271–9.
30. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2009 Aug 18;120(7):577–84.
31. Quarto C, Dweck MR, Murigu T, Joshi S, Melina G, Angeloni E, et al. Late gadolinium enhancement as a potential marker of increased perioperative risk in aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Jul;15(1):45–50.
32. Shah ASV, Chin CWL, Vassiliou V, Cowell SJ, Doris M, Kwok TC, et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation.* 2014 Oct 28;130(18):1607–16.
33. Milano AD, Faggian G, Dodonov M, Golia G, Tomezzoli A, Bortolotti U, et al. Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Oct;144(4):830–7.
34. Flett AS, Sado DM, Quarta G, Mirabel M, Pellerin D, Herrey AS, et al. Diffuse myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 Oct;13(10):819–26.
35. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jul 20;56(4):278–87.
36. Barone-Rochette G, Piérard S, De Meester de Ravenstein C, Seldrum S, Melchior J, Maes F, et al. Prognostic significance of LGE by CMR in aortic stenosis patients undergoing valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 15;64(2):144–54.

37. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, Jern S, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Electrocardiographic strain pattern and prediction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004 Jul;44(1):48–54.
38. Larsen CT, Dahlin J, Blackburn H, Scharling H, Appleyard M, Sigurd B, et al. Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression and negative T-wave; the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2002 Feb;23(4):315–24.
39. Greve AM, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Kesäniemi YA, Nienaber C, Ray S, et al. Clinical implications of electrocardiographic left ventricular strain and hypertrophy in asymptomatic patients with aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):346–53.
40. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, Flø C, Rasmussen B, Jensen FT, et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Dec;44(6):289–95.
41. Chin CWL, Messika-Zeitoun D, Shah ASV, Lefevre G, Bailleul S, Yeung ENW, et al. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016 Feb 21;37(8):713–23.12.
42. Guinot B, Magne J, Le Guyader A, Bégot E, Bourgeois A, Piccardo A, et al. Usefulness of Electrocardiographic Strain to Predict Survival After Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2017 Oct 15;120(8):1359–65.
43. Aortic Stenosis Writing Group, Bonow RO, Brown AS, Gillam LD, Kapadia SR, Kavinsky CJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Valve Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Dec 16.
44. Romhilt DW, Estes EH Jr. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968; 75:752-8.
45. Pewsner D et al. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; 335(7622):711.
46. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European

Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440–63.

47. Amabile N, Agostini H, Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, et al. Impact of low preprocedural transvalvular gradient on cardiovascular mortality following TAVI: an analysis from the FRANCE 2 registry. *EuroIntervention.* 2014 Nov;10(7):842–9.
48. Arita Y, Hirata K, Wada N, Komukai K, Tanimoto T, Kitabata H, et al. Altered coronary flow velocity reserve and left ventricular wall motion dynamics: a phenomenon in hypertensive patients with ECG strain. *Echocardiography.* 2013 Jul;30(6):634–43.
49. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation.* 1997 Feb 18;95(4):892–8.
50. Van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Blanksma PK, Siebelink HM, Vaalburg WM, et al. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jan;35(1):19–28.
51. Galiuto L, Lotrionte M, Crea F, Anselmi A, Biondi-Zoccai GGL, De Giorgio F, et al. Impaired coronary and myocardial flow in severe aortic stenosis is associated with increased apoptosis: a transthoracic Doppler and myocardial contrast echocardiography study. *Heart.* 2006 Feb;92(2):208–12.
52. Chin CWL, Vassiliou V, Jenkins WSA, Prasad SK, Newby DE, Dweck MR. Markers of left ventricular decompensation in aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014 Jul;12(7):901–12.
53. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation.* 2003 Feb 25;107(7):984–91.
54. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987;317:787–792.
55. Lindman BR, Arnold SV, Madrazo JA, Zajarias A, Johnson SN, Pérez JE, et al. The adverse impact of diabetes mellitus on left ventricular remodeling and function in patients with severe aortic stenosis. *Circ Heart Fail.* 2011 May;4(3):286–92.
56. Stratmann B, Tschoepe D. Heart in Diabetes: Not Only a Macrovascular Disease. *Diabetes Care.* 2011 May;34(Suppl 2):S138–44.

57. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol.* 2014 Oct;47(5):630–5.
58. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Avanzini F, de Simone G, Pede S, et al. Prognostic value of serial electrocardiographic voltage and repolarization changes in essential hypertension: the HEART Survey study. *Am J Hypertens.* 2007 Sep;20(9):997–1004.
59. Early Valve Replacement Guided by Biomarkers of LV Decompensation in Asymptomatic Patients With Severe AS - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Jun 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03094143>
60. Magne J, Guinot B, Le Guyader A, Bégot E, Marsaud J-P, Mohty D, et al. Relation Between Renin-Angiotensin System Blockers and Survival Following Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 2018 Feb 15;121(4):455–60.
61. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302–2308.
62. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Pie´rard L, Gue´ret P, Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2009;120:69–75.

Tableaux et courbes de survie

Tableau 1 : Caractéristiques préopératoires de la population de l'étude				
	Population totale n = 228	ECG Strain absent n = 155	ECG Strain présent n= 73 (32%)	p-value
Caractéristiques cliniques				
Age (ans)	80,3 ±8	80,8 ±7,6	79,3 ±8,9	0,19
Sexe masculin	92 (40,4)	65 (42)	27 (37)	0,48
IMC(kg/m ²)	25 [22,7 ; 29,4]	25,3 [23,3 ; 29,1]	24,8 [21 ; 29,4]	0,51
HTA	165 (72,4)	111 (71,6)	54 (74)	0,71
Diabète	69 (30,3)	40 (25,8)	29 (39,7)	0,03
Tabac	55 (24,1)	34 (21,9)	21 (28,8)	0,26
Fibrillation atriale	57 (25)	43 (27,7)	14 (19,1)	0,16
BPCO	53 (23)	35 (22,6)	18 (24,7)	0,73
AOMI	20 (8,8)	12 (7,7)	8 (11)	0,31
AVC	29 (12,7)	17 (11)	12 (16,4)	0,26
Coronaropathie	98 (43)	61 (39,3)	37 (50,7)	0,09
ATCD de chirurgie cardiaque	38 (16,7)	24 (15,4)	14 (19,2)	0,49
NYHA	I (8) II (74) III (93) IV (53)	I (7) II (51) III (71) IV (25)	I (1) II (23) III (22) IV (28)	0,0056 (chi 2 for trend)
EUROSCORE 2 (%)	3,8 [2,8 ; 6,5]	3,6 [2,4 ; 6,1]	4,8 [2,9 ; 7,1]	0,04
STS score (%)	4,5 [3 ; 7,4]	4,2 [2,8 ; 6,7]	5,3 [3,7 ; 10,1]	0,004
Caractéristiques paracliniques				
ECHOCARDIOGRAPHIE				
FEVG (%)	55,7±14,2	58,1±12,6	50,7±16,1	0,0003
FEVG <50%	57 (28)	30 (19,3)	27 (37)	0,0055
Vmax (m/s)	4,3±0,7	4,3±0,7	4,3±0,6	0,91
Gmoy (mm Hg)	45,5±13,4	45,8±13,2	46,7±13,9	0,64
Surface (cm ²)	0,7±0,2	0,69±0,2	0,74±0,19	0,33
Masse VG indexée (g/m ²)	120,7±33,5	113,3±30,4	135,8±34,9	<0,0001
HVG	125/177 (70)	74/116 (63)	51/61 (81)	0,006
Surface de OG (cm ²)	27+/-7	26,4±7	27,1±6,8	0,15
Insuffisance mitrale >grade 2	137/194 (70)	92/130 (71)	45/64 (70,3)	0,95
PAPs (mmHg)	38 [30 ; 50]	38 [30 ; 50]	37,5 [30 ; 40,5]	0,84
ELECTROCARDIOGRAMME				
HVG selon Sokolow-Lyon	17 (7,5)	4 (2,5)	13 (17,8)	<0,0001
HVG selon Romhilt score	68 (29,8)	22 (14,2)	46 (63)	<0,0001
BIOLOGIE				
DFG MDRD (ml/min/1,73m ²)	60,1±25,7	61,7±23,8	56,6±29,1	0,19
Hémoglobine (g/dl)	12,2±1,5	12,2±1,5	12,2±1,5	0,79

Tableau 2 : Caractéristiques peropératoires de la population de l'étude				
	Population totale n = 228	ECG Strain absent n = 155	ECG Strain présent n= 73 (32%)	p-value
Caractéristiques opératoires				
Voie d'abord	Fémorale 152 (66) Carotide 50 (21,9) Sous clavière 21 (9,2) Trans apical 5 (2,1)	Fémorale 105 (67,7) Carotide 37 (23,9) Sous clavière 11 (7,1) Trans apical 2 (1,3)	Fémorale 47 (64,4) Carotide 13 (17,8) Sous clavière 10 (14) Trans apical 3 (4,1)	0,13
Type Valve	Edwards 62 (27,2) Corevalve 159 (69,7) Lotus : 7 (3)	Edwards 38 (24,5) Corevalve 112 (72,2) Lotus : 5 (3,2)	Edwards 24 (33) Corevalve 47 (64) Lotus : 2 (2,7)	0,18 0,21 0,85

Tableau 3 : Caractéristiques postopératoires de la population de l'étude				
	Population totale n = 228	ECG Strain absent n = 155	ECG Strain présent n= 73 (32%)	p-value
Caractéristiques paracliniques				
ECHOCARDIOGRAPHIE post opératoire				
FEVG (%)	57,2±11,6	59,8±9,5	51,5±13,6	<0,0001
Insuffisance aortique post opératoire ≥2	31/194 (15,9)	21/132 (15,9)	10/62 (16,11)	0,97
Présence d'une Insuffisance aortique	116/149 (78)	81/105 (77)	35/44(79,5)	0,75
Complications per/post opératoires				
Décès intra hospitalier	30 (13)	21 (13,5)	9 (12,3)	0,81
Implantation d'un Pacemaker	41 (18)	29 (18,7)	12 (16,4)	0,76
AVC per hospitalisation	18 (8)	13 (8,4)	5 (6,8)	0,72
Durée hospitalisation	13,6±8,5	13,7±8,7	13,7±7,9	0,75

Tableau 3 : analyse bivariée et multivariée : facteurs prédictifs d'ECG Strain						
Facteurs prédictifs potentiels	Bivariée			Multivariée		
	R	OR	p-value	R	OR	p-value
Diabète		1,89 [1,05-3,42]	0,034	--		--
Coronaropathie		1,63 [0,93-2,86]	0,09	--		--
NYHA		1,66 [1,15-2,38]	0,0053		1,68 [1,02-2,76]	0,04
EUROSCORE 2 (%)		1,069 [1,0055-1,1365]	0,0297	--		--
STS score (%)		1,11 [1,04-1,18]	0,0005	--		--
FEVG (%)	-0,04 ± 0,001		0,0003	--		--
FEVG <50%		2,41 [1,29-4,51]	0,0062	--		--
MVG _i (g/m ²)	0,02 ± 0,005		<0,0001	0,01±0,006		0,04
HVG en ETT		2,89 [1,33-6,29]	0,0045	--		--
HVG selon Romhilt score		10,3 [5,35-19,83]	<0,0001		7,67 [3,47 – 16,9]	<0,0001

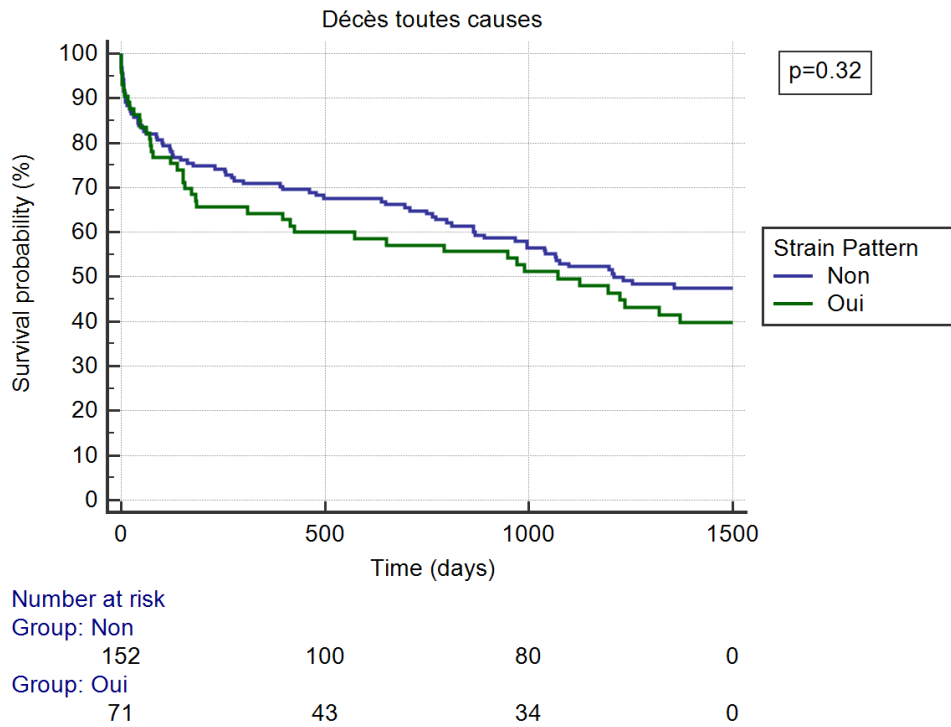


Figure 16 : Courbe de survie (décès toutes causes) Kaplan Meier, ECG Strain versus pas d'ECG Strain.

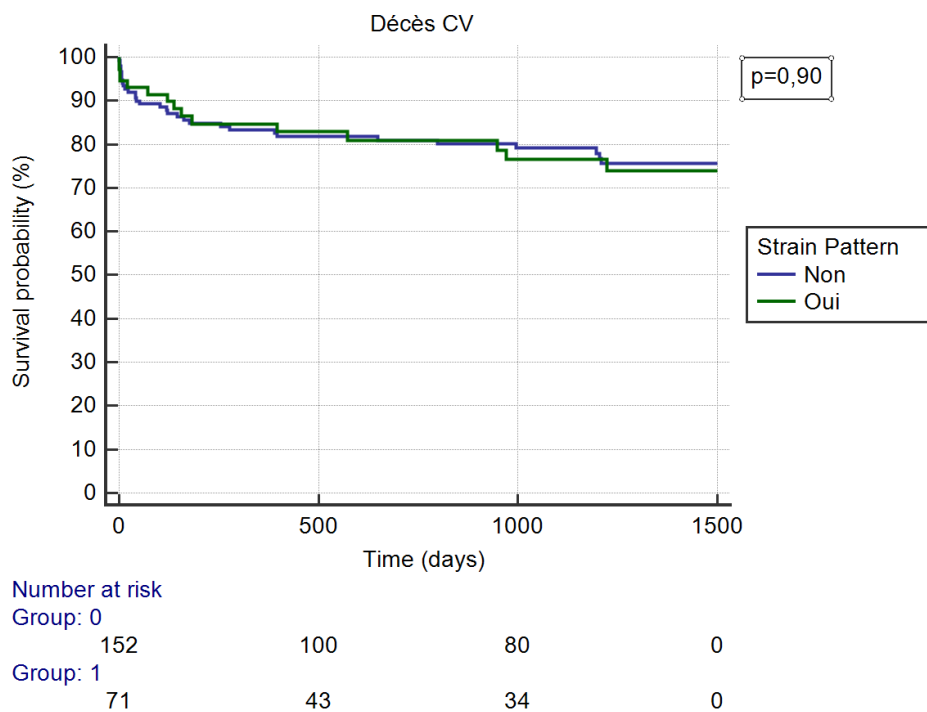
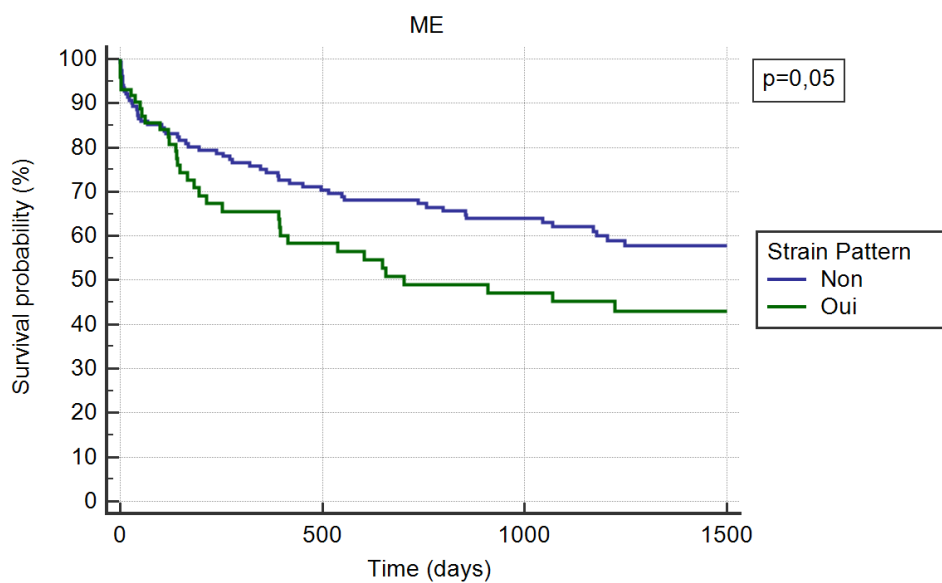


Figure 17 : Courbe de survie (décès cardiovasculaire) Kaplan Meier, ECG Strain versus pas d'ECG Strain.



Number at risk

Group: Non

152	91	69	4
-----	----	----	---

Group: Oui

71	32	24	1
----	----	----	---

Figure 18 : Courbe de survie sans événement cardiovasculaire majeur Kaplan Meier, ECG Strain versus pas d'ECG Strain.

Annexe

Type d'événements	Total n=228	ECG Strain absent n = 155	ECG Strain présent n = 73
Critère composite : événements cardiovasculaires	90 (39,5)	56 (36,1)	34 (46,6)
Décès cardiovasculaire	33 (14,5)	23 (14,8)	8 (11)
Accident vasculaire cérébral	7 (3)	4 (2,6)	3 (4,1)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	35 (15)	18 (11,6)	17 (23,3)
Hospitalisation en cardiologie non programmée	13 (5,7)	9 (5,8)	4 (5,5)
IDM	2 (0,9)	1 (0,6)	1 (1,4)
Revascularisation périphérique	2 (0,9)	1 (0,6)	1 (1,4)

Tableau 4 : Détail des différents types d'événements composants le critère composite : événements cardiovasculaires majeurs

AUTEUR : Nom : JANVIER

Prénom : Florent

Date de Soutenance : 26/06/2018

Titre de la Thèse : Intérêt pronostique de l'ECG Strain après remplacement valvulaire aortique percutané dans la sténose aortique sévère

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : *Médecine*

DES + spécialité : *Cardiologie et maladies vasculaires*

Mots-clés : *ECG Strain, rétrécissement aortique, hypertrophie, fibrose myocardique, remplacement valvulaire aortique percutanée, TAVI.*

Objectif : L'ECG Strain, un marqueur de fibrose myocardique est associé à une augmentation de la morbimortalité dans le rétrécissement aortique (RAo) et après remplacement valvulaire aortique (RVA) chirurgical. Il n'existe pas de donnée sur le RVA percutané. Nous avons émis l'hypothèse que l'ECG Strain préopératoire est également un marqueur de mauvais pronostic après RVA percutané.

Matériels et méthodes : D'avril 2008 à décembre 2015, nous avons inclus prospectivement tous les patients adressés au Centre des valvulopathies pour un RVA percutané. L'ECG Strain était défini par un sous-décalage concave ≥ 1 mm du segment ST associé à une inversion de l'onde T en V5-V6 sur l'ECG préopératoire. Les patients ont été suivis à la recherche d'évènements cardiovasculaires majeurs, c'est-à-dire décès cardiovasculaires, AVC, IDM, revascularisation coronarienne ou périphérique, insuffisance cardiaque et hospitalisation en cardiologie.

Résultats : 228 patients ont été inclus. Le suivi médian était de 2,9 ans. Nos patients avaient en moyenne 80,3 ans, étaient pour 40,4 % d'entre eux des hommes, majoritairement hypertendus (72,4%). La prévalence de l'ECG Strain était de 32%. La présence d'un ECG Strain était indépendamment associée à une dyspnée plus importante selon la stadification NYHA (1,68 [1.02-2,76] $p = 0,04$), à une MVGi plus importante en ETT (0.01 ± 0.006 $p=0.04$) et était associée à 7,67 fois plus d'HVG électrique selon le score de Romhilt ([3,47-16,9] $p<0,0001$). Enfin, on observait plus d'évènements cardiovasculaires majeurs dans le groupe ECG Strain à 1500 jours (4,1 ans) (46,6% vs 36,13% $p=0,05$). Néanmoins aucune différence n'était observée en termes de mortalité globale ou cardiovasculaire. ($p=0,32$ et $p=0,90$)

Conclusion : La présence d'un ECG Strain en préopératoire d'un RVA percutané pour un RAo sévère est associée à une augmentation de la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à moyen terme.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr LACROIX

Assesseurs : Monsieur le Pr BAUTERS
Monsieur le Pr MONTAIGNE
Monsieur le Dr MODINE
Monsieur le Dr COISNE