



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Microbleeds et bioprothèses aortiques  
de première et de deuxième génération  
implantées lors de la procédure TAVI.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2019 à 16h00  
au Pôle Recherche

**par Basile VERDIER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric VAN BELLE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Francis JUTHIER**

**Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE**

**Monsieur le Docteur Gregory KUCHCINSKI**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Nicolas DEBRY**

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



## **Liste des abréviations**

AIT : Accident ischémique transitoire

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CEC : Circulation extracorporelle

ECG : Électrocardiogramme

ETO : Échocardiographie transoesophagienne

ETT : Échocardiographie transthoracique

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

ICS : Infarctus cérébraux silencieux (lésions ischémiques cérébrales silencieuses)

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

HTA : Hypertension Artérielle

MACCE: Major Adverse CardioVascular and Cerebral Events

MCB : Microbleeds

MHPM : Multimères de haut poids moléculaire

MMSE: Mini Mental State Evaluation

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

PM : Pacemaker

RAC : Rétrécissement aortique calcifié

RAo : Rétrécissement aortique

SWI : Susceptibility weighted imaging

TABC : Tronc artériel brachiocéphalique

TAVI: Transcatheter aortic valve implantation

TDM: Tomodensitométrie

VARC: Valve Academic Research Consortium

VWF : Facteur Von Willebrand

## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	4
<b>Table des matières</b> .....	5
<b>Introduction</b> .....	7
1- Le rétrécissement aortique.....	7
A. Epidémiologie.....	7
B- Evolution.....	7
2-Prise en charge du rétrécissement aortique par voie transcathéter (TAVI).....	8
A. Généralités.....	8
B. Déroulement de la procédure.....	8
C. Indications du TAVI en 2019.....	9
3- Différents types et générations de valves.....	10
A. Valves expansibles au ballon.....	10
B. Valves auto-expansibles.....	12
4- Complications neurologiques du TAVI.....	16
A. Les accidents vasculaires cérébraux.....	16
B. Les lésions cérébrales silencieuses.....	18
5-Positionnement de l'étude.....	22
<b>Matériels et méthodes</b> .....	23
1-Population d'étude.....	23
2-Déroulement de l'étude (Figure 12).....	24
3- IRM cérébrales pré et postopératoire.....	24
4-Caractéristiques procédurales et choix des valves.....	27
5-Critères de jugement.....	28
6-Méthode statistique.....	28
<b>Résultats</b> .....	30
1- Déroulement de l'étude.....	30
2-Caractéristiques de base de la population.....	31
3-Caractéristiques de la procédure.....	34
4-Résultats post-opératoires précoces.....	37
A. Résultats cliniques (Tableau 3).....	37
B. Résultats échocardiographiques.....	39
5-Résultats neurologiques.....	40
A.AVC/AIT.....	40
B.Microbleeds cérébraux (MCB) préopératoires.....	40
C.MCB postopératoires global.....	41
E. Lésions silencieuses ischémiques (emboli).....	44
E. Facteurs de risques de nouveaux MCB.....	46
<b>Discussion</b> .....	47
1-Synthèse des résultats.....	48
A. Impact de la génération de valve sur la procédure TAVI.....	48

B. Impact de la génération de valve sur la survenue d'évènements cliniques post-opératoires précoces .....	49
C. Impact de la génération de valves sur la survenue d'évènements neurologiques .....	52
2-Physiopathologie et impact des MCB .....	53
3-Méthodes de prévention des complications neurologiques péri procédurales .....	56
A. Dispositifs de protection mécanique .....	56
B. Gestion du traitement anti-thrombotique en post-procédure .....	57
4-Limites .....	59
5-Conclusion .....	60
<b>Bibliographie:</b> .....	61
<b>Annexes</b> .....	70

## **Introduction**

### **1- Le rétrécissement aortique**

#### **A. Épidémiologie**

Le rétrécissement aortique calcifié (RAC) est la valvulopathie la plus fréquente et touche 43% des patients présentant une cardiopathie valvulaire (1). Il s'agit de la 3ème maladie cardiovasculaire la plus fréquente après la coronaropathie et l'hypertension (2). Chez les personnes de plus de 65 ans, l'incidence de la sclérose aortique est de 29%, alors que sa prévalence est estimée entre 2% et 9%.

La sclérose aortique n'est pas une maladie bénigne car elle est associée à un risque accru d'environ 50% d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardiovasculaire, et le taux de progression de la sténose aortique est d'environ 1,7% par an (3).

#### **B- Évolution**

Le rétrécissement aortique (RAo) est caractérisé 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  $1\text{cm}^2$  ou inférieure à  $0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$  ou une vitesse maximale du flux aortique supérieure à  $4\text{m/sec}$  ou un gradient moyen transvalvulaire aortique supérieur à  $40\text{mmHg}$  (4)). Le RAo serré, initialement asymptomatique, est progressivement responsable (en moyenne dans les 5 ans (5)) d'une symptomatologie d'angor, de dyspnée par insuffisance cardiaque, de syncope ou de mort subite par troubles du rythme ventriculaire. Les patients symptomatiques ont un pronostic sombre en l'absence de traitement, avec une mortalité de plus de 50% à 2 ans (6) et de plus de 80% à 5 ans.

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 (4).

## **2- Prise en charge du rétrécissement aortique par voie transcathéter (TAVI)**

### **A. Généralités**

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

Le remplacement valvulaire chirurgical était historiquement la seule option thérapeutique curative proposée aux patients. Le remplacement valvulaire chirurgical ne peut être proposé à tous les patients en raison du risque opératoire. La mortalité peri-opératoire est de 1 à 3% chez les patients de moins de 70 ans, et de 4-8% chez les patients plus âgés (9).

En 2002 a été réalisée par l'équipe du Professeur CRIBIER, à Rouen, la première implantation d'une valve aortique percutanée (Transcatheter aortic valve implantation-TAVI). Cette technique était la première solution thérapeutique proposée aux patients jugés inaptes à subir une chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

### **B. Déroulement de la procédure**

Le principe du TAVI est l'implantation d'une valve bioprothétique sans circulation extracorporelle ni sternotomie, en utilisant différents axes vasculaires, sous anesthésie locale dans la plupart des cas. Un accès artériel est réalisé pour mettre en place un introducteur de gros calibre qui permet le passage de la bioprothèse de façon rétrograde, de l'artère fémorale commune jusqu'à la valve aortique native sur laquelle elle est implantée.

La voie artérielle fémorale est actuellement privilégiée car elle a démontré une meilleure sécurité et une plus grande efficacité que les autres accès vasculaire (sous-clavier transapical, carotidien ou transaortique)(10). Un accès artériel, dit secondaire, est réalisé par ponction de l'artère fémorale commune controlatérale, ou d'une artère radiale, pour mettre en place un introducteur de plus petite taille, généralement de 5 à 7 French (Fr). Ce second accès artériel permet la mise en place d'une sonde dite « pigtail » afin de réaliser une angiographie sus-aortique qui permet de localiser le plan de l'anneau aortique durant le positionnement de la bioprothèse. Cet accès peut

également servir au monitoring hémodynamique en fournissant une pression artérielle invasive en continu.

Un accès veineux fémoral est souvent réalisé pour la mise en place d'une sonde d'entraînement électro-systolique (SEES) dans le ventricule droit. La SEES permet une stimulation ventriculaire rapide (180 battements par minute environ) pour provoquer une chute tensionnelle et stabiliser les mouvements cardiaques lors du déploiement de la prothèse.

Une pré-dilatation peut être effectuée si besoin, puis le système de largage de la valve est inséré par voie rétrograde dans l'aorte, et enfin positionné à l'anneau aortique afin de procéder à l'implantation de la bioprothèse.

### **C. Indications du TAVI en 2019**

L'efficacité du TAVI a d'abord été évaluée chez les patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle (11) (Étude PARTNER-IA). Cette étude retrouvait une efficacité sur les symptômes et une diminution 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 (Étude PARTNER-IB) (12). Les résultats à 5 ans de PARTNER ont confirmé sur la durée que le TAVI était non inférieur à la chirurgie (13) avec un taux de décès de 67,8% dans le groupe TAVI vs. 62,4% dans le groupe ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire chirurgical.

En 2016 les résultats de l'étude PARTNER 2 (10) chez les patients à risque chirurgical intermédiaire montrent une non-infériorité de l'implantation percutanée d'une valve aortique par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Ces résultats sont confirmés par l'étude SURTAVI (14) qui montre la non-infériorité du TAVI effectué avec une valve auto-expansible par rapport à la chirurgie à 24 mois, en termes de mortalité toutes causes ou d'AVC, dans une population à risque chirurgical intermédiaire.

Les résultats de ces grands essais ont abouti à des nouvelles recommandations en 2017 en classe Ib (voir annexe 1 et 2), stipulant que le TAVI est supérieur à la chirurgie chez les patients à risque extrême, non inférieur voir supérieur chez les patients à haut risque et non inférieur voir supérieur à la chirurgie chez les patients à risque intermédiaire lorsque la voie fémorale est possible. Le remplacement valvulaire aortique chirurgical reste le traitement recommandé par la société européenne de

cardiologie (classe I grade B) pour les patients symptomatiques à bas risque et à risque intermédiaire (classe I grade C) (9).

Les recommandations incitent à une évaluation multidisciplinaire (Heart Team) et personnalisée (en fonction des comorbidités) pour le choix du type de traitement de chaque patient.

Enfin en 2019 , les essais PARTNER 3 (15) et EVOLUT LOW RISK (16) ont démontré la non infériorité, voire la supériorité du TAVI sur la chirurgie chez les patients à bas risque (mortalité, AVC, survenue de FA) confirmant la place prédominante du TAVI dans la valvulopathie aortique sténosante.

### **3- Différents types et générations de valves**

Depuis la première procédure TAVI, de nombreuses valves biologiques et de nouvelles générations de valves ont été introduites. Les deux valves les plus couramment utilisées dans le commerce sont les valves auto-expansibles MEDTRONIC (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, Etats-Unis) et les valves expansibles au ballon Edward SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, Californie, Etats-Unis).

#### **A. Valves expansibles au ballon**

La valve d'ancienne génération Edwards SAPIEN XT (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, Etats-Unis) était la principale valve expansible au ballon, c'est à dire que son déploiement est permis par le gonflage du ballon sur laquelle la valve était sertie (**Figure 1**). Cette bioprothèse est formée de 3 feuillets de péricarde bovin sertis sur une monture en alliage cobalt-chrome. Trois modèles étaient disponibles (23mm, 26mm, 29mm) permettant de la déployer dans des anneaux aortiques de diamètres compris entre 18 et 27mm. La taille des introducteurs est respectivement de 16Fr, 18Fr et 20Fr.



Figure 1 : Valve expansible au ballon d'ancienne génération SAPIEN XT

La valve de nouvelle génération SAPIEN 3 (**Figure 2**) est disponible en France depuis la fin de l'année 2014, en trois diamètres : 23, 26 et 29 mm. Comparativement à la valve SAPIEN XT, elle a été modifiée avec l'ajout d'une jupe externe en tissu de polyéthylène téréphtalate entourant le stent, afin d'améliorer l'étanchéité et de limiter le risque de régurgitation aortique paravalvulaire. La forme du stent a été modifiée permettant une augmentation de la force radiale. Enfin, le diamètre de l'introducteur a été diminué, désormais de 14 F pour les valves de 23 et 26 mm, et de 16 F pour le 29 mm, autorisant la voie transfémorale pour un calibre d'artère  $\geq 5,5$  mm pour les valves de 23 et 26 mm et  $\geq 6$  mm pour la valve de 29 mm.

Dans la littérature, il est décrit que le taux d'implantation de PM est moins fréquent après implantation des valves expansibles au ballon (5.9% vs.22.5% ;  $P < 0.001$  dans l'étude PRAGMATIC (17). L'essai CHOICE (18) retrouve un taux de succès de la procédure plus important pour les valves expansibles au ballon (96% vs. 78%,  $p < 0,001$ ). Par ailleurs, alors que littérature décrivait un taux d'AVC/AIT similaire voire supérieur pour les valves expansibles au ballon (4,7% vs. 0,5%,  $p = 0,01$ ), une étude récente retrouve un taux d'AVC/AIT supérieur pour les valves auto-expansibles (2.6% vs. 1.8%,  $p=0.004$ ) (19) . Ces travaux ne décrivent pas de différence significative sur la mortalité.

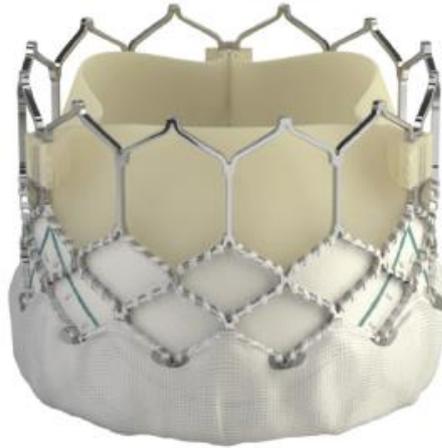


Figure 2 : Valve expansible au ballon de nouvelle génération Edwards SAPIEN 3

### **B. Valves auto-expansibles**

La valve d'ancienne génération Medtronic CoreValve® (Medtronic, Minneapolis, MN, Etats-Unis) (**Figure 3**) était la deuxième valve la plus implantée après l'Edwards Sapien XT. La rétraction progressive de la gaine de son introducteur permet son déploiement et lui confère son caractère auto-expansible.



Figure 3 : Valve auto-expansible d'ancienne génération CoreValve

Commercialisée en 2016, la valve de deuxième génération Medtronic Evolut R (**Figure 4**) est disponible en 4 diamètres : 23, 26, 29 et 34 mm. Par rapport à la CoreValve, la valve Medtronic Evolut R a une portion aortique réduite en hauteur, un oversizing optimisé, une force radiale plus importante et une extension de la jupe à sa portion ventriculaire. Ces modifications permettent d'optimiser le positionnement de la valve, une diminution des troubles conductifs et une réduction des fuites aortiques paravalvulaires. Elle est également implantée à l'aide d'un cathéter de diamètre inférieur, de 14 F permettant un abord transfémoral pour un diamètre artériel  $\geq 5$  mm. Cette valve est recapturable, repositionnable et récupérable si nécessaire, permettant un déploiement optimal et précis. L'une des particularités de cette valve auto expansible en nitinol est de pouvoir adapter sa forme dans des anneaux non circulaires ou étant le siège de volumineuses calcifications. Elle est particulièrement adaptée aux petits et aux larges anneaux aortiques, ainsi que pour les bicuspidies.



Figure 4 : Valve auto-expansible de nouvelle génération Medtronic Evolut™ R

## VERDIER Basile

Enfin, la valve Evolut PRO (**Figure 5**), commercialisée en 2018, reprend les caractéristiques techniques de la plateforme Evolut R, mais a été conçue pour réduire le taux de fuites para-prothétiques grâce à l'ajout d'une membrane externe en péricarde porcine.

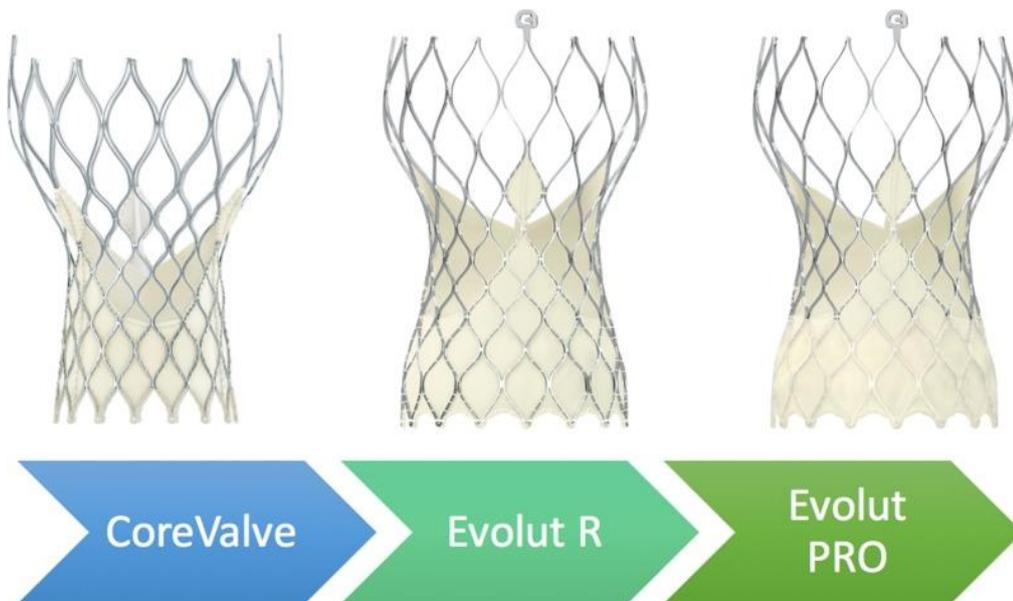


Figure 5 : Evolution de la valve auto expansible COREVALVE

D'autres valves auto-expansibles sont présentes sur le marché mais beaucoup moins utilisées lors des procédures telles que la valve LOTUS Edge (Boston Scientific, Natick, MA, USA) (**Figure 6**), la valve PORTICO TAVI system (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) (**Figure 7**), ou encore la valve ACURATE neo (Boston Scientific, MA, USA) (**Figure 8**), commercialisées respectivement en 2013, 2012, 2014.



Figure 6 : Valve auto-expansible de nouvelle génération LOTUS Edge



Figure 7 : Valve auto-expansible PORTICO TAVI system



Figure 8 : Valve auto-expansible de nouvelle génération ACURATE neo

#### **4- Complications neurologiques du TAVI**

Les complications de la procédure TAVI sont en constante régression depuis la première implantation, mais certaines restent encore un problème dans le cadre de l'élargissement progressif des indications de cette procédure. L'étude PARTNER 2 (10), qui s'est intéressée à une population à risque intermédiaire, rapporte à 30 jours un taux de décès toutes causes de 3,9%, un taux d'AVC/AIT de 6,4%, 1,2% d'infarctus du myocarde, 7,9% de complications majeures d'accès vasculaire, et 8.5% de nouveau stimulateur cardiaque.

##### **A. Les accidents vasculaires cérébraux**

L'un des principaux freins à l'extension des indications du TAVI est la survenue de lésions cérébrales chez ces patients.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT) après TAVI surviennent principalement au cours de la phase précoce durant les premiers jours post-procédure (20) (**Figure 9**). Une méta-analyse d'environ 10 000 patients décrit un taux d'AVC de 3,3% ( $\pm$  1,8%) à 30 jours, la moitié des événements subaigus se produisant durant les premières 24 heures après la procédure (21). La plupart des AVC au cours de cette période résultent de l'embolisation dans l'aorte et les troncs supra-aortiques de débris calcaire ou d'athérome pendant ou après la procédure (22). La prédilatation valvulaire, la stimulation ventriculaire droite, la

postdilatation, et l'embolisation de la prothèse sont également des facteurs prédictifs indépendants d'AVC. Il a également été relevé que le degré de calcification des valves étant bien corrélé à la gravité de la sténose aortique, le risque d'évènement neurologique dans les 30 jours était inversement proportionnel à la surface valvulaire aortique (23). Une deuxième période à risque d'évènement neurologique est le premier mois après le TAVI. Il s'agit d'une part d'une origine thrombotique, la prothèse est au cours de cette période le siège d'un phénomène d'agrégation plaquettaire et de dépôt de fibrine. D'autre part il existe également une part embolique avec un rôle joué par des épisodes de fibrillation atriale paroxystiques (24).

La survenue de l'AVC post-TAVI a été associée à une mortalité plus élevée à 30 jours, à 1 an et à 2 ans (21,25,26). Malgré l'apparition de valves de nouvelle génération, une méta-analyse récente décrit un taux d'AVC de 2,4% à 30 jours (27), et l'étude PARTNER II a rapporté un taux de 5,5% après TAVI (10), confirmant que les évènements neurologiques aigus représentent toujours une problématique majeure, même si, chez les patients à bas risque, ce taux d'AVC passe à 0.6% (PARTNER III) (16).

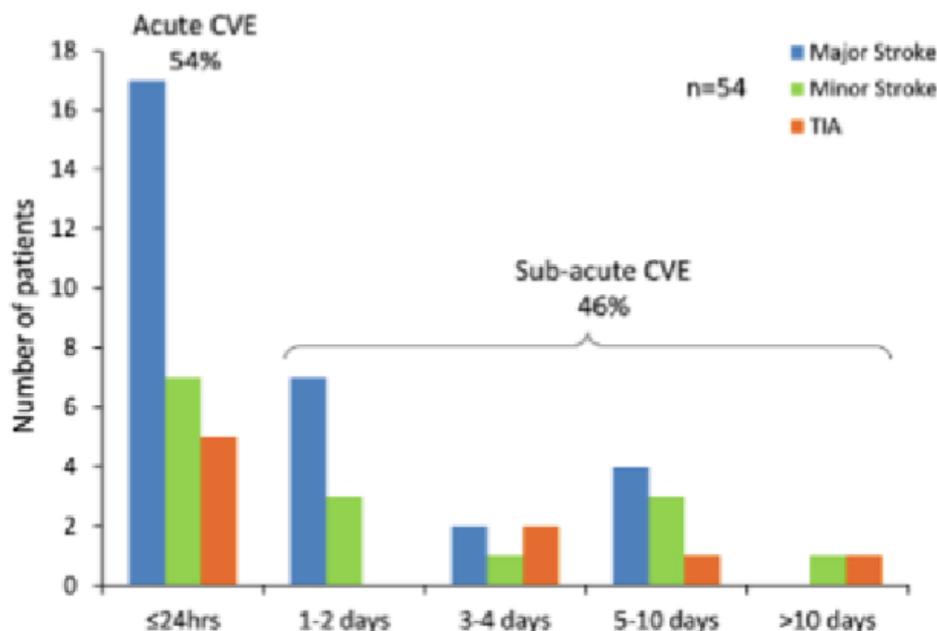


Figure 9 : Délais de survenus d'accidents vasculaires cérébraux à 30 jours post TAVI (28)  
CVE=cerebrovascular events ; TIA= transient ischemic attack

L'attention portée à cette question a conduit à l'élaboration de nouvelles définitions du Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) et des définitions standardisées des événements neurologiques pour les études cardiovasculaires par *Lansky et al.* (29), destinées à s'appliquer à un large panel d'essais cliniques et à évaluer précisément les conséquences cliniques de ces complications (30). L'AVC est défini par une dysfonction aiguë, focale ou globale, causée par une lésion vasculaire du cerveau, de la moelle épinière ou de la rétine, responsable d'une hémorragie ou d'un infarctus. Les AVC sont donc définis comme "ischémiques" ou "hémorragiques". L'accident ischémique transitoire (AIT) est une entité proche de l'AVC ischémique, s'en différenciant par l'absence de lésion tissulaire en imagerie ou l'absence de déficit sensitivomoteur persistant au-delà de 24 heures. Le VARC-2 recommande l'utilisation de l'échelle de Rankin modifiée pour évaluer le handicap clinique à chaque examen, jusqu'à 90 jours suivant un AVC. Il recommande également l'abandon de la classification AVC « majeur » et AVC « mineur » au profit de la classification AVC « handicapant » ou non. Bien qu'une imagerie cérébrale soit en général utilisée dans ce contexte, le diagnostic peut reposer sur les seuls éléments cliniques. Cependant, un spécialiste de neurologie vasculaire doit faire partie intégrante de la "Heart Team" dédiée au TAVI, car il est impliqué à toutes les étapes de l'intervention, de l'évaluation du risque cérébral à la prise en charge d'une éventuelle complication.

### **B. Les lésions cérébrales silencieuses**

Plusieurs études ont montré que l'incidence des lésions cérébrales silencieuses est considérablement plus élevée que celle des AVC cliniques. L'imagerie par résonance magnétique pondérée en diffusion cérébrale permet en particulier de répertorier les zones atteintes de lésions ischémiques aiguës, qui apparaissent hyperintenses (31).

#### ***Les infarctus cérébraux silencieux (Figure 10)***

Les infarctus cérébraux silencieux (ICS) sont décrits comme des lésions du parenchyme cérébral de petite taille, ayant les caractéristiques IRM d'un infarctus cérébral, mais qui ne sont pas associés à des symptômes cliniques (32). En moyenne les ICS sont présents chez 8-28 % de la population (33) et chez 38% des patients qui

ont présenté un AVC ischémique (34), leur prévalence augmentant avec l'âge (35). Ces ICS sont décrits sur le scanner cérébral comme des lésions hypodenses, et à l'IRM comme des lésions hyperintenses en séquence T2\*.

La définition des caractéristiques des signaux IRM n'étant pas standardisée, cela limite la comparaison des données entre les travaux de recherche (36).

La survenue de lésions cérébrales silencieuses a été liée à une incidence plus élevée d'accidents vasculaires cérébraux (37,38), ou de déclin cognitif et de démence, et semble augmenter dans la population générale le risque de démence et plus particulièrement de maladie d'Alzheimer (39). L'accumulation de lésions cérébrales ischémiques secondaires aux ICS participe au déclin cognitif et à la dépression (40).

Les ICS survenant lors du TAVI ont déjà été beaucoup étudiés : *Kahlert et al.* (41) décrivent une incidence de 84% après TAVI, et *Ghanem et al.* décrivent l'apparition de lésions cérébrales ischémiques infracliniques chez 72.7% d'une petite cohorte de 22 patients ayant bénéficié d'une procédure TAVI (42). Initialement ces ICS n'étaient pas liés de manière indépendante à une diminution de l'autonomie ou à la mortalité à 1 an (43) ; ces résultats étaient confirmés à deux ans avec l'absence de lien indépendant entre les ICS et le déclin cognitif (44). Une étude randomisée de notre équipe sur 60 patients, BRAVO-3 MRI Study, a mis en évidence une embolisation cérébrale silencieuse chez 61.7% des patients au cours de la procédure TAVI et ne retrouvaient pas de différences significatives sur ces événements entre une anticoagulation par HNF ou par bivalirudine (45).

L'influence du type de valve est décrite par *Kahlert et al.* lors d'une étude par doppler transcrânien au cours de la procédure. Il semble que les valves expansibles au ballon provoquent plus d'ICS au moment du positionnement de la valve, alors que les valves auto-expansibles sont plus emboligènes au moment de l'implantation. Cependant aucune différence significative n'est relevée sur la quantité ou la localisation des ICS (46).

Une étude récente retrouvait une incidence plus élevée des ICS, et un plus grand nombre de lésions par patient pour les patients implantés de la valve LOTUS de deuxième génération (désilet de 20Fr), en comparaison avec la CoreValve de première génération (47).

Enfin, il a été mis en évidence que le taux d'ICS chez les patients bénéficiant d'un TAVI était plus important que chez les patients ayant bénéficié d'une prise en charge valvulaire chirurgicale (84% vs 48%,  $p = 0,01$ ) (48).

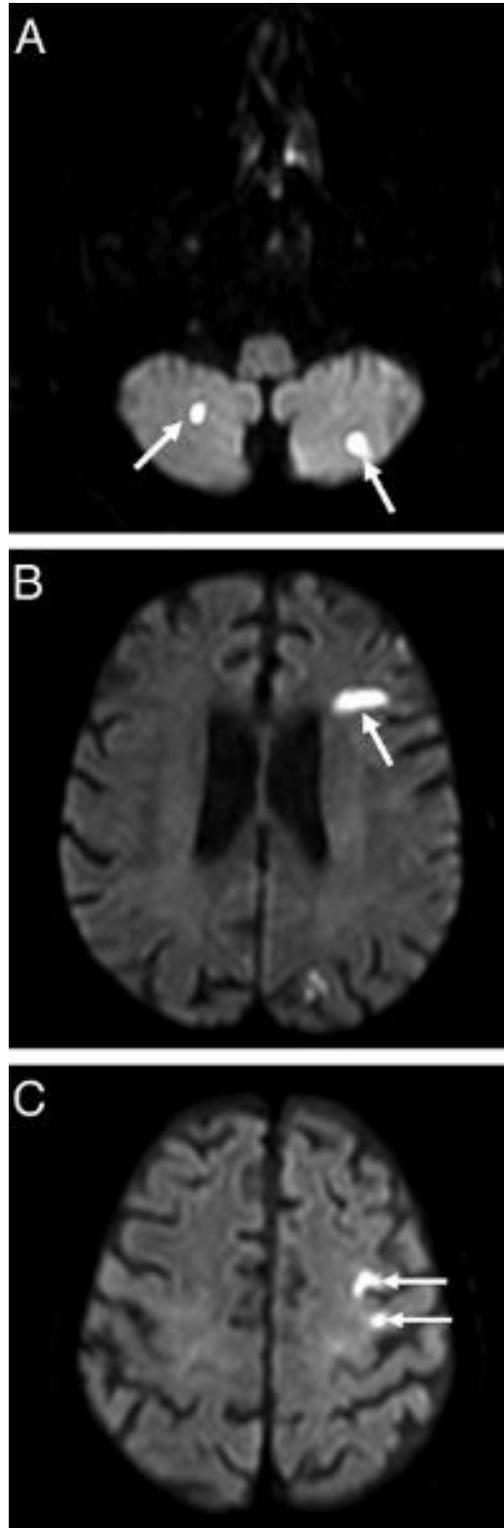


Figure 10 : IRM cérébrale de diffusion après TAVI. Multiples images hyperdenses focales traduisant des micro-infarctus cérébraux localisés et cliniquement silencieux.

***Les microbleeds cérébraux silencieux (Figure 11)***

Avec les progrès de la neuroimagerie, des lésions cérébrales hémorragiques sont diagnostiquées de plus en plus fréquemment. Les microbleeds cérébraux silencieux (MCB) sont des lésions cérébrales punctiformes mises en évidence par IRM, notamment chez les personnes atteintes de démence, de maladie cérébrovasculaire, mais également au cours du vieillissement normal. Il s'agit de micro-hémorragies cérébrales spontanées.

Leurs caractéristiques radiologiques en IRM sont : lésions rondes ou ovoïdes en hyposignal en T2\* ; effet de blooming en T2\* ; dépourvues d'hypersignal sur les séquences pondérées en T2 ou en T1 ; au moins la moitié de la lésion entourée de parenchyme cérébral, distinct des autres diagnostics différentiels ; et une histoire clinique excluant des lésions axonales diffuses traumatiques (49).

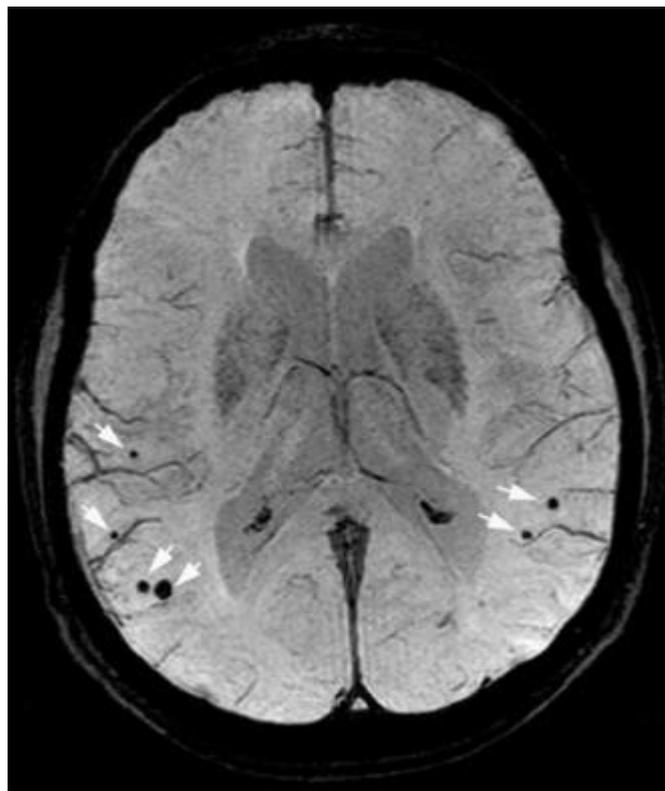


Figure 11 : IRM cérébrale en T2\* retrouvant de multiples lésions hypodenses correspondant à des MCB

Il semble exister une relation linéaire entre les MCB et le risque de troubles cognitifs, de dépendance fonctionnelle, ou de décès (50). Ils sont par ailleurs de bons marqueurs de la sévérité de la microangiopathie cérébrale associée à une

augmentation du risque hémorragique.

Les MCB sont également associés à un risque accru d'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique. L'étude de Rotterdam (51) a permis de montrer que les patients présentant des MCB de distribution lobaire (suggérant une angiopathie amyloïde cérébrale) présentaient un risque plus élevé d'hémorragie intracrânienne, alors que les micro-saignements dans d'autres régions étaient associés à un risque accru d'AVC ischémique et hémorragique. Une méta-analyse récente de plus de 5000 patients (52), avec une période de suivi moyenne de 18 mois, a montré qu'une charge plus élevée en MCB était liée à un risque accru d'AVC ischémique, d'hémorragie intracérébrale, et de son risque d'évolution rapide. Chez les patients présentant plus de cinq MCB, le risque relatif d'hémorragie intracérébrale était de 14,1 et celui d'accidents ischémiques de 2,7. Une étude suggère que leur présence pourrait augmenter le risque d'hémorragie pendant l'anticoagulation et l'antiagrégation (53).

## **5- Positionnement de l'étude**

Les MCB n'ont pas été étudiés dans le cadre du TAVI ; en revanche une étude récente rapporte la survenue de nouveaux MCB chez 76% des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC, sans lien avec une dégradation neuropsychologique. Toutefois l'IRM postopératoire réalisée tardivement et le suivi limité de ces patients rend difficile l'interprétation de ces données.

L'objectif de cette étude était de comparer pour la première fois l'incidence des complications cérébrales cliniques et infracliniques et en particulier les MCB entre deux cohortes de patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique par TAVI, à deux périodes distinctes, avec une valve de première ou de deuxième génération.

## **Matériels et méthodes**

### **1- Population d'étude**

Cette étude a comparé deux cohortes prospectives de patients traités par TAVI au CHU de Lille et ayant réalisé des IRM cérébrales péri-opératoires. La première ayant bénéficié de l'implantation de valve de première génération entre 2011 et 2015. La deuxième cohorte de patients ayant bénéficié de l'implantation de valves de deuxième génération inclus entre 2017 et 2019.

Les patients adressés pour une procédure TAVI aux services de cardiologie et de chirurgie cardiaque de l'hôpital universitaire de Lille ont été analysés pour être inclus dans ces deux études prospectives. Un consentement écrit a été obtenu conformément aux recommandations internationales pour la recherche clinique (Déclaration d'Helsinki), et après approbation du comité d'éthique médicale local. Les cas ont été sélectionnés après une discussion entre les membres de l'équipe locale dédiée au TAVI «Heart Team», ainsi qu'il est recommandé par les guidelines de la Société Européenne de Cardiologie (54).

Les cohortes étaient composées de patients âgés d'au moins 70 ans, présentant un rétrécissement aortique serré symptomatique selon les recommandations écho cardiographiques en pratique (Surface aortique  $<1\text{cm}^2$  ou  $0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$  et/ou un gradient moyen Trans valvulaire  $>40\text{mmHg}$  et/ou une  $V_{\text{max}}$  aortique  $>4\text{m/s}$ ).

Il s'agissait de patients bénéficiant d'une couverture sociale en France, capables de recevoir une information et ayant donné leur consentement. Nous avons exclu de ce travail les patients atteints d'un cancer évolutif, ayant un pacemaker, une contre-indication à l'IRM cérébrale, sous protection de justice, privés de liberté ou en situation d'urgence. Les données biologiques, cliniques, échographiques et radiologiques ont été collectées de manière prospective. Les caractéristiques de base, les données procédurales et les événements postopératoires ont été comparés entre les patients implantés de valves d'ancienne génération (CoreValve de Medtronic, Sapien XT de Edwards...) et celles de nouvelle génération (Edwards SAPIEN S3 et Medtronic Evolut R).

## 2- Déroulement de l'étude (Figure 12)

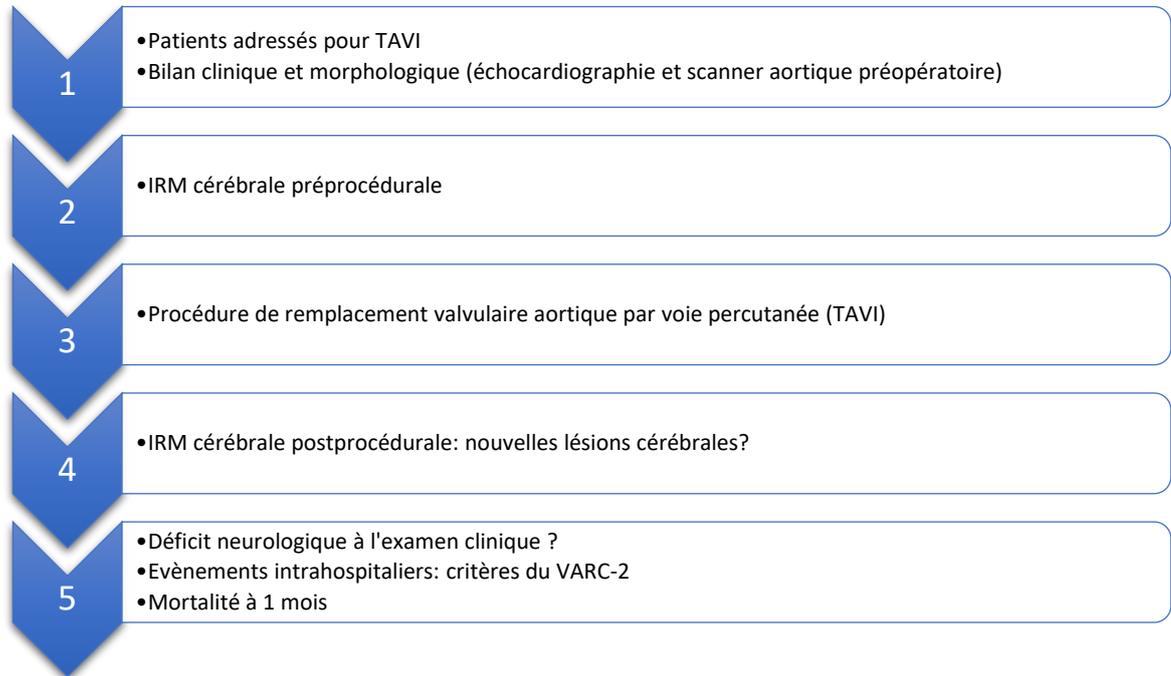


Figure 12 : Déroulement de l'étude

## 3- IRM cérébrales pré et postopératoire

Des IRM cérébrales 1,5 -Tesla (Philips ou GE) ont été réalisées chez les patients, la veille de la procédure TAVI et dans la semaine suivant la procédure TAVI. L'interprétation était réalisée par un neuroradiologue en aveugle de l'état neurologique du patient, et en comparant la deuxième IRM par rapport à la première. Les paramètres de reconstruction sont les suivants : épaisseur de coupe 4 mm (séquence flair), 5mm (séquence T2), 5mm (séquence diffusion). Les nouvelles lésions cérébrales recherchées sur l'IRM postopératoire étaient : les nouvelles lésions ischémiques, et les microbleeds.

- (i) Les nouvelles lésions ischémiques (**Figure 13**) ont été définies comme l'apparition d'un hypersignal de petite taille, arrondi en séquence de diffusion, évoquant une origine embolique plutôt qu'une atteinte étendue de type jonctionnelle sur l'IRM postprocédurale (41).

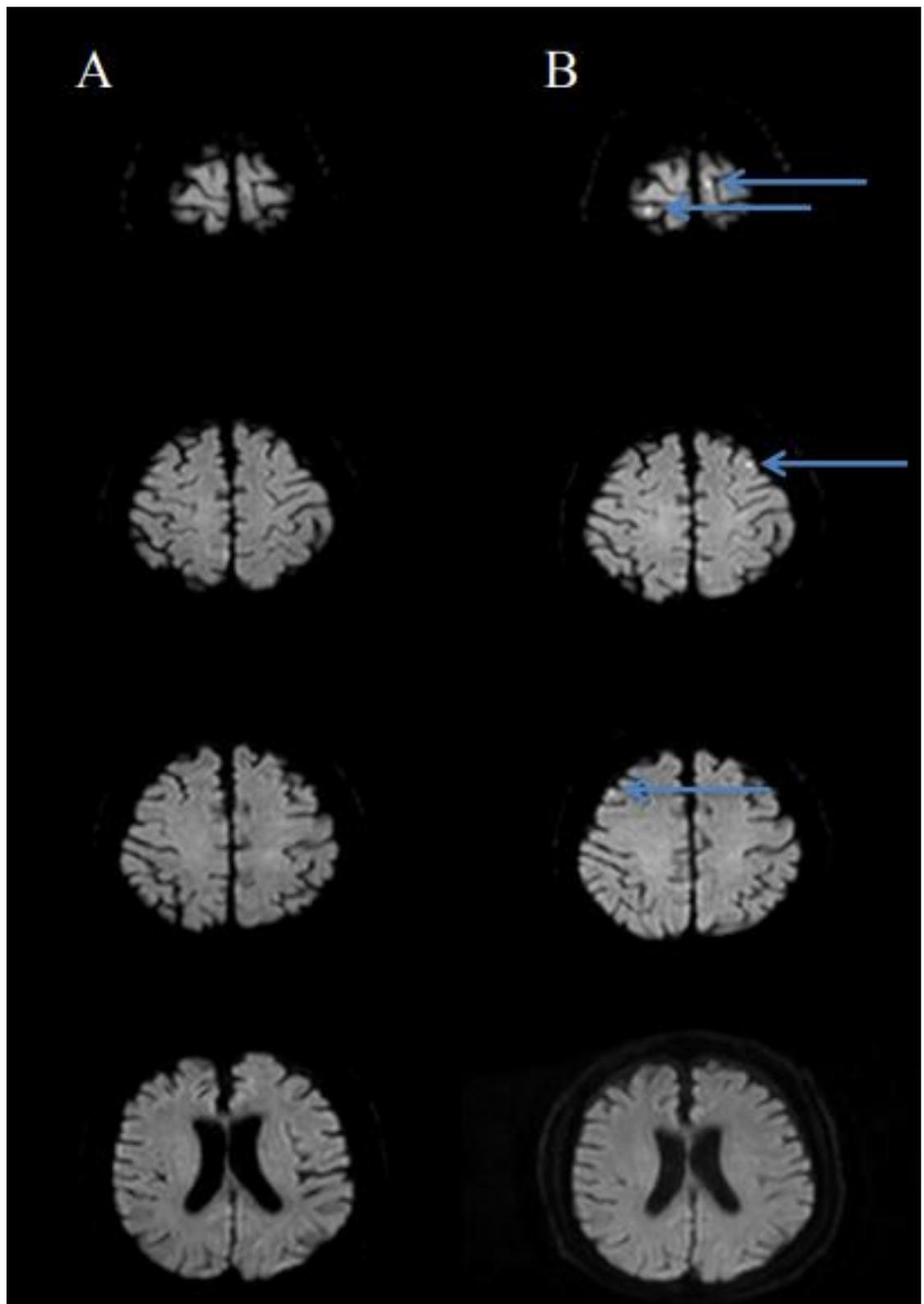


Figure 13 : Apparition de nouvelles lésions ischémiques sur l'imagerie cérébrale en diffusion après procédure TAVI (B) en comparaison à l'examen réalisé avant la procédure (A)

(ii) Les microbleeds ont été définis comme un hyposignal rond ou ovoïde en pondération T2\*, < 5 mm sur l'IRM postopératoire (**Figure 14**) (55).

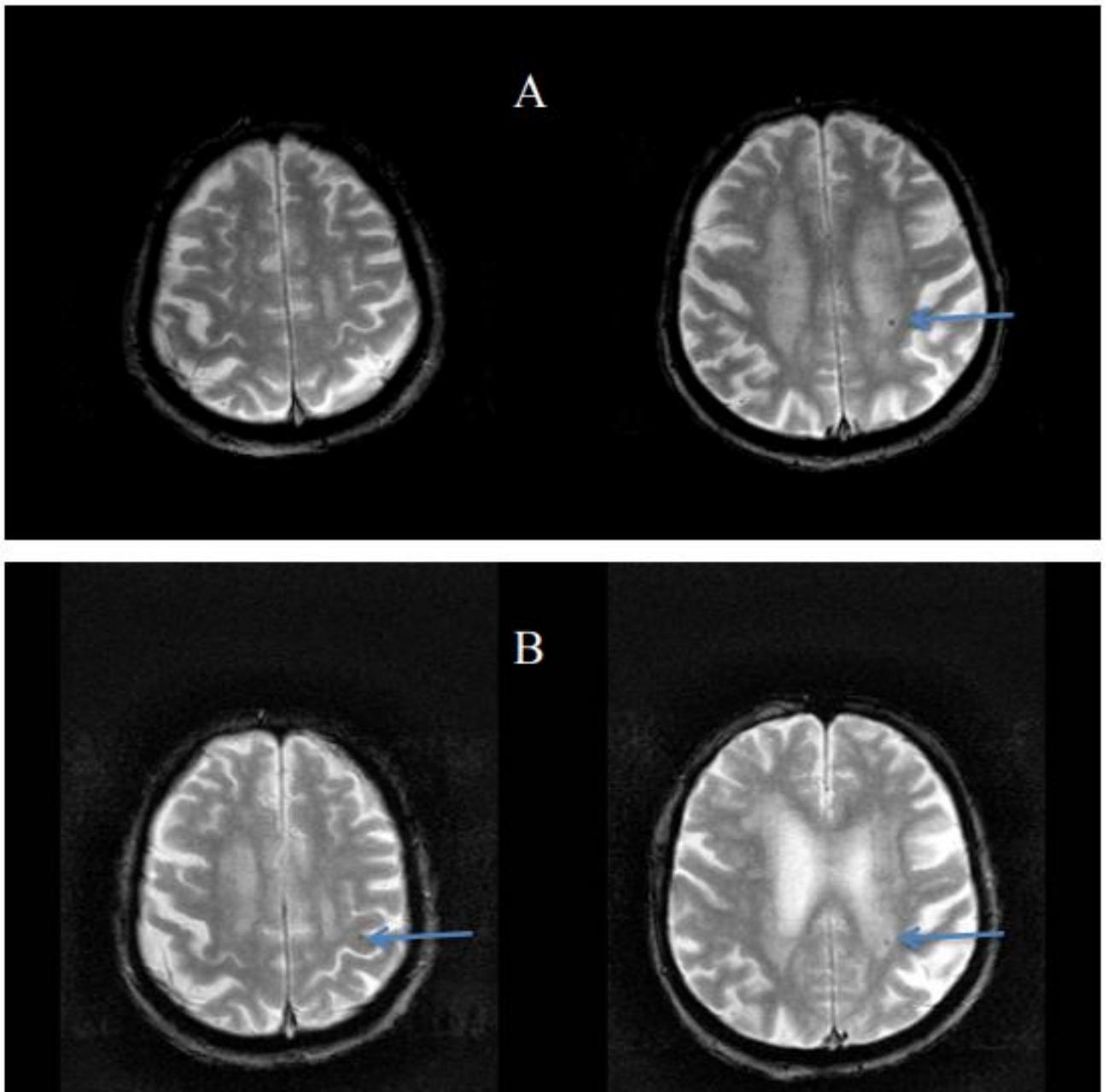


Figure 14 : Exemple de microbleeds après procédure TAVI (B) sur IRM cérébrale en T2\* comparée aux séquences réalisées avant la procédure (A).

#### **4- Caractéristiques procédurales et choix des valves**

Les patients ont reçu une prémédication avec une dose de charge d'Aspirine (250 mg) et ont reçu une injection intraveineuse de 1 g de Céfazoline immédiatement avant la procédure. La procédure s'est déroulée sous anesthésie générale ou sous anesthésie locale. De l'héparine non fractionnée (HNF) à 50 ui/kg a été injectée par voie intraveineuse pour un ACT cible >250 et antagonisée le plus souvent par Protamine immédiatement après le geste. Le déploiement de la prothèse a été réalisé via des accès différents, comprenant les voies fémorale, carotidienne, sous-clavière, transapicale, transaortique. Les techniques d'implantation ont déjà été décrites précédemment (56).

Les deux valves les plus couramment utilisées dans cette étude sont les valves auto-expansibles Medtronic (Medtronic, Minneapolis, Minnesota)(14) et les valves ballon-expansibles Edward SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, Californie) (10). Les valves d'ancienne génération de ces séries sont la CoreValve de Medtronic et la Sapien XT de Edwards. Les nouvelles générations de ces séries sont les valves Edwards SAPIEN S3 (57) et Medtronic Evolut R0 (58). Dans cette étude certains patients ont également bénéficié de l'implantation de la valve PORTICO TAVI system (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), de la valve ACURATE neo (Boston Scientific, MA, USA) et de la valve LOTUS Edge (Boston Scientific, Natick, MA, USA).

Le choix des valves a été fait à la discrétion de l'opérateur en fonction des caractéristiques anatomiques de chaque patient.

Les patients sont ensuite transférés à l'unité de soins intensifs pendant 24 heures d'observation. La poursuite et le nombre des antiagrégants plaquettaires se fait à la discrétion de l'opérateur.

## **5- Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était la différence du taux de nouvelles lésions cérébrales hémorragiques (MCB) post TAVI entre les 2 cohortes (valves de première et de deuxième génération).

Le critère de jugement secondaire était la différence du taux d'AVC/AIT post TAVI entre les valves de première génération et de deuxième génération (29).

Les autres critères d'évaluation entre les 2 types de valves étaient les facteurs de risque de survenue de nouveaux microbleeds, dont ceux définis par les critères standardisés définis par le Consortium pour la recherche académique sur les Valves (VARC-2) (30). Cela comprenait la mortalité toutes causes, l'implantation d'un pacemaker, les saignements, l'insuffisance rénale aiguë, les complications des abords vasculaires, la survenue d'un sepsis, d'un nouvel épisode de FA ou l'évaluation échographique de la valve.

La réussite de la procédure a été définie comme une absence de mortalité au cours de la procédure, le positionnement correct d'une seule valve cardiaque prothétique dans une position anatomique correcte, et une performance satisfaisante de la valve (pas de mésappariement prothèse -patient, et un gradient aortique moyen de < 20 mmHg ou vitesse maximale < 3 m/s, et aucune insuffisance valvulaire modérée ou sévère).

## **6- Méthode statistique**

Les résultats pour les variables continues ont été exprimés en tant que moyenne avec des écarts types lorsque les données étaient réparties de manière symétrique ou, sinon, par des médianes avec les quartiles à 25% et 75%. La normalité de la distribution a été évaluée à l'aide du test de normalité de Shapiro-Wilk et diagramme de normalité. Les résultats pour les variables catégorielles ont été exprimés en fréquences et en pourcentages.

Des analyses comparatives ont été obtenues en utilisant le test du Chi - deux pour les données catégorielles ; lorsqu'il n'était pas applicable en raison de la taille de

## **VERDIER Basile**

l'échantillon, le test exact de Fisher a été utilisé. Pour comparer un paramètre quantitatif entre deux groupes, le test t de Student ou le test de Mann-Whitney a été réalisé.

Les paramètres avec un niveau inférieur à 0,20 en analyse bivariée et avec une significativité suffisante ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivariée avec sélection pas à pas.

Des valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille par Mme Ramdane.

## Résultats

### 1- Déroulement de l'étude

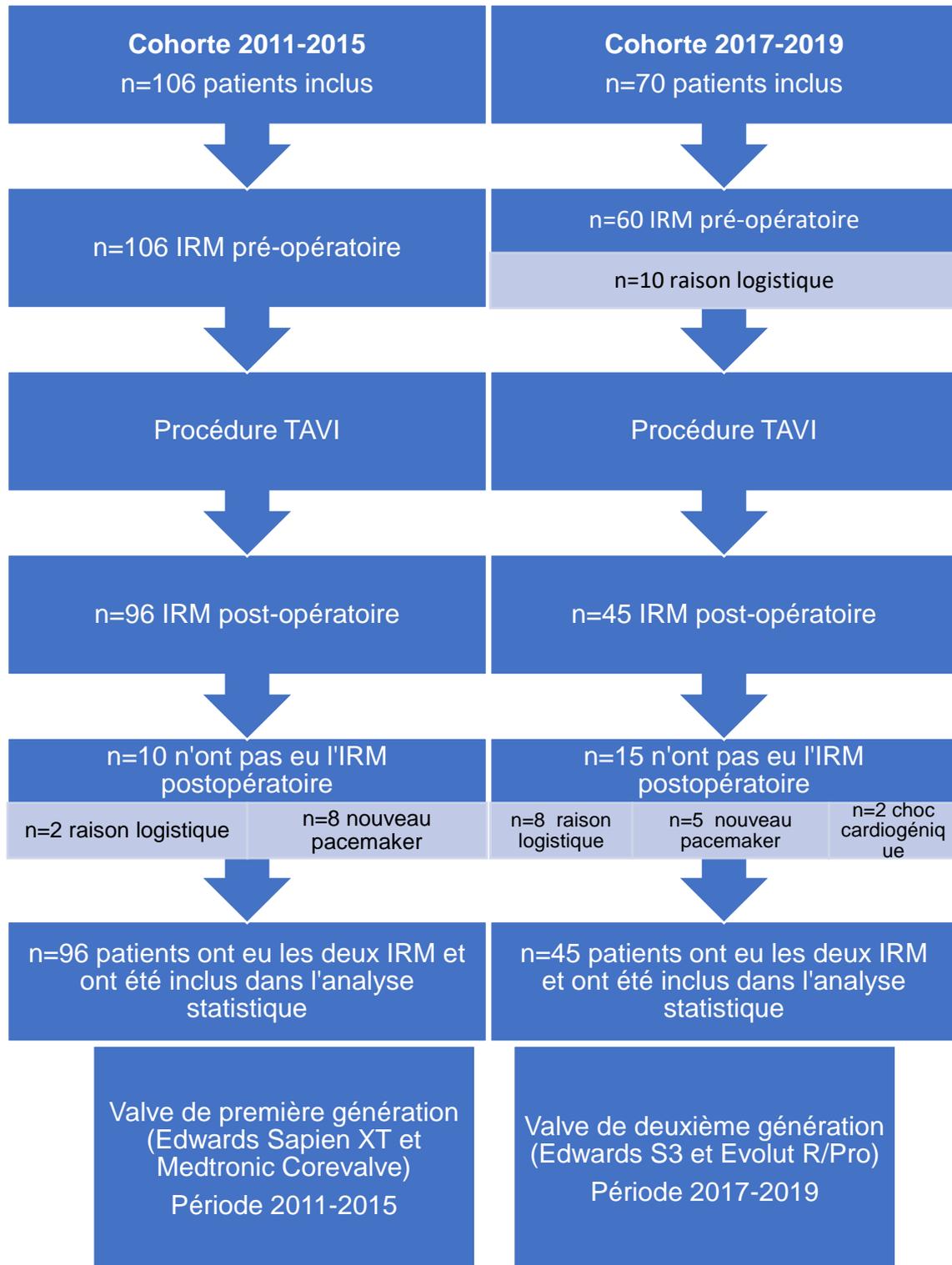


Figure 15 : Déroulement de l'étude

La première cohorte a inclus 96 patients qui ont tous pu bénéficier de l'IRM pré- et post-opératoire. Il s'agissait de patients ayant bénéficié de valves de première génération sur la période 2011-2015.

La deuxième cohorte comprenait initialement 70 patients. Soixante patients ont eu l'IRM pré-opératoire. Dix patients n'ont pas pu avoir leur IRM pré-opératoire pour des raisons logistiques. Quarante-cinq patients ont eu les deux IRM cérébrales et ont été inclus dans l'analyse. Les patients n'avaient pas pu avoir la deuxième IRM en raison de la nécessité de l'implantation d'un stimulateur cardiaque permanent (n = 5), une instabilité hémodynamique (n=2) ou pour des raisons logistiques (n=8).

## **2- Caractéristiques de base de la population**

Les données démographiques et échocardiographiques des 141 patients inclus dans l'analyse sont répertoriés dans le **Tableau 1**. Il s'agit d'une population âgée (81+/- 6 ans), avec 48.2% (n=68) d'hommes, à risque opératoire intermédiaire (Euroscore Logistic 11+/-7% ; STS PROM score 2018 4.1+/-0.9%). Dans notre population de patients 36.17% (n=51) présentent une FA, dont 19.86% (n=28) de la population globale présente une histoire de FA permanente, 43.17% (n=62) présentent une coronaropathie, et 18,59%(n=26) sont sous double antiagrégation plaquettaire.

Ils présentent tous un rétrécissement aortique serré (surface aortique 0.72+/- 0.15 cm<sup>2</sup>, Vmax =4.32 +/-0.6 m/s) et sont très symptomatiques avec une classe NYHA III ou IV présente chez 69.5% (n=98) d'entre eux ; 77.30% (n=109) des patients présentent une FEVG préservée.

Les deux cohortes sont comparables sur la majorité des caractéristiques de base : sur le sexe 48,96% vs. 46,67% (p=0,79), le risque opératoire avec un Euroscore Logistic de 12+/-8% vs. 10+/-7% (p=0.20), ainsi que sur le score STS 2018 pour la mortalité de 4+/-2% vs. 4 +/-3% (p=0.25). En revanche les patients traités par des valves de nouvelle génération sont plus âgés : 82.40 +/- 6.66 ans vs. 80.23 +/- 6.04 ans (p=0.02).

Les patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve de première génération présentent plus de comorbidités à type d'AOMI (29.17% vs 11.11% ; p=0.02). Le taux d'insuffisance rénale chronique sévère (DFG< 30ml/min) tend à être

## **VERDIER Basile**

plus important chez les patients bénéficiant d'une valve de deuxième génération (23.96% vs. 40.00% ;  $p=0.05$ ). Sur le plan neurologique il y avait plus d'antécédents d'AVC ou d'AIT dans le groupe ayant bénéficié d'une valve de première génération (19.79% vs. 6.67% ;  $p=0.05$ ).

Par ailleurs les groupes étaient comparables sur les caractéristiques échographiques préopératoires et sur les traitements antithrombotiques.

## VERDIER Basile

	Population Globale N=141	Valve première génération n=96 (2011-2015)	Valve deuxième génération n=45 (2017-2019)	p
<b><u>Données démographiques</u></b>	-	-	-	-
Age, ans moy ± ET	81.31 +/- 6.35	80.23 +/- 6.04	82.40 +/- 6.66	<b>0.02*</b>
Sexe masculin, n (%)	68 (48.23)	47 (48.96)	21 (46.67)	0.79
Indice de masse corporelle (IMC), kg/m <sup>2</sup> , moy ± ET	27.36 +/-4.67	27.87 +/-5.69	27.26 +/- 4.89	0.55
Euroscore Logistic %, moy ± ET	11.00 +/- 7.70	12.00 +/- 8.80	10.00 +/- 7.00	0.20
Score STS 2018 Mortalité %, moy ± ET	4.1 +/- 0.9	4.00 +/-2.00	4.00 +/- 3.00	0.25
Score STS 2018 risque d'AVC %, moy ± ET	2.7 +/- 1.2	3.00 +/- 1.00	3.0 +/- 1.4	0.86
Classe NYHA III ou IV, n (%)	98 (69.50)	71 (73.96)	27 (60)	0.09
<b><u>Comorbidités</u></b>	-	-	-	-
Hypertension, n (%)	107 (75.89)	70 (72.92)	37 (82.22)	0.23
Diabète, n (%)	47 (33.33)	33 (34.38)	14 (31.11)	0.70
Insuffisance rénale chronique sévère (DFG<30ml/min/m <sup>2</sup> ), n (%)	41 (29.08)	23 (23.96)	18 (40.00)	0.05
Artériopathie périphérique, n (%)	33 (23.40)	28 (29.17)	5 (11.11)	<b>0.02*</b>
Fibrillation atriale (FA), n (%)	51 (36.17)	33 (34.38)	18 (40.00)	0.52
FA permanente, n (%)	28 (19.86)	15 (15.63)	13 (28.89)	0.26
BPCO, n (%)	38 (26.95)	30 (31.25)	8 (17.78)	0.09
<b><u>Evaluation neurologique de base</u></b>	-	-	-	-
Trouble cognitif MMS<27/30, n (%)	21 (14.89)	13 (13.54)	8 (17.78)	0.51
Déficit neurologique focal, n (%)	11 (7.80)	9 (9.38)	2 (4.44)	0.50
Antécédent d'AVC ou d'AIT, n (%)	22 (15.60)	19 (19.79)	3 (6.67)	0.05
<b><u>Pathologie coronaire</u></b>	-	-	-	-
Coronaropathie, n (%)	62 (43.17)	44 (45.83)	18 (40.00)	0.51
Antécédent de chirurgie cardiaque, n (%)	27 (19.15)	19 (19.79)	8 (17.78)	0.78
<b><u>Echocardiographie transthoracique</u></b>	-	-	-	-
FEVG ≥55 (%), n (%)	109 (77.30)	74 (77.08)	35 (85.37)	0.93
FEVG moyenne +/- ET	56.91 +/-12.31	55.95 +/-11.20	57.87 +/-10.29	0.30
Gradient moyen transaortique (mmHg) moy ± ET	47.01 +/-12.51	47.36 +/-12.92	46.44 +/-11.86	0.63
Diamètre de l'anneau (mm) moy ± ET	23.4 +/-1.7	23 +/-1.80	22.99 +/-1.71	0.87
Surface aortique (cm <sup>2</sup> ) ± ET	0.72 +/-0.15	0.73 +/-0.20	0.71 +/-0.15	0.91
Vmax moyenne transaortique (m/s) ± ET	4.32 +/-0.60	4.33 +/-0.60	4.31 +/-0.63	1.00
Surface atriale gauche (cm <sup>2</sup> ) moy ± ET	27 +/-7.02	28.34 +/-7.22	22.67 +/-6.13	0.33
<b><u>Traitements avant TAVI</u></b>	-	-	-	-
Aspirine, n (%)	107 (76.43)	75 (78.13)	32 (72.73)	0.49
Clopidogrel, n (%)	35 (24.82)	29 (30.21)	6 (13.64)	0.36
Double anti agrégation, n (%)	26 (18.59)	21 (21.88)	5 (12.20)	0.41
Anticoagulant, n (%)	44 (31.43)	28 (29.17)	16 (36.36)	0.40

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude. BPCO bronchopathie chronique obstructive ; Insuf rénale chronique : insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min) ; moy : moyenne ; ET écart type ; ; AVC accident vasculaire cérébral ; AIT accident ischémique transitoire, FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche. \* p significatif si <0.05

### 3- Caractéristiques de la procédure

Les caractéristiques de la procédure TAVI réalisée dans les 2 cohortes sont détaillées dans le **Tableau 2**.

Les valves de première génération étaient en majorité des Edwards SAPIEN XT (87.50%, n=84), avec seulement 9.38% (n=9) de COREVALVE et 2.13% (n=3) de valve PORTICO (1<sup>ère</sup> génération). Les valves de deuxième génération (cohorte METHYSTROKE de 2017 à 2019) étaient réparties de manière plus équilibrée entre les COREVALVE EVOLUT R (44.44%, n=20) et les SAPIEN 3 (51.11%, n=23), avec une part beaucoup plus mineure de LOTUS Edge (1.04%, n=1) et ACURATE neo (2.22%, n=1).

La procédure TAVI a eu lieu majoritairement sous anesthésie locale pour l'implantation des valves de seconde génération en comparaison avec les valves de première génération (58.70% vs. 2.08% ;  $p < 0.001$ ).

Le taux de procédure « valve in valve » était plus important dans le groupe de deuxième génération (20.00% vs. 8.33% ;  $p = 0.05$ ), alors que le taux d'implantation de valves auto-expansibles était quant à lui beaucoup plus important chez les premières générations (87.50% vs. 51.11% ;  $p < 0.001$ ).

Au sujet des voies d'abord, il semble y avoir plus d'abord chirurgical dans le cadre de la deuxième génération, cependant cette différence n'est pas significative (22.22% vs. 10.42% ;  $p = 0.06$ ).

Au cours de la mise en place de la valve, le groupe de première génération bénéficiait d'une prédilatation dans une mesure significativement plus importante (64.58% vs. 11.36%,  $p < 0.001$ ), différence également retrouvée pour le nombre d'inflations (1.86 $\pm$ 0.72 vs. 1.39 $\pm$ 0.62 ;  $p < 0.001$ ). Le nombre de post-dilatation ne variait pas (25.00% vs. 27.27% ;  $p = 0.78$ ).

Il n'y avait pas de différence significative sur le diamètre moyen des bioprothèses implantées dans les deux groupes (25.58 $\pm$ 1.88mm vs. 25.58 $\pm$ 2.18mm ;  $p = 0.87$ ). Il n'y avait pas de différence pour les différents diamètres de valve.

Le temps de fluoroscopie était également significativement diminué pour les

## **VERDIER Basile**

secondes générations (936.5 sec (683 ;1448) vs. 1342 sec (1058 ;1752) ;  $p < 0.001$ ). Le volume de contraste utilisé était également significativement plus faible pour les valves de nouvelle génération (117+/-46ml vs. 159+/-58ml ;  $p < 0.001$ ).

Enfin il n'y avait pas de différence significative sur le succès de la procédure (93.75% vs. 95.56% ;  $p = 0.67$ ) qui était défini comme un critère composite d'une absence de mortalité au cours de la procédure, de positionnement correct d'une seule valve cardiaque prothétique dans une position anatomique correcte, et une performance satisfaisante de la valve (pas de mésappariement prothèse-patient, et un gradient aortique moyen de  $< 20$  mmHg ou vitesse maximale  $< 3$  m/s, et aucune insuffisance valvulaire modérée ou sévère).

## VERDIER Basile

	Population Globale N=141	Valve première génération n=96 (2011-2015)	Valve deuxième génération n=45 (2017-2019)	p
Succès de la procédure (%)	133 (94.33)	90 (93.75)	43 (95.56)	0.67
Valve in valve, n (%)	17 (12.6)	8 (8.33)	9 (20.00)	0.05
<b>Type de Valve</b>	-	-	-	-
SAPIEN XT, n (%)	84 (59.57)	84 (87.50)	0 (0.00)	<0.001*
COREVALVE, n (%)	9 (6.38)	9 (9.38)	0 (0.00)	<0.001*
SAPIEN 3, n (%)	23 (14.18)	0 (0.00)	23 (51.11)	<0.001*
EVOLUT R, n (%)	20 (14.18)	0 (0.00)	20 (44.44)	<0.001*
LOTUS EDGE, n (%)	1 (0.71)	0 (0.00)	1 (1.04)	Ns
PORTICO, n (%)	3 (2.13)	3 (3.13)	0 (0.00)	Ns
ACURATE neo, n (%)	1 (0.71)	0 (0)	1 (2.22)	Ns
Valve expansible au ballon, n (%)	107 (75.89)	84 (87.50)	23 (51.11)	<0.001*
<b>Diamètre prothétique (mm)</b>	-	-	-	-
Diamètre prothétique moyen (mm) moy+/-ET	26.00+/- 2.01	25.58 +/- 1.88	25.58 +/- 2.18	0.87
23, n (%)	41 (29.08)	26 (27.08)	15 (33.33)	0.45
26, n (%)	76 (53.90)	57 (59.38)	20 (44.44)	0.10
29, n (%)	22 (15.60)	13 (13.54)	9 (20.00)	0.33
<b>Voie d'abord</b>	-	-	-	-
Abord chirurgical, n (%)	20 (14.18)	10 (10.42)	10 (22.22)	0.06
Anesthésie locale, n (%)	29 (20.57)	2 (2.08)	27 (58.70)	<0.001*
Côté droit, n (%)	95 (68.35)	64 (67.37)	31 (70.45)	0.72
<b>Type de voie d'abord</b>	-	-	-	-
Transfémorale, n (%)	122 (86.52)	85 (88.54)	37 (82.22)	0.31
Carotidienne, n (%)	7 (4.96)	3 (3.13)	4 (8.89)	
Sous-clavière, n (%)	3 (2.13)	1 (1.04)	2 (4.44)	
Trans-aortique, n (%)	3 (2.13)	1 (1.04)	2 (4.44)	
Transapical, n (%)	6 (4.26)	6 (6.25)	0 (0)	
<b>Traitements per procéduraux</b>	-	-	-	-
Prédilatation, n (%)	67 (47.86)	62 (64.58)	5 (11.36)	<0.001*
Post-dilatation, n (%)	36 (25.71)	24 (25.00)	12 (27.27)	0.78
Nombre d'inflations moy± ET	1.63 +/-0.67	1.86 +/- 0.72	1.39 +/- 0.62	<0.001*
Nombre de Proglides moy± ET	3 +/-1	2.85 +/- 1.30	2.30 +/- 1.21	0.01*
Temps de fluoroscopie (secs), médiane (quartiles 25-75%)	1274 (990 ; 1622)	1342 (1058 ; 1752)	936.5 (683 ; 1448)	<0.001*

Tableau 2 : Caractéristiques de la procédure ; Moy moyenne ; ET écart type ; \* P significatif si  $p < 0.005$

#### **4- Résultats post-opératoires précoces**

##### **A. Résultats cliniques (Tableau 3)**

Les résultats post-opératoires précoces sont équivalents entre les deux cohortes avec des taux comparables d'infarctus du myocarde, de saignement majeur du taux insuffisance rénale aigue stade 2, et de complications de l'accès vasculaire.

Nous avons retrouvé une diminution significative du nombre de saignements mineurs (19.80% vs. 6.67% ;  $p=0.04$ ). Sur le plan rythmique nous avons observé une diminution de l'implantation du taux de pacemaker (6.25% vs. 2.22% ;  $p=0.03$ ), sans différence significative sur le taux d'apparition de BAV 1 (27.37% vs. 24.44% ;  $p=0.77$ ) ou de BBG (15.56% vs. 16.67% ;  $p=0.87$ ) bénins.

Nous n'avons pas observé de différence significative sur le taux de défaillance du taux de fermeture percutané ( $p=0.69$ ), de sepsis ( $p=0.40$ ) ou de nouvel épisode de FA postopératoire (14.79% vs. 6.82% ;  $p=0.14$ ). Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité à un mois (8.33% vs. 4.45% ;  $p=0.50$ ).

La durée d'hospitalisation était significativement plus courte pour les valves de nouvelle génération (7.3+/-4.3 jours vs. 9.8+/-4.3 jours,  $p=0.002$ ).

## VERDIER Basile

	Population Globale N=141	Valve première génération n=96 (2011-2015)	Valve deuxième génération n=45 (2017-2019)	p
<b><u>Critères VARC-2 postopératoire</u></b>	-	-	-	-
Infarctus du myocarde, n (%)	4 (2.84)	1 (0.71)	3 (2.13)	0.06
Saignement	-	-	-	-
• Saignement majeur, n (%)	6 (4.26)	4 (4.17)	2 (4.44)	0.93
• Saignement mineur, n (%)	22 (14.71)	19 (19.80)	3 (6.67)	<b>0.04*</b>
Insuffisance rénale aiguë post-procédure (AKI ≥2), n (%)	22 (15.60)	16 (16.66)	6 (14.63)	0.21
Complication accès vasculaire	-	-	-	-
• Complication majeure, n (%)	9 (6.38)	6 (6.25)	3 (6.67)	0.93
• Complication mineure, n (%)	13 (9.29)	10 (10.53)	3 (6.67)	0.55
Nouveau Pacemaker, n (%)	7 (4.96)	6 (6.25)	1 (2.22)	<b>0.03*</b>
Fuite valvulaire péri prothétique ≥ grade 2, n (%)	21 (14.89)	14 (14.59)	7 (15.56)	0.82
<b><u>Autres critères</u></b>	-	-	-	-
Défaillance du système de fermeture percutané, n (%)	5 (3.55)	3 (3.13)	2 (4.44)	0.69
Sepsis, n (%)	10 (7.09)	8 (8.33)	2 (4.44)	0.40
Nouvel épisode de FA, n (%)	18 (12.95)	15 (15.79)	3 (6.82)	0.14
Apparition d'un BAV 1, n (%)	37 (26.62)	26 (27.37)	11 (24.44)	0.77
Apparition d'un BBG, n (%)	23 (16.31)	7 (15.56)	16 (16.67)	0.87
<b><u>Mortalité à un mois, n (%)</u></b>	10 (7.09)	8 (8.33)	2 (4.44)	0.50

Tableau 3 : Résultats postopératoires précoces (VARC-2). AKI acute kidney injury, AVC accident vasculaire cérébral ; AIT accident ischémique transitoire ; BAV : bloc atrio-ventriculaire BBG : bloc de branche gauche FA fibrillation atriale ; Insuf rénale aiguë insuffisance rénale aiguë ; Moy moyenne ; ET écart type ; \* p significatif si p<0.05

**B. Résultats échocardiographiques**

Sur le plan échocardiographique on constate une nette amélioration hémodynamique en postopératoire avec une baisse significative du gradient moyen transaortique ( $p < 0.001$ ), de la surface aortique ( $p < 0.001$ ) et de la vitesse maximale ( $p < 0.001$ ) dans tous les groupes. En revanche il n’y avait pas de différence significative en post-opératoire entre les deux groupes. Ces résultats sont répertoriés dans le **Tableau 4** et mettent en évidence une diminution des gradients et vitesse trans valvulaires comparables ainsi qu’une surface valvulaire aortique comparable entre les deux groupes ( $1.79 \pm 0.56 \text{ cm}^2$  vs  $1.54 \pm 0.38 \text{ cm}^2$  ;  $p = 0.92$ ).

	Population Globale N=141	Valve première génération n=96 (2011-2015)	Valve deuxième génération n=45 (2017-2019)	p
<b>FEVG <math>\geq 55</math> (%), n (%)</b>	108 (76.7)	74 (77.08)	34 (77.78)	0.93
<b>FEVG moyenne moy <math>\pm</math> ET</b>	58.18 $\pm$ 10.53	55.95 $\pm$ 11.20	60.40 $\pm$ 9.87	0.29
<b>Gradient moyen transaortique (mmHg) moy <math>\pm</math> ET</b>	11 $\pm$ 6	10.30 $\pm$ 4.78	12.28 $\pm$ 7.59	0.64
<b>Surface aortique (cm<sup>2</sup>) moy <math>\pm</math> ET</b>	1.71 $\pm$ 0.51	1.79 $\pm$ 0.56	1.54 $\pm$ 0.38	0.92
<b>Vmax moyenne transaortique (m/s) moy <math>\pm</math> ET</b>	2.26 $\pm$ 0.88	2.14 $\pm$ 0.48	2.49 $\pm$ 1.38	1.00

Tableau 4 : Résultats postopératoires précoces échocardiographiques ; Moy moyenne ; ET écart type ; \* P significatif si  $p < 0.05$

## 5- Résultats neurologiques

### A. AVC/AIT

Sur le plan clinique il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes avec un taux d'AVC de 7,29% (n=7) en post-opératoire immédiat chez les patients ayant bénéficié d'une valve de première génération vs. 6.67% (n=3) pour les deuxièmes générations (p=0.89) (**Tableau 5**).

Le score NIHSS pour les 10 AVC est de 1 n=4 ; 2 n=3 ; 3 n=2 ; 5 n=1. Ces évènements sont principalement survenus dans les 24 premières heures post-procédure, sauf n=1 patient à J2, et n=2 patients à J4 postopératoire. Ils sont tous ischémiques avec une récupération *ad integrum* pour 60% (n=6) d'entre eux avant la sortie d'hospitalisation.

### B. Microbleeds cérébraux (MCB) préopératoires

Les IRM cérébrales pré-procédurales ont été réalisées la veille de la procédure TAVI. La présence d'une microlésion hémorragique était retrouvée chez 28.13% (n=27) des patients ayant été implantés d'une valve de première génération et chez 26.67% (n=12) des patients ayant été implantés d'une valve de deuxième génération sans différence significative (p= 0.87) (**Figure 16**).

Il y avait en moyenne 0.82+/-0.28 MCB par patient en préopératoire, 0.70 +/- 0.33 dans le groupe de patients ayant été implantés d'une valve de première génération, et 1.07+/-0.51 MCB par patient dans le groupe de patients ayant été implantés d'une valve de deuxième génération, sans différence significative entre les deux groupes (p=0.54). La localisation préférentielle était infra-tentorielle avec un MCB chez 27.08% et 28.89% (p=0.82) des patients.

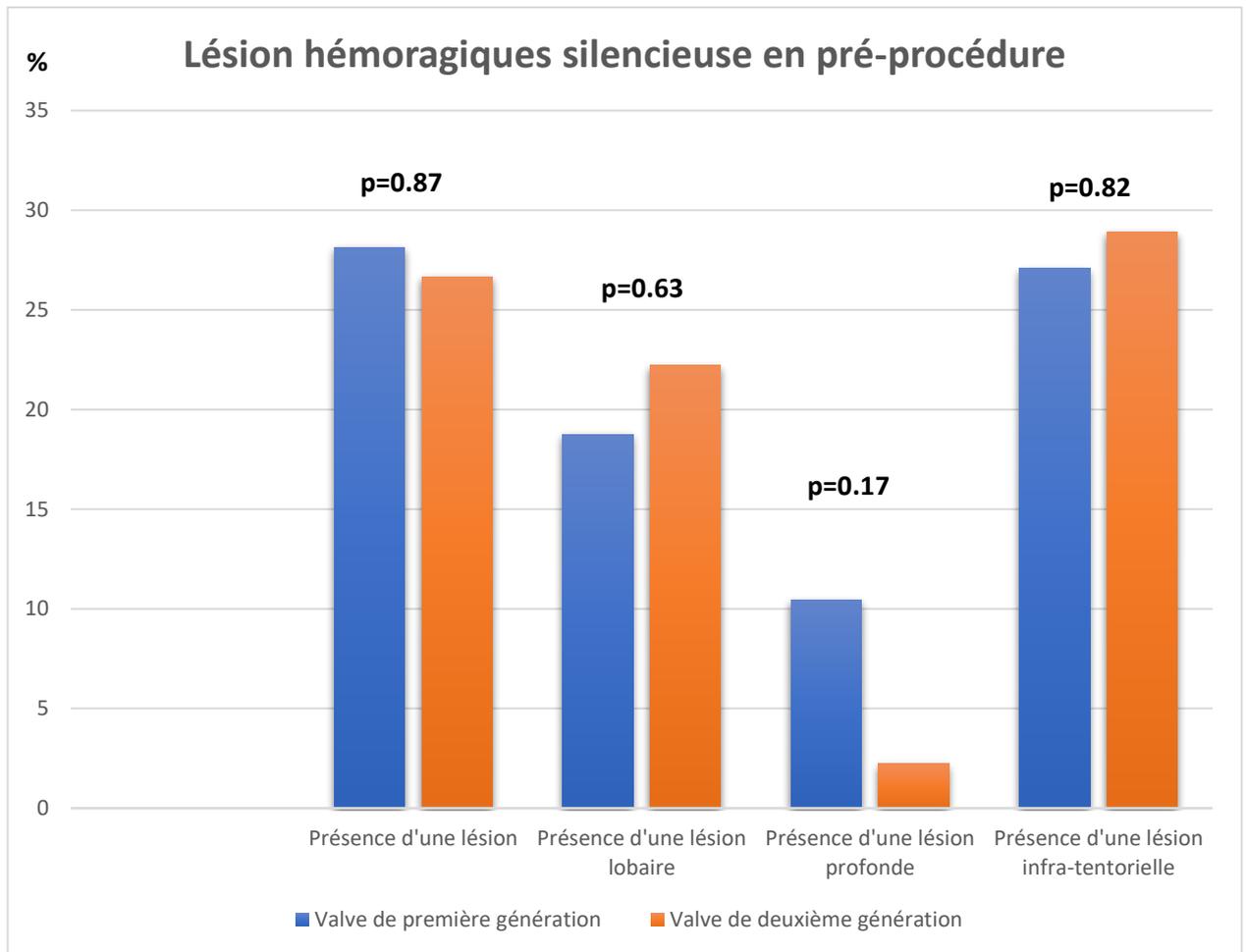


Figure 16 : Localisation des micro-lésions cérébrales hémorragiques en pré-procédure en fonction de la génération de valve.

### C. MCB postopératoires global

Les IRM cérébrales post-procédurales étaient réalisées en moyenne 3.85 +/- 1.71 jours après la procédure TAVI. Nous retrouvons une microlésion hémorragique (MCB) chez 40.63% (n=39) des patients ayant bénéficié d'une valve de première génération vs. 44.44% (n=20) dans le deuxième groupe sans différence significative (p=0.67). Les groupes étaient comparables également sur la localisation cérébrale des lésions post-procédurales avec 29.17% (n=28) et 37.78% (n=17) (p=0.31) des patients présentant une lésion lobaire, respectivement chez les patients ayant bénéficié d'une valve de première génération et ceux ayant bénéficié d'une valve de deuxième génération, 11.46% (n=11) vs. 11.11% (n=5) (p=0.95) respectivement présentant une lésion profonde et 10.42% (n=10) vs. 6.67% (n=3) (p=0.47) des patients ayant présentant une lésion infra-tentorielle (**Figure 17**).

Il y avait en moyenne 1.18+/-0.32 MCB en post-opératoire, 0.96+/-0.33 MCB par patient dans le groupe de patients ayant été implantés d'une valve de première génération et 1.64+/-0.68 MCB par patient dans le groupe de patients ayant été implantés d'une valve de deuxième génération, sans différence significative ( $p=0.31$ ).

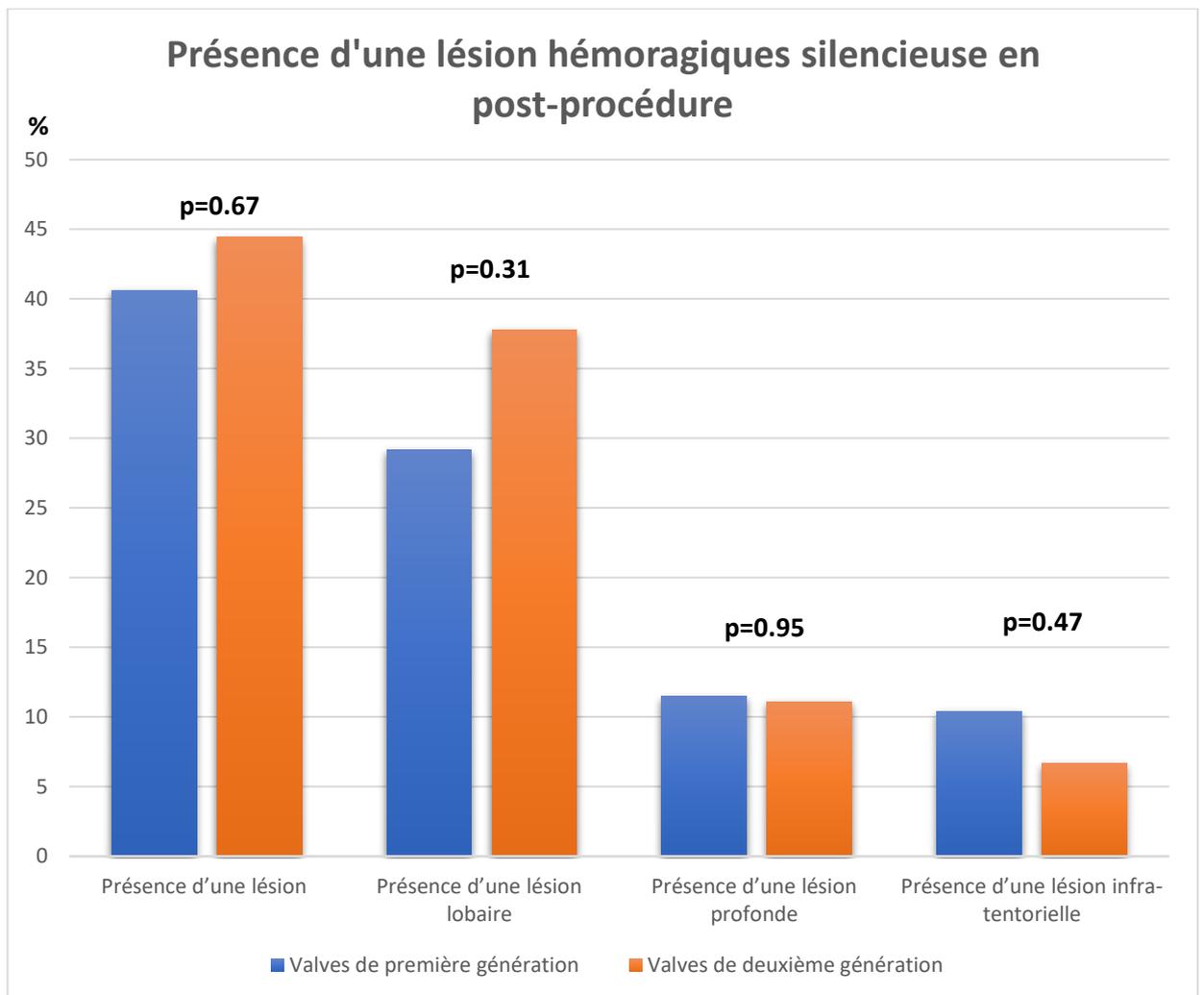
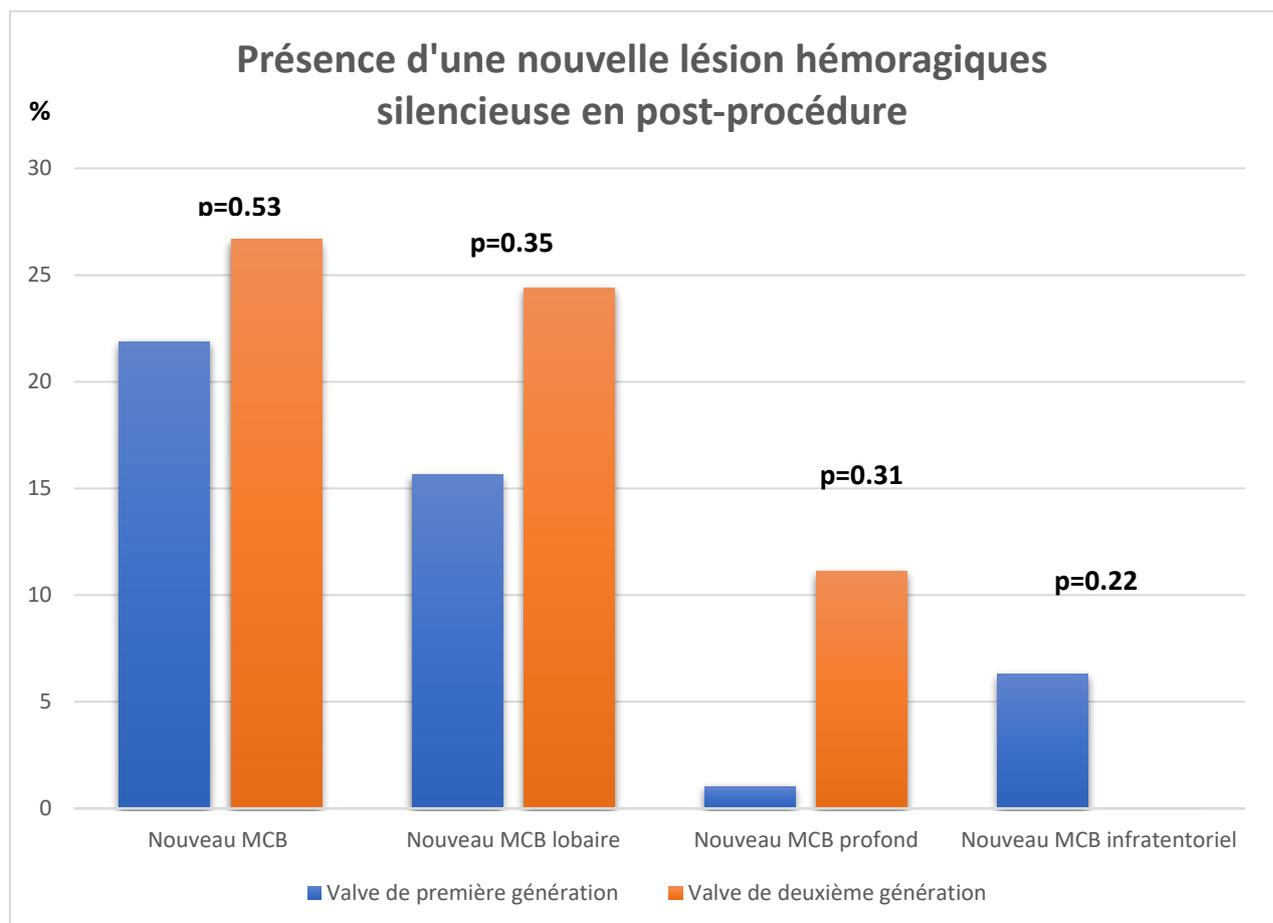


Figure 17 : Localisation des micro-lésions cérébrales hémorragiques en post-procédure en fonction de la génération de valve.

### D. Nouveaux MCB postopératoires

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur la survenue d'une nouvelle lésion hémorragique (21.88% vs 26.67% ;  $p=0.53$ ).

Nous retrouvons un nouveau MCB de localisation lobaire pour 15.63% ( $n=15$ ) des patients ayant bénéficié d'une valve de première génération et 24.4% ( $n=10$ ) des patients ayant bénéficié d'une valve de deuxième génération, sans différence significative ( $p=0.34$ ). Nous ne retrouvons pas de différence sur les lésions infratentorielles (0% vs. 6.30%( $n=6$ ) ;  $p=0.22$ ), cependant il existe une différence significative sur le taux de survenue d'un nouveau MCB de localisation profonde avec 11.1%( $n=5$ ) dans le groupe ayant bénéficié d'une valve de nouvelle génération et 1.04%( $n=1$ ) pour les patients ayant bénéficié d'une valve de deuxième génération ( $p=0.01$ ) (**Figure 18**).



**Figure 18 : Survenue de nouvelles micro-lésions cérébrales hémorragiques en post-procédure en fonction de la génération de valve.**

Il y avait en moyenne  $0.37 \pm 0.11$  nouveau MCB en post-opératoire :  $0.27 \pm 0.07$  nouveau MCB par patient dans le groupe de patients ayant été implantés d'une valve de première génération vs.  $0.56 \pm 0.21$  nouveau MCB par patient dans le groupe de patients ayant été implantés d'une valve de deuxième génération, sans différence significative ( $p=0.09$ ) (**Tableau 5**).

### **E. Lésions silencieuses ischémiques (emboli)**

Le taux de lésions ischémiques préopératoires était de 7.10% ( $n=10$ ) sans différence significative entre les 2 groupes (2<sup>e</sup> génération 8.90% vs. 1<sup>ère</sup> génération 6.30% ;  $p=0.58$ ).

Le taux de nouvelles lésions ischémiques postopératoires était de 67.40% ( $n=95$ ) sans différence significative entre les 2 groupes (2<sup>e</sup> génération 71.10% vs. 1<sup>ère</sup> génération 65.60% ;  $p=0.52$ )

Le nombre moyen par patient de nouvelles lésions ischémiques était de  $4.0 \pm 5.2$  sans différence entre les 2 groupes ( $p=0.32$ ). Elle se situaient principalement à l'étage supratentorial :  $3.1 \pm 4.2$  (sans différence entre les 2 groupes,  $p=0.19$ ), dont  $1.7 \pm 2.9$  hémisphérique droite et  $1.9 \pm 3.1$  hémisphérique gauche.

Le nombre moyen par patient de nouvelles lésions ischémiques cérébelleuses postopératoires étaient de  $1.9 \pm 1.9$  (sans différence entre les 2 groupes,  $p=0.54$ ).

Il n'y avait pas de lien entre les lésions ischémiques préopératoire et les nouveaux MCB postopératoire nouveaux ( $p=0.22$ ) et total ( $p=0.34$ ). Il n'y avait pas de relation entre les nouvelles lésions ischémiques et les nouveaux MCB ( $p=0.14$ ).

	Population Globale N=141	Valve première génération n=96 (2011-2015)	Valve deuxième génération n=45 (2017-2019)	p
<b><u>AVC clinique n (%)</u></b>	10 (7.09)	7 (7.29)	3 (6.67)	0.89
<b><u>1) MCB pré-procédure</u></b>	-	-	-	-
Nombre moyen de lésion en pré-procédure +/-ET	0.82+/-0.28	0.70+/-0.33	1.07+/-0.51	0.54
Présence d'une lésion en pré-procédure, n (%)	39 (27.66)	27 (28.13)	12 (26.67)	0.87
Présence d'une lésion lobaire en pré-procédure, n (%)	28 (19.86)	18 (18.75)	10 (22.22)	0.63
Présence d'une lésion profonde en pré-procédure, n (%)	11 (7.80)	10 (10.42)	1 (2.22)	0.17
Présence d'une lésion infratentorielle en pré-procédure, n (%)	39 (27.66)	26 (27.08)	13 (28.89)	0.82
<b><u>2) Nouveau MCB post-procédure</u></b>	-	-	-	-
Nombre moyen de nouveau MCB en post-procédure, +/- ET	0.37+/-0.11	0.27+/-0.07	0.56+/-0.21	0.09
Nouveau MCB post-procédure, n (%)	33 (23.40)	21 (21.88)	12 (26.67)	0.53
Nouveau MCB lobaire post-procédure, n (%)	25 (17.73)	15 (15.63)	10 (24.4)	0.34
Nouveau MCB profonde post-procédure, n (%)	6 (4.26)	1 (1.04)	5 (11.1)	<b>0.01*</b>
Nouveau MCB infratentorielle post-procédure, n (%)	6 (4.26)	6 (6.30)	0 (0.00)	0.18
<b><u>3) MCB post-procédure global</u></b>	-	-	-	-
Nombre moyen de lésion en post-procédure +/- ET	1.18+/-0.32	0.96+/-0.33	1.64+/-0.68	0.31
Présence d'une lésion en post-procédure (total), n (%)	59 (41.84)	39 (40.63)	20 (44.44)	0.67
Présence d'une lésion lobaire en post-procédure (total), n (%)	45 (31.91)	28 (29.17)	17 (37.78)	0.31
Présence d'une lésion profonde en post-procédure (total), n (%)	16 (11.35)	11 (11.46)	5 (11.11)	0.95
Présence d'une lésion infratentorielle en post-procédure (total),n(%)	13 (9.22)	10 (10.42)	3 (6.67)	0.47

Tableau 5 : Résultats neurologiques cliniques et en IRM ; MCB microbleed cérébral ; Moy moyenne ; ET écart type ; \* P significatif si p<0.05

**E. Facteurs de risques de nouveaux MCB**

En analyse univariée, le seul facteur de risque identifié de nouveau MCB était la post-dilatation au ballon ( $p=0.014$ ).

Sur l'analyse multivariée il n'y avait pas de facteurs prédictifs de survenue de microbleeds : génération de valve (OR 1.77 95%CI 0.71-4.39 ;  $p=0.22$ ), temps de scopie (OR 1.00 95%CI 1.00-1.00 ;  $p=0.12$ ) ; postdilatation (OR 2.10 95%CI 0.84-5.25 ;  $p=0.11$ ).

## Discussion

Il s'agit de la première étude prospective s'intéressant à l'impact du type de valve implantée lors la procédure TAVI sur la survenue de MCB.

Sur les 176 patients inclus initialement dans les 2 cohortes, 141 (80.1%) ont eu les deux IRM et ont été analysés. L'absence d'IRM post-procédure se justifie par des raisons logistiques (n=10, 5.7%), l'implantation d'un pacemaker post-procédure (n=13, 7.3%) et la survenue d'une instabilité hémodynamique (n=2, 1.1%).

Les deux cohortes correspondent à des populations âgées, avec des scores de risques péri-opératoires intermédiaires liés à des comorbidités importantes. Ces deux cohortes sont globalement comparables sur les caractéristiques de bases.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- (i) le taux de nouvelles lésions cérébrales hémorragiques silencieuses est élevé et similaire entre les 2 groupes avec un taux d'environ 22-26% en post TAVI ;
- (ii) les MCB préopératoires sont de localisation plutôt cérébelleuse et les MCB postopératoires sont de localisation plutôt lobaires,
- (iii) le taux d'AVC/AIT intra hospitalier ischémique reste relativement élevé, d'environ 6.5%, et ceci malgré :
  - a. un raffinement de la procédure avec plus d'anesthésie locale,
  - b. moins de pré-dilatation, d'inflations totales, d'utilisation de Perclose ProGlide® (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA),
  - c. un temps de scopie plus court,
  - d. moins de contraste injecté,
- (iv) Une amélioration nette sur de nombreux autres paramètres postopératoires avec les valves de nouvelles générations (saignement mineur, taux de pace maker, durée d'hospitalisation).

Cette étude permet également de compléter les connaissances actuelles sur la différence entre les générations de valves, puisque finalement peu d'essais se sont attachés à comparer les résultats des valves de nouvelles générations par rapport aux anciennes (**Tableau 6**).

## **1- Synthèse des résultats**

### **A. Impact de la génération de valve sur la procédure TAVI**

Dans cette étude nous constatons une évolution des caractéristiques de la procédure TAVI. Tout d'abord nous observons une diminution de l'utilisation des valves expansibles au ballon, avec une équilibration entre les deux types de valves au cours de l'utilisation des valves de nouvelle génération

Nous observons également l'avènement de l'anesthésie locale avec 60.00% des patients pour les valves de nouvelle génération, ce qui est concordant avec PARTNER 3 (15) qui décrit 66.7% d'anesthésie locale . La voie transfémorale reste la voie d'abord privilégiée avec 82.22% dans le groupe de nouvelle génération, avec un taux toutefois plus bas que ce qui est retrouvé dans la littérature dans les groupes à risque intermédiaire (94% (59)), mais notre centre a une grande expertise dans les abords chirurgicaux alternes.

Dans cette étude nous observons entre les deux générations lors des procédures une diminution significative de la prédilatation au ballon (64,58% vs 11.36% ;  $p < 0.001$ ) avec un taux inférieur aux 44.5% décrit par *Noble et al.*(60) pour la CoreValve Evolut R et aux 57.8% décrit dans PARTNER 3 pour la valve SAPIEN 3. Nous ne relevons pas de différence entre les deux générations sur le taux de post-dilatation dans notre étude (25% et 27% respectivement ;  $p = 0.78$ ), alors que Finkelstein et al. (59) retrouvaient une augmentation significative entre les deux groupes (12 et 27% respectivement ;  $p < 0.001$ ). Ce taux était similaire au notre dans PARTNER 3 (20.9%). Enfin nous retrouvions une diminution du nombre d'inflation moyenne entre les valves de première génération et les valves de deuxième génération (1.86 et 1.39 respectivement ;  $p < 0.001$ ) et une diminution du nombre de Perclose ProGlide® (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) utilisés, ce qui n'était pas encore décrit dans la littérature.

Avec l'expérience et le raffinement des techniques, nous retrouvons une augmentation du taux d'anesthésie locale, une diminution du temps de fluoroscopie et de la quantité de contraste injecté pour les patients traités avec les valves de nouvelles générations. Ces résultats sont concordants avec ceux de *Noble et al.*(60) pour le contraste (152.40 vs 208.10 ml ;  $p < 0.001$ ) et le taux d'anesthésie locale (73.20% vs 59.9% ;  $p < 0.001$ ), alors que *Gomes et al.* (61) ne retrouvent pas de différence sur la

quantité de contraste injectée (94 ml vs 86 ml ;  $p=0.10$ ).

Notre temps de fluoroscopie pour les valves de nouvelle génération est comparable avec celui décrit dans les populations à bas risques PARTNER 3 (15) (15,6 min et 13,9 min respectivement).

Enfin les études actuelles comparant les deux générations de valves ne décrivent pas l'environnement pharmacologiques per-procédural, mais nous avons mis en évidence une élévation significative du taux de protamine, qui passe de 59,38% à 100% ( $p<0.001$ ).

### **B. Impact de la génération de valve sur la survenue d'évènements cliniques post-opératoires précoces**

Cette amélioration de la technique du TAVI s'accompagne également d'une diminution des complications postopératoires, avec moins de saignements mineurs, du taux d'implantation de pacemaker et une durée d'hospitalisation plus courte. Ceci a déjà été retrouvé dans plusieurs travaux rétrospectifs décrits dans le **Tableau 6** (61–63).

Nous n'avons pas de diminution de la mortalité à 1 mois entre les deux groupes au contraire des travaux de *Finkelstein et al.* (59) et de *Arai et al.*(63). Ceci peut s'expliquer par l'absence de différence significative sur le STS score et l'Euroscore Logistic des deux populations. En outre les taux de mortalité sont comparables aux résultats sur 30 jours de la prothèse Edwards SAPIEN 3 expansible au ballon (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, Californie, États-Unis) (mortalité toutes causes confondues de 3,3%) (62).

Nos résultats cliniques précoces dans le groupe de deuxième génération sont comparables avec ceux de la littérature (59–61,63,64). Nous retrouvons cependant un taux d'insuffisance rénale aigue post-procédure AKI  $\geq 2$  de 14,6 % dans le groupe ayant bénéficié d'une valve de nouvelle génération supérieur à ce qui est décrit dans la littérature qui peut s'expliquer par un taux de patients présentant une insuffisance rénale chronique en base de 40% dans ce groupe.

Nous ne retrouvons pas de différence significative sur le taux de fuite postopératoire, mais les autres études rapportant une différence signalent un taux

## **VERDIER Basile**

extrêmement faible de fuite  $\geq 2$  postopératoires (59,61).

Un travail rétrospectif avait comparé les valves d'anciennes et de nouvelle génération en regroupant les différents industriels (59) et retrouvait des résultats en faveur des nouvelles générations sur tous les critères VARC-2, hormis les AVC cliniques.

Etude	Finkelstein et al. (59)	Noble et al. (60)	Arai et al. (63)	Gomes et al. (61)	Binder et al.(64)	Notre étude
Date de publication	2018	2017	2017	2017	2015	2019
Valves comparées	-Edwards Sapien XT -Edwards Sapien S3 -Medtronic CoreValve -Medtronic Evolut R	-Medtronic CoreValve -Medtronic Evolut R	-Edwards Sapien XT -Edwards Sapien S3	-Medtronic CoreValve -Medtronic Evolut R	-Edwards Sapien XT -Edwards Sapien S3	-Edwards Sapien XT -Edwards Sapien S3 -Medtronic CoreValve -Medtronic Evolut R
Nombre patients valve nouvelle génération (et ancienne)	737 (1869)	317 (678)	111 (89)	100 (100)	153 (443)	45 (96)
Infarctus du myocarde (%)	0.4(p=0.11)	0 (p=0.56)	Nd	0 (p=0.5)	1.3(p=0.13)	2,1 (p=0.06)
Saignement majeur (%)	1.8	12,7 (p=0.43)	Nd	1 (p=0.4)	3.9(p=0.11)	4,4 (p=0.93)
Insuffisance rénale aiguë post-procédure (%) AKI ≥2	12(p=0.18)	5.7 (0.64)	2 (p=0.95)	6 (p=0.5)	4.6(p=0.89)	14,6 (p=0.21)
Complication majeure d'accès vasculaire (%)	3,8 (p=0.03*)	9,8 (p=0.79)	3 (p=0.01*)	1 (p=0.07)	3.3 (p=0.03*)	6,7 (p=0.93)
Pacemaker (%)	16,6 (p=0.22)	22,1(p=0.72)	7 (0.34)	23,3 (p=0.94)	17(p=0.06)	2,2 (p=0.03*)
Fuite valvulaire péri prothétique ≥ grade 2 n (%)	3 (p=0.01*)	8,5 (p=0.7)	5 (p=0.3)	6 (p=0.03*)	1.3(p=0.02*)	15,6 (p=0.82)
Décès à 1 mois (%)	1,6 (p=0.02*)	3,2 (p=0.86)	0 (p=0.04*)	1 (p=0.07)	3,3 (p=0.56)	14,4 (p=0.5)
AVC/AIT (%)	2,6 (p=0.83)	4,8 (0.44)	0 (nd)	2 (p=0.68)	1.3 (p=0.12)	6,7 (p=0.89)
Succès de la procédure (%)	97,5 (p=0.02*)	nd	99 (p=0.08)	98 (p=0.5)	nd	95,6 (0.67)

Tableau 6 : Résultats des études sur les résultats cliniques précoces post TAVI chez les patients bénéficiant de valve de deuxième génération et évolution en comparaison aux valves de première génération. nd= non défini \* p<0.05

### **C. Impact de la génération de valves sur la survenue d'évènements neurologiques**

Notre étude est la première, à notre connaissance, qui explore la relation entre la génération de valve implantée par TAVI et l'apparition de nouvelles lésions cérébrales hémorragiques. En préopératoires il n'existait pas de différence entre nos deux groupes, avec la présence d'un MCB pour 28,13% et 26,67% de nos patients, ce qui est compatible avec l'étude scanographique de Rotterdam (51) qui décrit l'augmentation de la prévalence des MCB avec l'âge dans la population générale. En effet les MCB seraient retrouvées chez 18% des patients âgés de 60 à 69 ans, et chez 39% des patients de plus de 80 ans. Les chiffres de *Poels et al.* (65) sont comparables avec notre population de base.

Notre taux de survenue de nouveaux MCB après TAVI est élevé (23.40%) et plus important que ce qui est décrit au cours d'un suivi d'une année dans une population générale par *O'Donnell et al.*(65), justifiant le lien entre cette procédure TAVI et les nouveaux MCB. Ce taux est cependant inférieur à ce qui est décrit dans une étude récente (66) : *Patel et al.* décrivent la survenue de nouveaux MCB chez 76% des patients d'une cohorte de 75 patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, avec cependant un lien significatif avec la durée de CEC qui nous empêche d'être comparatif avec notre population. Surtout le délai de réalisation de la 2<sup>e</sup> IRM dans cette étude était éloigné de la chirurgie cardiaque (7 semaines) et les patients prenaient un traitement anticoagulant en postopératoire, ce qui peut fausser l'interprétation des résultats. Par ailleurs ces patients avaient bénéficié de la réalisation d'une IRM 3 Tesla avec utilisation de séquence SWI (susceptibility weighted imaging). Ces séquences pondérées en fonction de la sensibilité sont les plus sensibles pour détecter les MCB du fait de la sensibilité à la présence d'hémosidérine, complexe de stockage du fer qui se dépose en quantité après une hémorragie(67–69). Les séquences SWI sont décrites comme 6 fois plus sensibles aux hémorragies qu'une séquence écho de gradient pondérée en T2 classique(70). Cette augmentation de sensibilité, associée au caractère traumatique du système de CEC, pourrait expliquer nos variations sur ce critère.

La localisation anatomique des nouveaux MCB décrits dans le travail de *Platel et al.* était similaire à nos résultats, avec une prédominance lobaire pour 46% des

nouvelles lésions.

Sur le plan clinique, le risque d'AVC semble stable dans le temps et ce malgré l'évolution de la procédure TAVI. Dans un travail rassemblant des données provenant de diverses études publiées entre 2004 et 2011, l'incidence d'accident vasculaire cérébral était de  $3,3 \pm 1,8\%$  à 30 jours(21).

Il apparaît évident cependant que ce travail manque de puissance, par les faibles effectifs des deux cohortes, pour être en mesure de conclure à une absence d'amélioration du taux d'AVC post-TAVI.

## **2- Physiopathologie et impact des MCB**

Sur le plan physiopathologique , les MCB sont une conséquence bien connue de l'hypertension chronique, de l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) et des lésions axonales diffuses, entre autres causes (71). Dans chacune de ces pathologies, les MCB touchent des régions anatomiques spécifiques ; par exemple, les ganglions de la base et les micro-globules thalamiques dans les régions profondes sont préférentiellement atteints dans l'hypertension (72), alors que les micro-globules corticaux pariéto-occipitaux le sont dans l'angiopathie amyloïde cérébrale (73).

La physiopathologie des MCB n'a pas été totalement élucidée ; cependant une microangiopathie hypertensive et une AAC pourraient endommager la barrière hémato-encéphalique, ce qui pourrait entraîner la formation de MCB par fuite sanguine et dépôts d'hémosidérine dans le parenchyme cérébral. L'HTA provoque une lipohyalinose et une fibrohyalinose qui affectent les artérioles pénétrantes profondes et l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes dans les artères corticales, entraînant une inflammation, un stress oxydatif et l'apoptose. Par ailleurs les maladies amyloïdes cérébrales, les maladies rénales chroniques, les cardiopathies détruisent progressivement les cellules musculaires lisses artériolaires et les capillaires qui constituent la barrière hémato-encéphalique (74).

Dans la maladie d'Alzheimer, les MCB surviennent principalement à la frontière cortico-sous-corticale et sont causées par l'AAC associée à la maladie d'Alzheimer. Ils s'accompagnent d'un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique ainsi que d'un dépôt de peptide bêta-amyloïde dans les vaisseaux sanguins (75). Près de 87% des MCB situés dans les régions lobaires sont causés par l'AAC (76). Les MCB hypertensifs se produisent principalement dans les régions profondes ou

infratentorielles (75).

Ces pathologies prédisposantes correspondent bien au profil âgé et polyopathologique de notre population d'étude.

Une deuxième hypothèse à la survenue de ces MCB est l'hypoxie cérébrale. En effet une atteinte prédominante des corps calleux (lésion profonde) a été décrite chez les patients exposés à une haute altitude (77,78), et *Fanou et al.*(71) ont également décrit l'apparition de MCB profonds (corps calleux) dans une petite série de 12 patients hospitalisés en réanimation pour une hypoxie sévère avec détresse respiratoire aiguë. La localisation anatomique et l'âge des patients ne permet pas d'incriminer dans ces cas l'angiopathie amyloïde cérébrale, et suppose le rôle clef de l'hypoxie cérébrale. Au cours de la procédure TAVI, l'hypoperfusion cérébrale provoquée par la stimulation ventriculaire rapide entraîne une hypoxie temporaire qui pourrait expliquer l'apparition des MCB.

La troisième hypothèse est celle de l'apparition d'un déficit acquis en multimères de haut poids moléculaire (MHPM) du VWF. Cette anomalie existe chez les patients porteurs d'une sténose aortique, et peut être corrigée par le remplacement valvulaire (79).

En effet *Patel et al.* (66) décrivent la survenue de nouveaux MCB chez 76% des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC, avec un lien direct entre le risque de MCB et le temps de CEC. *Le Guennec et al.* (80) ont quant à eux mis en évidence la survenue de MCB de topographie profonde et lobaire chez des patients ayant bénéficié d'un support par ECMO. Comme notre équipe (*Vincent et al.* (81) ) l'a décrit dans un travail récent, les patients bénéficiant d'un support circulatoire mécanique présentent une dégradation protéolytique du VWF secondaire aux forces de cisaillement (shear stress), entraînant une augmentation des hémorragies. Ce modèle pourrait être reproduit au cours de la procédure TAVI, avec une augmentation des forces de cisaillement au cours du déploiement de la valve ou de la post dilatation qui pourrait entraîner la formation de MCB.

Enfin la survenue de MCB a été décrite dans des études d'imagerie réalisées chez des patients présentant une endocardite infectieuse qui correspond à un bon modèle de dysfonction valvulaire aigue (82). Les MCB sont fréquemment observés

souvent multiples et localisés préférentiellement dans les régions lobaires, et moins fréquemment dans les régions profondes et infratentorielles (82). Les hypothèses émises pour expliquer ces MCB sont la survenue d'une vascularite pyogène ou un processus microvasculaire inflammatoire subaigu (76), cependant cette association souligne surtout le rôle direct d'une anomalie valvulaire sur la survenue de MCB que nous retrouvons dans notre travail.

L'impact des MCB à moyen et long terme est multiple.

La première conséquence est hémorragique. L'étude CROMIS-2 récemment publié a mis en évidence que la présence de MCB était indépendamment associée à une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale symptomatique (OR=3,67) chez des patients ayant présenté un AVC/AIT ischémique et traité par AOD ou Warfarine (84). Ces données sont confirmées par un travail chinois prospectif qui retrouve cette même association chez les patients anticoagulés par warfarine pour de la FA(85). Enfin une étude espagnole retrouve une augmentation du risque d'hémorragie intracérébrale chez des patients ayant présenté un AVC ischémique et traité par la suite par AOD(86).

La seconde conséquence est neurocognitive. Les MCB ont récemment été associés avec une augmentation du risque de déclin cognitif, de démence (87), une réduction de la vitesse d'exécution motrice, du traitement de l'information(88) ainsi qu'une attention réduite avec une diminution du MMS (89,90).

Enfin le risque de mortalité augmente avec le nombre de MCB, notamment en cas de localisation dans les régions profondes et infratentorielles (91).

Dans ce contexte, des travaux analysant la relation entre les MCB et l'évolution de la fonction cognitive au cours de la procédure TAVI seraient très intéressants en prévision de l'extension du TAVI aux patients plus jeunes, à plus bas risque opératoire.

### **3- Méthodes de prévention des complications neurologiques péri-procédurales**

Comme nous l'avons montré dans notre cohorte, l'embolisation cérébrale liée à la procédure TAVI est très fréquente. Différents moyens pharmacologiques et dispositifs implantables sont en cours de développement pour prévenir la survenue de ces complications ischémiques ; en revanche aucune étude ne s'est intéressée à la prévention de la survenue de MCB.

#### **A. Dispositifs de protection mécanique**

Différents dispositifs de protection embolique cérébrale sont disponibles dans le commerce différant par le mode de positionnement, la zone de couverture, la taille de l'introducteur et la taille des pores en  $\mu\text{m}$ .

La méta-analyse de *Testa et al.*(92) a étudié l'efficacité des principaux dispositifs sur différents critères de jugements, y compris les scores aux tests cognitifs post-procéduraux (échelle des AVC du National Institutes of Health [NIHSS]) et évaluation cognitive de Montréal (MoCA), le volume total des lésions ischémiques (en  $\text{mm}^3$ ), le nombre de nouvelles zones ischémiques et de patients présentant de nouvelles lésions. L'utilisation de dispositifs de protection a été associée à une réduction du volume des zones ischémiques Ce travail a également mis en évidence une tendance non significative à la réduction de la détérioration du score NIHSS et à l'obtention de meilleurs scores MoCA à la sortie.

*Seeger et al.*(93) ont décrit dans un registre que l'utilisation du dispositif Sentinel (Claret Medical, Santa Rosa, Californie, États-Unis) était associée à une diminution du taux d'AVC/AIT au cours des procédures où il avait été utilisé (1,4 vs 4,6%; OR=0,29,  $p = 0,03$ ) (**Figure 20**).

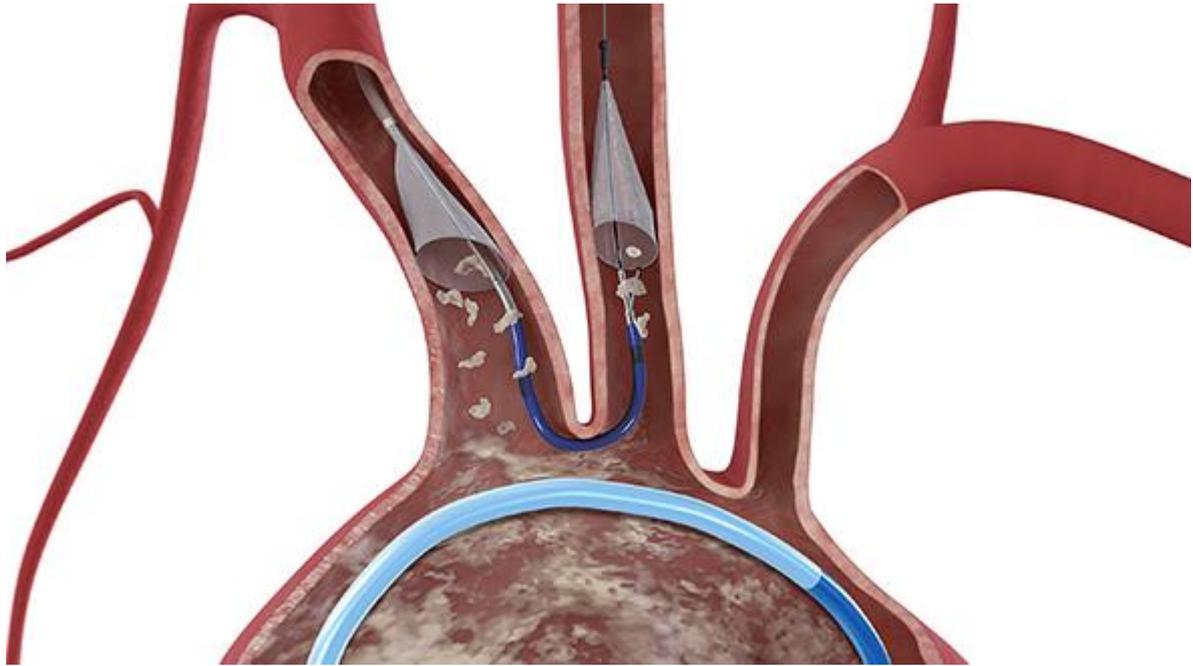


Figure 20 : Dispositif de protection cérébral Sentinel (Claret Medical, Santa Rosa, Californie, États-Unis)

Ces données prometteuses ont été confirmées en 2018 par une étude comparative prospective de Seeger et al. sur 984 patients, qui a retrouvé une diminution des complications cérébrales emboliques de 65% (1,88 vs. 5,44% ; OR 0,35,  $p = 0,0028$ ).

Ces résultats, bien qu'issus d'essais non randomisés et sur un nombre assez faible de patients, suggèrent le bénéfice clinique de l'utilisation de dispositifs de protection cérébrale chez les patients bénéficiant d'un TAVI. De nouvelles données, plus robustes sur le plan méthodologique, sont nécessaires avant de pouvoir étendre l'utilisation de ces dispositifs à la pratique quotidienne.

### **B. Gestion du traitement anti-thrombotique en post-procédure**

La gestion du traitement antithrombotique après un TAVI reste un sujet controversé à ce jour, tant en ce qui concerne les classes de médicaments à utiliser que sur la durée du traitement lui-même (94). Néanmoins, les dernières directives de la Société européenne de cardiologie (ESC) recommandent un traitement empirique par l'aspirine et par clopidogrel dans les 3 à 6 mois suivant la procédure (classe IIa, niveau de preuve C), sauf indication contraire de l'anticoagulant (4).

Dans une méta-analyse d'études comparant la bithérapie antiplaquettaire à l'anti-agrégation simple, les auteurs ont démontré l'absence de différences significatives dans certains essais randomisés en termes d'AVC à 30 jours. On peut en déduire que, malgré les recommandations actuelles, il n'existe dans la littérature aucune preuve solide en faveur de l'utilisation de la bithérapie antiplaquettaire chez les patients ayant un TAVI pour réduire l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, alors qu'un risque accru de saignement est certain et inévitable (95,96).

Les données des études CoreValve ont mis en évidence que 8,9% des AVC post-TAVI étaient hémorragiques et que ces complications neurologiques ne se sont produites que chez des patients sous bithérapie antiplaquettaire (aspirine et clopidogrel), aspirine et anticoagulant, ou sous trithérapie antithrombotique, cette dernière étant responsable de plus de 50% de ces hémorragies (97).

À ces stratégies s'ajouteront à l'avenir les résultats de plusieurs études en cours, telles que :

- POPULAR-TAVI (NCT02247128), qui inclura environ 1000 patients, avec et sans indication d'anticoagulant, avec pour objectif de comparer le traitement par simple et double anti-agrégant plaquettaire ;
- ENVISAGE-TAVI AF (NCT02943785), qui randomisera 1400 patients présentant une indication d'anticoagulation entre l'Edoxaban et les AVK ;
- ATLANTIS (NCT02664649), qui randomisera environ 1500 patients avec et sans indication d'anticoagulation entre l'Apixaban les antiagrégants plaquettaires (simple ou double) et les AVK.

L'étude GALILEO (NCT02556203) a récemment été interrompue en raison d'un excès d'événements hémorragiques dans le bras randomisé Rivaroxaban vs. Anti-agrégation.

Parallèlement à ces travaux en cours visant à étudier l'utilisation des AOD en post TAVI, une étude britannique récente a mis en évidence que chez les patients présentant une FA anticoagulée par AVK ou AOD après AVC/AIT, la présence de MCB est associée de manière indépendante au risque d'hémorragie intracrânienne symptomatique (84). Ces données, associées à nos résultats qui mettent en évidence

un lien entre les MCB et la procédure TAVI, devront entrer dans la réflexion de la Heart Team, même si les essais en cours sur le AOD revenaient positifs.

Ces travaux n'ont pas prévu la réalisation systématique en pré et post procédural afin d'évaluer la survenue de lésions cérébrales silencieuses et notamment hémorragiques et leur potentiel lien avec les stratégies antithrombotiques à moyen et long terme. Des travaux devront être menés dans ce but si les indications devaient s'élargir.

#### **4- Limites**

Tout d'abord notre travail reflète l'expérience d'un seul centre, réalisée sur une population sélectionnée pouvant bénéficier de deux IRM cérébrales, ce qui peut entraîner un biais dans la représentativité de nos résultats et ce malgré son caractère prospectif.

Certains patients ont été exclus de l'analyse parce qu'ils avaient besoin d'un stimulateur cardiaque après la procédure TAVI et ne pouvaient bénéficier de la 2e IRM cérébrale.

Il s'agit d'une étude observationnelle avec les biais inhérents à ce type d'étude, sans comité d'adjudication indépendant pour les événements cliniques.

Les IRM cérébrales ont été réalisées à 2 périodes différentes avec des modalités d'acquisition et une sensibilité qui peuvent être légèrement différentes pour l'analyse des lésions ischémiques. Il sera probablement intéressant d'analyser les lésions ischémiques postopératoires en volume plutôt qu'en quantité pour les études ultérieures. L'analyse des MCB sur les IRM cérébrales a été effectuée en aveugle l'une de l'autre, sans connaître l'état clinique du patient.

Cette étude ne s'est pas attachée à rapporter une évaluation neurologique complète, comprenant les scores NIHSS, MMSE ou de Rankin avant ou après procédure TAVI. Cependant d'autres études en cours menées par notre équipe doivent faire la lumière sur ces points.

De plus, compte tenu de la taille limitée de notre cohorte, nos analyses peuvent manquer de puissance. Le nombre faible de patients s'explique principalement par la

difficulté de mise en place de ce protocole, avec la réalisation de deux IRM cérébrales chez une population fragile en péri-procédural.

Actuellement en cours dans notre centre, l'étude METHYSTROKE a pour but d'identifier entre autres des marqueurs de risques biologiques des complications ischémiques de la personne âgée au cours de la procédure TAVI. Cette étude de plus grande envergure (PHRC) permettra d'approfondir nos connaissances sur les complications neurologiques silencieuses post-TAVI.

## **5- Conclusion**

Les valves de nouvelle génération s'accompagnent d'un raffinement procédural avec plus d'anesthésie locale, moins de pré-dilatation, d'inflations totales, d'utilisation de système de fermeture percutanée (Perclose ProGlide®), un temps de scopie plus court, moins de contraste injecté, ainsi qu'une amélioration sur certains paramètres post-opératoires (saignement mineur, taux de pace maker, durée d'hospitalisation).

Malgré ces nets progrès, les nouvelles générations de valves sont toujours accompagnées d'un taux important d'évènements neurologiques cliniques et infracliniques. L'apparition de lésions cérébrales hémorragiques (MCB) en particulier en région lobaire est élevée après la procédure TAVI. Une meilleure connaissance de leur physiopathologie au cours du TAVI, ainsi que leurs possibles conséquences sur l'évolution neurocognitive à moyen et long terme, est indispensable en vue d'élargir les indications du TAVI à des patients plus jeunes, à plus bas risques, et de proposer des options médicamenteuses et invasives afin de les prévenir.

## **Bibliographie**

1. 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.* juill 2003;24(13):1231-43.
2. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer.* 03 2016;2:16007.
3. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 15 juill 1999;341(3):142-7.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* févr 2018;71(2):110.
5. 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.
6. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* juill 1968;38(1 Suppl):61-7.
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.* avr 2014;11(4):218-31.
9. 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) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-96.
10. 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.* 28 2016;374(17):1609-20.
11. 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.
12. 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.
13. 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. *Lancet Lond Engl.* 20 juin 2015;385(9986):2477-84.
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.* 06 2017;376(14):1321-31.
  15. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 02 2019;380(18):1695-705.
  16. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 17 mars 2019;
  17. Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, Tchetché D, Dumonteil N, Latib A, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving system devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC Plus Initiative (Pooled-RotterdAm-Milano-Toulouse In Collaboration). *J Am Coll Cardiol.* 26 févr 2013;61(8):830-6.
  18. Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, Abdul-Jawad Altisent O, Campelo-Parada F, Chiche O, et al. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 16 2016;68(7):673-84.
  19. Vlastra W, Chandrasekhar J, Muñoz-Garcia AJ, Tchétché D, de Brito FS, Barbanti M, et al. Comparison of balloon-expandable vs. self-expandable valves in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation: from the CENTER-collaboration. *Eur Heart J.* 1 févr 2019;40(5):456-65.
  20. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 2012;143(4):832-843.e13.
  21. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 15 mai 2012;8(1):129-38.
  22. Van Mieghem NM, Schipper MEI, Ladich E, Faqiri E, van der Boon R, Randjari A, et al. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 4 juin 2013;127(22):2194-201.
  23. Rodés-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, Mehran R, Small EM, Smyth SS, et al. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol.* 24 déc 2013;62(25):2349-59.
  24. Robert R, Porot G, Vernay C, Buffet P, Fichot M, Guenancia C, et al.

- Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Impact of Silent Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 1 août 2018;122(3):446-54.
25. Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis R-J, Dager AE, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation.* 18 déc 2012;126(25):3041-53.
  26. Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U, Wenaweser P, Brecker S, Tamburino C, et al. The Incidence and Predictors of Early- and Mid-Term Clinically Relevant Neurological Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Real-World Patients. *J Am Coll Cardiol.* 21 juill 2015;66(3):209-17.
  27. Athappan G, Gajulapalli RD, Tuzcu ME, Svensson LG, Kapadia SR. A systematic review on the safety of second-generation transcatheter aortic valves. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 22 janv 2016;11(9):1034-43.
  28. Khatri PJ, Webb JG, Rodés-Cabau J, Fremes SE, Ruel M, Lau K, et al. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med.* 1 janv 2013;158(1):35-46.
  29. Lansky AJ, Messé SR, Brickman AM, Dwyer M, van der Worp HB, Lazar RM, et al. Proposed Standardized Neurological Endpoints for Cardiovascular Clinical Trials: An Academic Research Consortium Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 14 févr 2017;69(6):679-91.
  30. 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. *J Am Coll Cardiol.* 9 oct 2012;60(15):1438-54.
  31. Spaziano M, Francese DP, Leon MB, Généreux P. Imaging and functional testing to assess clinical and subclinical neurological events after transcatheter or surgical aortic valve replacement: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol.* 4 nov 2014;64(18):1950-63.
  32. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* juill 2013;44(7):2064-89.
  33. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke.* janv 2002;33(1):21-5.
  34. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, et al. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke.* juill 1989;20(7):850-2.

35. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*. nov 2008;39(11):2929-35.
36. Hassell MEC, Nijveldt R, Roos YBW, Majoie CBL, Hamon M, Piek JJ, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat Rev Cardiol*. déc 2013;10(12):696-706.
37. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology*. 9 oct 2001;57(7):1222-9.
38. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. mai 2003;34(5):1126-9.
39. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 27 mars 2003;348(13):1215-22.
40. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. nov 2005;4(11):752-9.
41. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 23 févr 2010;121(7):870-8.
42. Ghanem A, Müller A, Nähle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 6 avr 2010;55(14):1427-32.
43. Ghanem A, Müller A, Sinning J-M, Kocurek J, Becker BV, Vogel M, et al. Prognostic value of cerebral injury following transfemoral aortic valve implantation. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. mars 2013;8(11):1296-306.
44. Ghanem A, Kocurek J, Sinning J-M, Wagner M, Becker BV, Vogel M, et al. Cognitive trajectory after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. déc 2013;6(6):615-24.
45. Van Belle E, Hengstenberg C, Lefevre T, Kupatt C, Debry N, Husser O, et al. Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement: The BRAVO-3 MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 09 2016;68(6):589-99.
46. Kahlert P, Al-Rashid F, Döttger P, Mori K, Plicht B, Wendt D, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study. *Circulation*. 4 sept 2012;126(10):1245-55.
47. Musa TA, Uddin A, Loveday C, Dobson LE, Igra M, Richards F, et al. Silent

cerebral infarction and cognitive function following TAVI: an observational two-centre UK comparison of the first-generation CoreValve and second-generation Lotus valve. *BMJ Open*. 21 janv 2019;9(1):e022329.

48. Hamon M, Lipiecki J, Carrié D, Burzotta F, Durel N, Coutance G, et al. Silent cerebral infarcts after cardiac catheterization: a randomized comparison of radial and femoral approaches. *Am Heart J*. oct 2012;164(4):449-454.e1.
49. Soo YOY, Siu DYW, Abrigo J, Yu S, Ng N, Ahuja AT, et al. Risk of intracerebral hemorrhage in patients with cerebral microbleeds undergoing endovascular intervention. *Stroke*. juin 2012;43(6):1532-6.
50. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. juin 2004;35(6):1415-20.
51. Akoudad S, Portegies MLP, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 11 août 2015;132(6):509-16.
52. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, Gregoire S, Rayson P, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 4 oct 2016;87(14):1501-10.
53. Haller S, Vernooij MW, Kuijter JPA, Larsson E-M, Jäger HR, Barkhof F. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology*. avr 2018;287(1):11-28.
54. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, 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) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol* 2006. mars 2013;14(3):167-214.
55. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. févr 2009;8(2):165-74.
56. 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.
57. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larochellière R, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv*. mars 2013;6(3):293-300.
58. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, Blackman DJ, Rashid S, Davies S, et al. Initial Experience of a Second-Generation Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: The UK & Ireland Evolut R Implanters' Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 13

2017;10(3):276-82.

59. Finkelstein A, Rozenbaum Z, Zhitomirsky S, Halkin A, Banai S, Bazan S, et al. Safety outcomes of new versus old generation transcatheter aortic valves. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 13 déc 2018;
60. Noble S, Stortecky S, Heg D, Tueller D, Jeger R, Toggweiler S, et al. Comparison of procedural and clinical outcomes with Evolut R versus Medtronic CoreValve: a Swiss TAVI registry analysis. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 7 avr 2017;12(18):e2170-6.
61. Gomes B, Geis NA, Chorianopoulos E, Meder B, Leuschner F, Katus HA, et al. Improvements of Procedural Results With a New-Generation Self-Expanding Transfemoral Aortic Valve Prosthesis in Comparison to the Old-Generation Device. *J Intervent Cardiol.* févr 2017;30(1):72-8.
62. Landes U, Bental T, Barsheshet A, Assali A, Vaknin Assa H, Levi A, et al. Comparative Matched Outcome of Evolut-R vs CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Invasive Cardiol.* févr 2017;29(2):69-74.
63. Arai T, Lefèvre T, Hovasse T, Morice M-C, Garot P, Benamer H, et al. Comparison of Edwards SAPIEN 3 versus SAPIEN XT in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Difference of valve selection in the real world. *J Cardiol.* 2017;69(3):565-9.
64. Binder RK, Stortecky S, Heg D, Tueller D, Jeger R, Toggweiler S, et al. Procedural Results and Clinical Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Switzerland: An Observational Cohort Study of Sapien 3 Versus Sapien XT Transcatheter Heart Valves. *Circ Cardiovasc Interv.* oct 2015;8(10).
65. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, Diener H-C, Hart RG, Smith EE, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *Am Heart J.* août 2016;178:145-50.
66. Patel N, Banahan C, Janus J, Horsfield MA, Cox A, Li X, et al. Perioperative Cerebral Microbleeds After Adult Cardiac Surgery. *Stroke.* févr 2019;50(2):336-43.
67. Haacke EM, Xu Y, Cheng Y-CN, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med.* sept 2004;52(3):612-8.
68. Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH, Dadashev A, Dimopoulos K, Engel R, et al. Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart Br Card Soc.* août 2010;96(15):1223-6.
69. Sehgal V, Delproposto Z, Haacke EM, Tong KA, Wycliffe N, Kido DK, et al. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging JMRI.* oct 2005;22(4):439-50.
70. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2\*-weighted gradient-echo MRI. *Brain J Neurol.* oct 2004;127(Pt 10):2265-75.

71. Fanou EM, Coutinho JM, Shannon P, Kiehl T-R, Levi MM, Wilcox ME, et al. Critical Illness-Associated Cerebral Microbleeds. *Stroke*. 2017;48(4):1085-7.
72. Lee S-H, Park J-M, Kwon S-J, Kim H, Kim Y-H, Roh J-K, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients. *Neurology*. 13 juill 2004;63(1):16-21.
73. Ni J, Auriel E, Martinez-Ramirez S, Keil B, Reed AK, Fotiadis P, et al. Cortical localization of microbleeds in cerebral amyloid angiopathy: an ultra high-field 7T MRI study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;43(4):1325-30.
74. Wang Z, Soo YOY, Mok VCT. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke*. sept 2014;45(9):2811-7.
75. Lee J, Sohn EH, Oh E, Lee AY. Characteristics of Cerebral Microbleeds. *Dement Neurocognitive Disord*. sept 2018;17(3):73-82.
76. Renard D. Cerebral microbleeds: a magnetic resonance imaging review of common and less common causes. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):441-50.
77. Kallenberg K, Dehnert C, Dörfler A, Schellinger PD, Bailey DM, Knauth M, et al. Microhemorrhages in nonfatal high-altitude cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. sept 2008;28(9):1635-42.
78. Schommer K, Kallenberg K, Lutz K, Bärtsch P, Knauth M. Hemosiderin deposition in the brain as footprint of high-altitude cerebral edema. *Neurology*. 12 nov 2013;81(20):1776-9.
79. 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*. 24 juill 2003;349(4):343-9.
80. Le Guennec L, Bertrand A, Laurent C, Roze H, Chastre J, Combes A, et al. Diffuse cerebral microbleeds after extracorporeal membrane oxygenation support. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2015;191(5):594-6.
81. Vincent F, Rauch A, Loobuyck V, Robin E, Nix C, Vincentelli A, et al. Arterial Pulsatility and Circulating von Willebrand Factor in Patients on Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*. 15 mai 2018;71(19):2106-18.
82. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2013;35(4):327-36.
83. Lung B, Tubiana S, Klein I, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Lepage L, et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke*. nov 2013;44(11):3056-62.
84. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or

- transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):539-47.
85. Soo Y, Abrigo JM, Leung KT, Tsang SF, Ip HL, Ma SH, et al. Risk of intracerebral haemorrhage in Chinese patients with atrial fibrillation on warfarin with cerebral microbleeds: the IPAAC-Warfarin study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2019;90(4):428-35.
  86. Martí-Fàbregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, Prats-Sánchez L, Marín R, Delgado-Mederos R, et al. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive long-term oral anticoagulation. *Neurology.* 19 avr 2019;
  87. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol.* 01 2016;73(8):934-43.
  88. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Jonsson PV, Jonsdottir MK, Sveinbjrnsdottir S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology.* 14 déc 2010;75(24):2221-8.
  89. Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, Hirotsu T, Uchino A, Nakajima J, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke.* déc 2008;39(12):3323-8.
  90. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 31 janv 2012;78(5):326-33.
  91. Akoudad S, Ikram MA, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Vernooij MW. Cerebral microbleeds and the risk of mortality in the general population. *Eur J Epidemiol.* oct 2013;28(10):815-21.
  92. Testa L, Latib A, Casenghi M, Gorla R, Colombo A, Bedogni F. Cerebral Protection During Transcatheter Aortic Valve Implantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 4 mai 2018;7(10).
  93. Seeger J, Gonska B, Otto M, Rottbauer W, Wöhrle J. Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement Significantly Reduces Death and Stroke Compared With Unprotected Procedures. *JACC Cardiovasc Interv.* 27 2017;10(22):2297-303.
  94. Gargiulo G, Collet J-P, Valgimigli M. Antithrombotic therapy in TAVI patients: changing concepts. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* sept 2015;11 Suppl W:W92-95.
  95. 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.
  96. Vavuranakis M, Siasos G, Zografos T, Oikonomou E, Vrachatis D, Kalogeris K, et al. Dual or Single Antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve

Implantation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des.* 2016;22(29):4596-603.

97. Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, Conte J, Katz S, Rajagopal V, et al. Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report From the CoreValve Trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(9).

## Annexes

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 1 : Niveaux de preuve permettant établir le grade de recommandation selon la Société européenne de cardiologie.

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 : Classes de recommandations selon la Société européenne de cardiologie

**Annexe 3 : Définition des complications hémorragiques selon le BARC**

**Type 0** : pas de saignement mis en évidence

**Type 1** : saignement qui n'est pas lié à la procédure selon les études, qui n'amène pas le patient à une hospitalisation ou à un traitement par un professionnel de santé. Voici une liste d'exemple non exhaustive : ecchymoses, hématomes, épistaxis, rectorragies sur hémorroïdes pour lesquels le patient ne cherche pas d'attention médicale. Les saignements de type 1 peuvent inclure des épisodes qui entraînent l'interruption d'un médicament mais sans nécessiter de visite chez un professionnel de santé.

**Type 2** : tout signe clinique d'hémorragie (incluant plus de saignement que prévu par la circonstance clinique, y compris les saignements trouvés par l'imagerie seule) qui est dû à la procédure mais ne remplit pas les critères de type 3, ou type 4 ou type 5 de cette classification.

Le saignement doit remplir les critères diagnostiques connus des études, doit avoir nécessité une hospitalisation ou un contact avec un professionnel de santé. En particulier, le saignement doit remplir au moins un des critères suivants :

- Premièrement : il nécessite une intervention, définie par un traitement médical prescrit par un professionnel de santé ou une intervention percutanée pour stopper ou traiter le saignement, incluant l'arrêt temporaire ou permanent d'un médicament ou drogue.
- Deuxièmement : le saignement conduit à une hospitalisation ou à une augmentation du niveau de soins nécessaire c'est à dire mener à une hospitalisation, prolonger l'hospitalisation ou transférer dans une unité d'hospitalisation réalisant un niveau de soins plus intenses.
- Troisièmement : une évaluation précoce du saignement lors d'une visite imprévue chez un professionnel de santé ayant conduit à la réalisation de tests diagnostiques (biologie ou imagerie).

Le type 2 nécessite que la visite ou l'appel d'un professionnel de santé ait conduit à des actes de biologie ou d'imagerie ou à une modification des traitements.

**Type 3** : mise en évidence clinique ou biologique ou par imagerie d'un saignement

## VERDIER Basile

avec des réponses spécifiques données par les professionnels de santé :

- Type 3a :
  - Transfusion avec un saignement manifeste
  - Saignement manifeste avec chute de l'hémoglobine  $\geq 3$  et  $<5$  g/dl.
- Type 3b :
  - Saignement manifeste avec chute de l'hémoglobine  $\geq 5$ g/dl.
  - Tamponnade
  - Saignement nécessitant une intervention chirurgicale pour le contrôler (sauf gingivorragies, épistaxis, saignement cutané, hémorroïdes)
  - Saignement nécessitant la mise en place de drogues vasopressives IV.
- Type 3c :
  - Hémorragie intracrânienne (sauf les micro-saignements ou les transformations hémorragiques de lésions ischémiques) et intra-spinale ; ce saignement peut être confirmé par l'autopsie, l'imagerie ou la ponction lombaire.
  - Saignement intraoculaire compromettant la vision.

**Type 4** : saignement lié à un pontage coronarien

- Saignement péri-opératoire intracrânien dans les 48 heures.
- Ré-intervention après fermeture de la sternotomie dans le but de contrôler le saignement.
- Transfusion  $\geq 5$  culots
- Perte intra-thoracique  $\geq 2$ litres dans les 24h

Il faut que le saignement soit au moins de la gravité égale ou supérieure au type 3 pour être classé dans cette catégorie.

**Type 5** : Saignement fatal : saignement ayant directement entraîné la mort sans autre cause explicable.

- Type 5a : saignement fatal probable : suspicion clinique mais pas d'autopsie et pas d'imagerie.
- Type 5b : saignement fatal confirmé par l'imagerie ou l'autopsie
- Le site est : intracranien, gastro-intestinal, rétropéritonéal, pulmonaire, péricardique, génito-urinaire ou autre.

- La mort doit être directement liée au saignement mais il n'y a pas de critère temporel pour sa survenue.

**Annexe 4 : Définition des complications hémorragiques et vasculaires selon le VARC-2**

- Complications hémorragiques :
  - Saignement engageant le pronostic vital ou saignement menant à un handicap :
    - Saignement fatal
    - Saignement dans un organe critique comme intracrânien, intraspinal, intra oculaire, ou péricardique nécessitant une péricardocentèse ou intra musculaire avec un syndrome du compartiment
    - Saignement entraînant un choc hypovolémique ou une hypotension sévère nécessitant des vasopresseurs ou la chirurgie
    - Source évidente de saignement avec chute de l'hémoglobine  $\geq 5\text{g/dl}$  ou sang total ou transfusion  $\geq 4$  culots.
  - Saignement majeur :
    - Saignement manifeste qui associe soit une chute de l'hémoglobine de plus de  $3\text{g/dl}$  ou qui nécessite la transfusion de 2 ou 3 culots.
    - ET en l'absence de critères de saignement vital ou handicapant.
  - Saignement mineur
    - Tout saignement (par exemple hématome du point de ponction) ne remplissant pas les critères ci-dessus.
- Complications vasculaires :
  - Complications vasculaires majeures :

- Dissection aortique thoracique
  - Lésion vasculaire liée au site ou à l'accès (dissection, sténose, perforation, rupture, fistule artério-veineuse, pseudo-anévrisme, hématome, lésion nerveuse irréversible, syndrome du compartiment) menant au décès ou à une transfusion significative  $\geq 4$  culots , ou nécessitant une intervention percutanée ou chirurgicale non planifiée, ou causant un dommage irréversible dans un organe (par exemple une occlusion de l'artère hypogastrique entraînant une ischémie viscérale ou une occlusion de l'artère spinale entraînant un handicap neurologique).
  - Embolisation distale (non cérébrale) d'une source vasculaire nécessitant une chirurgie ou entraînant une amputation ou une atteinte irréversible d'organe.
- Complications vasculaires mineures
- Lésion vasculaire liée au site ou à l'accès (dissection, sténose, perforation, rupture, fistule artério-veineuse, pseudo-anévrisme nécessitant une compression ou une injection de thrombine, hématome nécessitant la transfusion de 2 ou 3 culots) ne menant pas à une intervention percutanée ou chirurgicale non planifiée ou n'entraînant pas de dommage irréversible des organes.
  - Embolisation distale traitée par embolectomie et/ou thrombectomie et n'entraînant pas une amputation ou une atteinte irréversible d'organe.
  - Échec du dispositif de fermeture percutanée : défaillance d'un dispositif de fermeture pour réaliser l'hémostase au niveau du site de l'artériotomie nécessitant un traitement alternatif (stent couvert ou chirurgie) mais n'entraînant pas la mort, ne nécessitant pas de transfusion  $\geq 4$  culots, et ne causant pas de dommage irréversible d'organe.

**VERDIER**

**Basile**

**Date de Soutenance : 20 juin 2019**

**Titre de la Thèse :** Microbleeds et bioprothèses aortiques de première et de deuxième génération implantées lors de la procédure TAVI.

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement :** *Cardiologie*

**DES + spécialité :** *Cardiologie et maladie vasculaire*

**Mots-clés :** **sténose aortique, TAVI, IRM, microbleeds, AVC**

**Introduction :** Une nouvelle génération de valve est utilisée dans le cadre du remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI-transcatheter aortic valve implantation). L'objectif de cette étude était de comparer l'impact de la génération de valve sur l'incidence des complications cérébrales hémorragiques ou microbleeds (MCB) dans deux cohortes de patients traités par TAVI, à deux périodes distinctes.

**Méthodes :** L'analyse concerne 141 patients traités par TAVI au CHRU de Lille et qui ont bénéficié de 2 IRM pré et post-procédurales. Nous avons comparé 96 patients ayant bénéficié d'une valve d'ancienne génération (SAPIEN XT et COREVALVE) entre 2011 et 2015 à 45 patients ayant bénéficié d'une valve de deuxième génération (SAPIEN 3, EVOLUT R) entre 2017 et 2019 sur la survenue d'évènements procéduraux précoces et de lésions cérébrales décelées sur les IRM.

**Résultats :** Les valves de nouvelles générations étaient accompagnées d'amélioration de paramètres procéduraux comme l'utilisation de l'anesthésie locale (60% vs. 2.08%,  $p < 0.001$ ), moins de pré dilatation de la valve (11.36% vs. 64.58%,  $p < 0.001$ ), d'inflations ( $1.39 \pm 0.62$  vs  $1.86 \pm 0.72$ ;  $p < 0.001$ ) ou du temps de fluoroscopie (1275 (990 ; 1622) vs. 1342(1058 ; 1752),  $p < 0.001$ ) et du volume de contraste ( $117 \pm 46$ ml vs.  $159 \pm 58$ ml;  $p < 0.001$ ). Les deux générations de valves étaient comparables sur les critères VARC-2 postopératoire hormis une amélioration sur le plan des saignements mineurs (6.67% vs. 20%,  $p = 0.04$ ), du taux de nouveau pacemaker (2.22% vs 6.25% ;  $p = 0.03$ ) et de la durée d'hospitalisation ( $7.3 \pm 4.3$  jours vs.  $9.8 \pm 4.3$  jours,  $p = 0.002$ ) Il n'y avait pas de différence sur la mortalité à un mois et sur le succès de procédure.

Il n'y avait pas d'amélioration du taux d'évènements neurologiques entre les deux groupes, que ce soit sur le taux d'AVC clinique (6.67% vs. 7.29%,  $p = 0.89$ ) ou sur la survenue de nouveaux MCB post-procéduraux (26.67% vs 21.88% ;  $p = 0.53$ ). Il n'y avait pas non plus de différence sur la localisation cérébrale de ces nouveaux MCB en fonction de la génération de valve.

L'analyse univariée a permis d'identifier la post-dilatation comme seul facteur de risque de survenue de MCB ( $p = 0.01$ ).

**Conclusion :** Malgré de nets progrès, les nouvelles générations de valves sont toujours accompagnées d'un taux important d'évènements neurologiques infracliniques. Une meilleure connaissance de leur physiopathologie et de leurs possibles conséquences sur l'évolution neurocognitive est indispensable en vue d'élargir les indications du TAVI.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Éric VAN BELLE**

**Asseseurs : Professeur Francis JUTHIER, Professeur Gilles LEMESLE, Docteur Nicolas DEBRY (maître de thèse), Docteur Gregory KUCHCINSKI**

