

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation de la morbi-mortalité péri-opératoire des patients avec
rétrécissement aortique serré lors d'une intervention non
cardiaque.**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2022 à 16h
au Pôle Formation

Par Nathan LEBEL

JURY

Président :

Monsieur le **Professeur Benoît TAVERNIER**

Assesseurs :

Monsieur le **Docteur Alexandre ALTES**

Madame le **Docteur Delphine DEBLAUWE**

Directeur de thèse :

Monsieur le **Docteur Vincent COLAS**

Avertissement

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

Sigles

AVA	Aire Valve Aortique
AVAi	Aire Valve Aortique indexée
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CERNI	Comités d'Évaluation des Recherches Non Interventionnelles
ECVM	Événements Cardio-Vasculaires Majeurs
FEVG	Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
Gmoy	Gradient moyen trans-aortique
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
ICA	Insuffisance Cardiaque Aigue
IDM	Infarctus Du Myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
INC	Intervention Non Cardiaque
MVGi	Masse Ventricule Gauche indexée
OAP	Œdème Aigue Pulmonaire
PAPs	Pression Artérielle Pulmonaire systolique
RA	Rétrécissement Aortique
RAS	Rétrécissement Aortique Serré
RVA	Remplacement Valvulaire Aortique
SA	Surface Aortique
SAi	Surface Aortique indexée
TAVI	<i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i>
TAPSE	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
USC	Unité de Surveillance Continue

VES	Volume d'Éjection Systolique
VESi	Volume d'Éjection Systolique indexé
VG	Ventricule Gauche
VOGi	Volume Auricule Gauche indexé
Vmax Ao	Vitesse Maximale à travers la valve Aortique

Table des matières

AVERTISSEMENT	2
REMERCIEMENTS	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
SIGLES	3
TABLE DES MATIERES.....	5
RESUME	7
ABSTRACT	9
INTRODUCTION	10
1 ÉPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU RETRECISSEMENT AORTIQUE.....	10
2 DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DU RA SERRE	11
3 MORBI-MORTALITE PERI-OPERATOIRE LIE AU RA.....	11
4 OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	16
MATERIELS ET METHODES	17
1 CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE	17
2 ANALYSES STATISTIQUES.....	18
RESULTATS	20
1 POPULATION	20
2 MORTALITE A UN AN ET SURVENUE D'EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS	21
3 ANALYSE DE SURVIE A UN AN	27
DISCUSSION	30
1 FORCES	30
2 LIMITES	31
3 ASSOCIATION ENTRE INTERVENTION NON CARDIAQUE ET MORTALITE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RETRECISSEMENT AORTIQUE SEVERE	31
4 FACTEURS DE RISQUE ECHOGRAPHIQUES DE MORBI-MORTALITE POST-INTERVENTIONNELLE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RETRECISSEMENT AORTIQUE SERRE	33
5 FACTEURS DE RISQUE MEDICAUX LIES A L'INTERVENTION ET ORGANISATIONNELS DE MORBI-MORTALITE POST-INTERVENTIONNELLE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE RETRECISSEMENT AORTIQUE SERRE..	36
CONCLUSION	38
LISTE DES TABLES.....	39

LISTE DES FIGURES	40
REFERENCES	41
ANNEXE 1.....	44
ANNEXE 2.....	45

Résumé

Introduction : Le risque de morbi-mortalité associé à la réalisation d'une intervention non cardiaque (INC) chez les patients atteints de rétrécissement aortique serré (RAS) reste débattu. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'association entre l'exposition à une intervention non cardiaque et la mortalité à un an dans une cohorte de patients présentant un RAS. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs de risque cliniques, échographiques et organisationnels de mortalité et d'évènements cardio-vasculaires majeurs post-interventionnels.

Matériels et méthodes : Cette analyse secondaire de l'étude d'une cohorte rétrospective multicentrique explorant le pronostic des patients porteurs de rétrécissement aortique comparait les patients présentant un RAS et exposés à une INC à une population appariée (2 :1) de patients présentant un RAS et non exposés à une INC. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes à un an post-interventionnelle ou de suivi. Le critère de jugement secondaire était la survenue d'un événement cardio-vasculaire majeur dans les 30 jours post-interventionnels. Des analyses de Cox uni puis multivariées et après appariement par score de propension étaient réalisées.

Résultats : Sur l'ensemble des patients inclus dans la cohorte, après critères d'exclusion, 63 patients étaient atteints de RAS et bénéficiaient d'une intervention non cardiaque et 1108 patients composaient le groupe contrôle avant appariement. Le risque de décès à un an n'était pas augmenté chez les patients atteints de RAS et exposés à une intervention non cardiaque (n=63) par rapport aux non exposés (n=126) (HR = 1,32 ; IC 95%, 0,75-2,34). Parmi les 63 patients atteints de RAS et exposés à une INC le risque de décès à un an était significativement plus élevé en cas d'âge élevé (Hazard ratio (HR) : 1,07 IC 95%, 1,004-1,235 ; P = 0,037), d'IMC bas (HR : 1,11 IC 95%, 1,002-1,154 ; P = 0,044) ou de bas débit cardiaque pré-interventionnel (HR : 3,33 IC 95% 1.33-8.32 ; P = 0,009). En analyse multivariée, le bas débit cardiaque était indépendamment associé à un excès de risque de mortalité à un an (HR ajusté : 3,34 IC 95% 1.38-8.33 ; P = 0,023).

Conclusion : La réalisation d'une INC chez les patients atteints de RAS n'est pas associée à une augmentation de la mortalité à un an. Par ailleurs, le bas débit cardiaque est un facteur de risque indépendant de mortalité post-interventionnelle.

Abstract

Introduction : The risk of morbidity and mortality associated with performing a non-cardiac intervention (NCI) in patients with severe aortic stenosis (SAS) remains uncertain. The primary objective of this study was to assess the association between exposure to non-cardiac intervention and one-year mortality in a cohort of patients with SAS. Secondary objectives were to identify clinical, ultrasound and organisational risk factors for mortality and major post-interventional cardiovascular events.

Materials and methods : This secondary analysis of a multicentre retrospective cohort study, exploring the prognosis of patients with aortic stenosis, compared patients with SAS exposed to NCI with a matched population (2:1) of patients with SAS not exposed to NCI. The primary outcome was all-cause mortality at one-year post-intervention or follow-up. The secondary outcome was the occurrence of a major cardiovascular event within 30 days post-intervention. Univariate and multivariate Cox analysis and then propensity score matching were performed.

Results : Among all patients included in the cohort after exclusions criteria, 63 patients had SAS and non-cardiac surgery (NCI) and 1108 patients were included in the control group before matching. The risk of death at one year was not increased in AS patients exposed to a non-cardiac procedure (n=63) compared with those not exposed (n=126) (HR = 1.32; 95% CI, 0.75-2.34). Among the 63 patients with SAS and exposed to NCI, the risk of death at one year was significantly higher in cases of high age (hazard ratio (HR): 1.07 95% CI, 1.004-1.235; P = 0.037), low BMI (HR: 1.11 95% CI, 1.002-1.154; P = 0.044), or pre-procedure low flow output (HR: 3.33 95% CI 1.33-8.32; P = 0.009). In multivariate analysis, low flow output was independently associated with an excess risk of mortality at one year (adjusted HR: 3.34 95% CI 1.38-8.33; P = 0.023).

Conclusion: Performing NCI in patients with SAS is not associated with an increase in mortality at one year. In addition, low flow output is an independent risk factor for post-interventional mortality.

Introduction

1 Épidémiologie et physiopathologie du rétrécissement aortique

Les pathologies valvulaires sont les pathologies cardiaques les plus fréquentes après les coronaropathies et l'hypertension artérielle [1]. Parmi elles, le rétrécissement aortique (RA) est la plus représentée avec une prévalence estimée à 1,4% à partir de 65 ans et de 4,6% à partir de 75 ans [2]. La calcification dégénérative (maladie de Mönckeberg) est la cause la plus fréquente de RA, principalement chez le sujet âgé (>65 ans), suivie de la bicuspidie qui concerne le sujet plus jeune (< 65 ans) et enfin du rhumatisme articulaire aigu plus anecdotique dans les pays industrialisés (< 10% des cas) [3].

La physiopathologie consiste en une diminution de la surface valvulaire aortique (SA) entraînant un obstacle à l'éjection du sang par le ventricule gauche (VG), ce qui provoque une hypertrophie compensatrice du VG sans augmentation du volume de la cavité (hypertrophie concentrique). Cette hypertrophie permet de préserver la fonction systolique du VG mais en altère la fonction diastolique par troubles de la compliance. Lorsque l'hypertrophie du VG n'est plus suffisante pour normaliser les contraintes pariétales, on assiste à une diminution de la performance systolique globale. Le risque d'ischémie myocardique est augmenté du fait d'une élévation de la consommation myocardique en oxygène, d'une diminution mécanique de la perfusion coronaire, d'une altération de la contraction de l'auricule gauche (du fait d'une surcharge globale des cavités gauches) et de la présence de facteurs de risque communs à ceux de la coronaropathie. L'évolution finale du RA aboutit à une altération systolo-diastolique du VG et donc à une insuffisance cardiaque gauche [4].

2 Diagnostic et traitement du RA serré

L'évolution naturelle du RA aboutit au rétrécissement aortique serré (RAS) dont le diagnostic repose sur la présence d'au moins l'un des critères échographiques suivants : surface aortique valvulaire $< 1\text{cm}^2$ ou $< 0,6\text{ cm}^2.\text{m}^{-2}$, gradient trans-aortique $\geq 40\text{ mmHg}$, vitesse maximale du sang à travers la valve aortique en doppler continu (V_{max} intra-aortique) $\geq 4\text{m}.\text{s}^{-1}$.

Le seul traitement du RAS est le remplacement valvulaire. Il peut être réalisé selon deux techniques : de façon chirurgicale, ou par voie endovasculaire (TAVI : *Transcatheter Aortic Valve Implantation*).

3 Morbi-mortalité péri-opératoire lié au RA

En 1977, Goldman et al. montraient que le RA était un facteur indépendant de mortalité post-opératoire après chirurgie majeure non cardiaque, avec un risque de décès multiplié par huit chez les patients atteints de RA en comparaison des patients sans RA [5]. Depuis, la prise en charge péri-opératoire des patients atteints de RAS lors d'INC a évolué avec une meilleure évaluation cardiaque préopératoire notamment échographique, un moindre degré invasif des techniques chirurgicales, une meilleure gestion hémodynamique peropératoire ainsi qu'une surveillance per et post-opératoire plus rapprochée [6]. Néanmoins, la littérature récente, bien que discordante, suggère la persistance d'un excès de morbi-mortalité après INC chez les patients porteurs de RA et *a fortiori* de RAS (Tableau 1) [7–9]. Ces études sont hétérogènes car elles comparent la mortalité et la morbidité post-opératoires de populations différentes : RAS *versus* RA non sévère, RAS *versus* absence de RA, RA *versus* absence de RA (Tableau 1). Elles suggèrent cependant que le caractère serré et symptomatique (dyspnée NYHA III-IV, angor, syncope) du RA favorise la survenue post-opératoire d'événements cardiovasculaires majeurs (ECVM) et l'augmentation de la mortalité à court et moyen terme. Ainsi, le pronostic péjoratif post-opératoire peut être expliqué par la décompensation ou l'aggravation de la cardiopathie et par des artériopathies

associées favorisées par les troubles hémodynamiques peropératoires et la réponse inflammatoire systémique induits par la chirurgie [10].

Tableau 1. Principales études comparant la mortalité et l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs post-opératoires entre des patients atteints de rétrécissement aortique serrés, non serrés et sans rétrécissement aortique

Auteur et année	Design	Populations comparées	Risque de la chirurgie*	Covariables	Résultat	
					Morbidité	Mortalité
<i>Comparaison des patients avec RA sévère à des patients avec RA non sévère</i>						
Calleja 2009 [11]	Cohorte rétrospective	- 30 RA sévères - 60 RA non sévères	Faible à élevé	- Appariement sur âge et sexe - Ajustement sur âge, risque chirurgical et score ASA	Pas de différence de morbi-mortalité (ECVM : décès, IDM, ICA, arythmie ventriculaire, hypotension sous vasopresseurs) en sortie d'hospitalisation Incidence 33% (RAS) contre 23%, P=0,06	
MacIntyre 2018 [12]	Cohorte prospective	- 61 RA sévères - 86 RA non sévères	Faible à élevé	Aucune		Augmentation à J30 dans le groupe RAS Incidence 16% (RAS) contre 4%, P=0,007
<i>Comparaison des patients avec RA sévère à des patients sans RA</i>						
Leibowitz 2008 [13]	Cohorte rétrospective	- 32 RA sévères - 88 contrôles	Intermédiaire	Appariement sur âge	Pas de différence à J30 (ECVM : IDM, OAP) Incidence 18,7% (RA) contre 11,8%, P=0,35	Pas de différence à J30 Incidence 6,2% (RA) contre 6,8%, P=0,1

Auteur et année	Design	Populations comparées	Risque de la chirurgie*	Covariables	Résultat	
					Morbidité	Mortalité
Tashiro 2014 [7]	Cohorte rétrospective	- 256 RA sévères - 256 contrôles	Intermédiaire à élevé	- Appariement sur âge, sexe et année de chirurgie - Ajustement sur artériopathie périphérique, chirurgie urgente et PAPs pour EVCM - Ajustement sur vie en institution, FEVG<55% et PAPs pour mortalité à un an	Pas de différence à J30 (ECVM : décès, AVC, IDM, arythmie ventriculaire, ICA) Incidence 18,8% contre 10,5% P=0,06	- Pas de différence à J30 Incidence 18,8 % (RA) contre 7,8% P=0,14 - Augmentation à un an dans le groupe RAS P=0.01
<i>Comparaison des patients avec RA sévère ou non à des patients sans RA</i>						
Kertai 2004 [14]	Cohorte rétrospective	- 108 RA sévères et non sévères - 216 contrôles	Faible à élevé	Ajustement sur âge et comorbidités	Morbi-mortalité à J30 (critère composite IDM et mortalité) augmentée dans le groupe RA ORa=5,2 ; IC95% 1,6-17,0	
Agarwal 2013 [13]	Cohorte rétrospective	- 634 RA sévères et non sévères - 2536 contrôles	Faible à élevé	Appariement sur âge, sexe, risque chirurgical et comorbidités	Morbi-mortalité à J30 (critère composite IDM et mortalité) augmentée dans le groupe RA Incidence 4,9% (RA) contre 2,1%, P<0,001	

Auteur et année	Design	Populations comparées	Risque de la chirurgie*	Covariables	Résultat	
					Morbidité	Mortalité
<i>Comparaison des patients avec RA sévère ou non à des patients sans RA</i>						
Zahid et al. 2005	Cohorte rétrospective	- 5149 RA sévères à modérés - 10284 contrôles	Faible à élevé	Appariement sur âge, et comorbidités	Augmentation des événements post-opératoires à 30 jours (mortalité + ECVM) OR 1,55 (1,26-1,89) P < 0,001	
Andersson et al. 2014	Cohorte rétrospective	- 2823 RA - 2823 contrôles	Faible à élevé	Appariement sur âge, comorbidités, caractère urgent de la chirurgie, en sous-groupes de chirurgie.	Pas de différence à J30 Augmentation dans groupe RA en cas de chirurgie en urgence Incidence 15,5% contre 11,4% P=0,006	Pas de différence à J30 Augmentation dans groupe RA en cas de chirurgie en urgence Incidence 21,4% contre 17% P=0,01

*risque cardiovasculaire selon la classification ACC/AHA (14)

ORa : Odds Ratio ajusté ; ECVM : événements cardiovasculaires majeurs ; IDM : infarctus du myocarde ; OAP : œdème aigu pulmonaire ; ICA : insuffisance cardiaque aiguë ; AVC : accident vasculaire cérébral

Ces études qui évaluent l'association entre RA (sévère ou non sévère) et morbi-mortalité liée aux INC sont sujettes au biais de confusion du fait de leur qualité méthodologique moyenne et de leur caractère rétrospectif. Ainsi, elles apportent un faible niveau de preuve à leurs conclusions. Enfin, aucune de ces études ne compare de patients atteints de RAS exposés ou non exposés à une INC, ce qui permettrait pourtant d'explorer le devenir post-opératoire indépendamment de l'évolution naturelle de la maladie. Par ailleurs, les marqueurs échographiques (comme la SA [7], le gradient moyen trans-aortique et la mesure de l'hypertrophie du VG [15]) sont peu nombreux à être explorés, bien qu'ils soient des critères pronostiques dans l'évolution naturelle du RAS (18-19) et pourraient donc présenter un intérêt dans l'évaluation préopératoire et la prise en charge péri-opératoire de ces patients. Il conviendrait donc d'évaluer ces critères en particulier au niveau de centres d'expertise échographique. Nous avons réalisé une étude sur le suivi de patients présentant un rétrécissement de valve aortique depuis une cohorte multicentrique d'expertise échographique.

4 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'association entre l'exposition à une intervention non cardiaque et la mortalité à un an dans une cohorte de patients présentant un rétrécissement aortique serré. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs de risque cliniques, échographiques et organisationnels de mortalité et d'évènements cardio-vasculaires majeurs post-interventionnels.

Matériels et méthodes

1 Caractéristiques de l'étude

La population source était une cohorte rétrospective multicentrique conçue pour étudier le pronostic des patients porteurs de rétrécissement aortique.

Cette étude a reçu l'avis favorable des comités d'évaluation des recherches non interventionnelles (CERNI) du CHU d'Amiens et du GHICL. Le recrutement des patients a eu lieu de 2003 à 2020 dans 2 centres hospitaliers : le CHU d'Amiens et le GHICL regroupant l'hôpital de Saint Vincent et de Saint Philibert à Lille, lors d'une consultation de cardiologie avec une échographie posant le diagnostic de RA. Tous les patients inclus ont été informés de l'étude et de leurs droits de s'opposer à l'utilisation de leurs données. Pour la présente étude, nous avons inclus les patients présentant un RAS défini par une échocardiographie objectivant une surface aortique (SA) indexée à la surface corporelle $< 0,6 \text{ cm}^2.\text{m}^{-2}$ et ayant été opérés d'une INC sous anesthésie générale dans les 6 mois précédant ou dans les 3 mois suivant cette échographie (n = 248). Les informations détaillées des caractéristiques démographiques, médicales et péri-opératoires ont été collectées rétrospectivement par consultation des dossiers médicaux papiers et informatiques (logiciel TrakCare DM).

Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes dans l'année suivant l'INC. Le critère de jugement secondaire était la survenue ECVM dans les 30 jours suivant l'INC, défini par la présence de l'un ou plusieurs des critères suivants : décès de cause cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, infarctus du myocarde (IDM), trouble du rythme cardiaque sévère supra-ventriculaire et ventriculaire ou accident vasculaire cérébral.

Les variables socio-démographiques et médicales (âge, sexe, surface corporelle, indice de masse corporelle, diabète, dyslipidémie, HTA, fibrillation atriale, pathologie coronaire, score NYHA, score ASA, score de Lee, angor, syncope, centre), échographiques (AVA, gradient moyen aortique, Vmax, VES, FEVG, VOGi, TAPSE, MVGi, PAPS) et péri-opératoires (transfusion dans les 48h préopératoire ou per opératoire, le séjour et la durée en USC ou réanimation dans les 30 jours post-opératoires) étaient décrites.

2 Analyses statistiques

Les caractéristiques socio-démographiques, médicales, échographiques et péri-opératoires ont été comparées entre les patients vivants et décédés à un an suivant l'INC et entre les patients ayant présenté ou non un ECVM à 30 jours suivant l'INC.

Les variables associées à la mortalité à un an suivant l'INC ont été identifiées par une analyse de Cox uni puis multivariée. Les variables incluses dans le modèle multivarié étaient choisies selon la littérature et les résultats de l'analyse univariée. La même stratégie d'analyse était utilisée pour la survenue d'un ECVM à 30 jours suivant l'INC par des modèles de régression logistique. Il n'y avait pas de données manquantes.

Pour étudier la mortalité post-opératoire après INC chez les patients porteurs de RAS, nous avons comparé la mortalité à un an de notre échantillon (n=63 patients) à celle d'un échantillon témoin de patients avec pronostic spontané et évolution naturelle du RAS car non exposée à une INC, à l'aide d'un appariement par score de propension. La population témoin était extraite de la même cohorte bi-centrique que les patients exposés à une INC, avec les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion, mais n'ayant pas été opérés d'une INC durant une période de suivi de 1 an suivant l'échographie. (Figure 1 – Population d'étude). Le score de propension représentait la

probabilité d'avoir une INC conditionnellement à certains critères socio-démographiques (âge, sexe), médicaux (IMC, maladie coronaire documentée, présence de symptôme(s) cardiovasculaire(s) (Score NYHA III/IV, syncope, angor) et échographiques (FEVG inférieure à 55%, surface valvulaire aortique, vitesse maximale intra-aortique, bas débit cardiaque) des patients inclus. Pour estimer le score de propension, une analyse de régression logistique a été réalisée incluant ces potentiels facteurs de confusion. Nous avons apparié 2 témoins pour 1 cas par la méthode du plus proche voisin, avec un caliper de 0,2 et sans remise. Le chevauchement de la distribution du score de propension entre les sujets exposés et non exposés à une INC a été vérifié avant et après appariement. Les deux groupes étaient considérés comme équilibrés lorsque la différence moyenne standardisée absolue (DMSA) pour une covariable donnée n'excédait pas 20% entre eux. L'analyse de la mortalité à un an dans l'échantillon apparié a été représentée graphiquement par méthode de Kaplan-Meier, avec comparaison entre les deux groupes par test de log-rank.

Les variables continues étaient exprimées en médiane (intervalles interquartiles) et les variables catégorielles en effectif (pourcentage). Pour les variables continues, les comparaisons globales entre les deux groupes ont été réalisées par le test de Mann-Whitney. Pour les variables catégorielles, les comparaisons ont été faites par le test du χ^2 ou Fisher exact selon l'effectif. Tous les tests statistiques étaient réalisés de manière bilatérale. La significativité statistique était retenue si $p < 0,05$. Les analyses statistiques et figures ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) avec le package 'MatchIt' v4.3.4 pour l'analyse par score de propension.

Résultats

1 Population

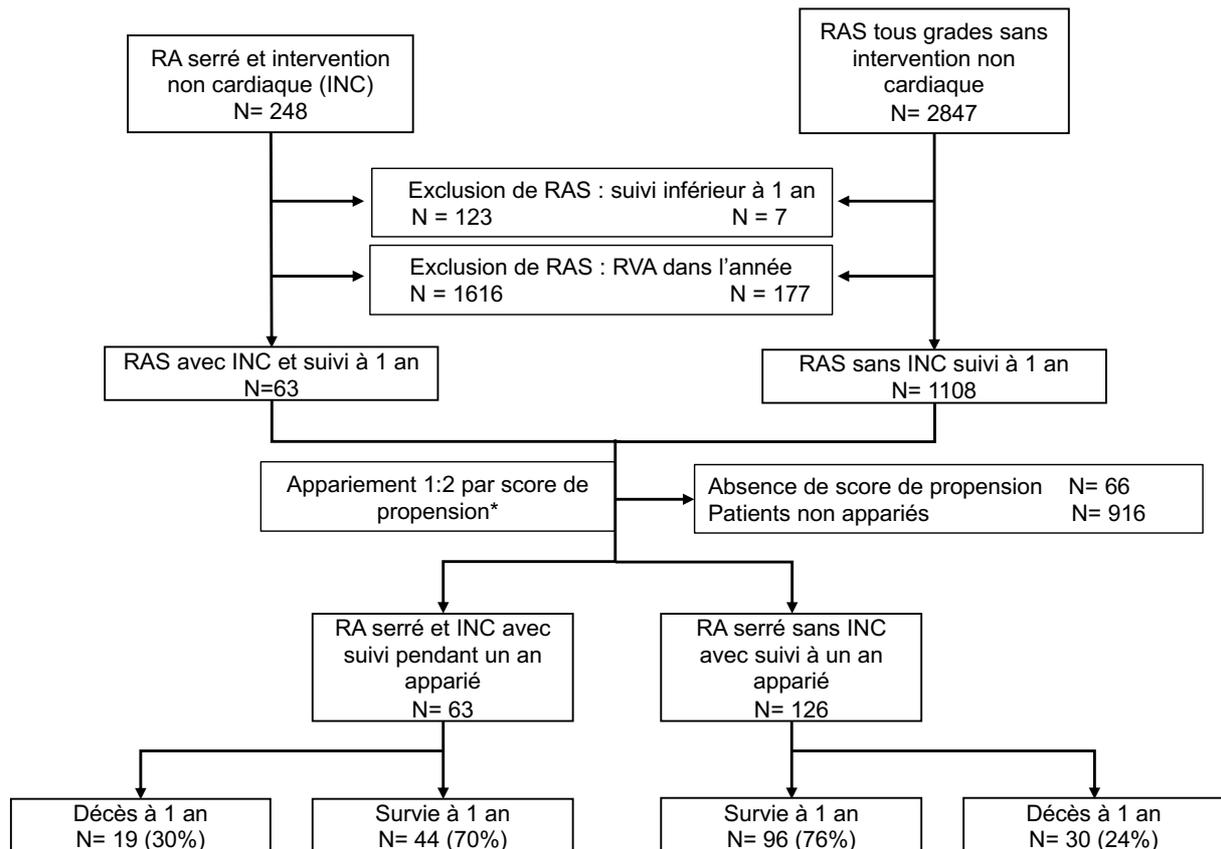


Figure 1 : Diagramme de flux

*Critères d'appariement : Age (continu), Bas débit = Volume d'éjection systolique indexé < 35 ml.m⁻², Fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieur ou supérieur à 55%, Indice de masse corporelle (continu), Maladie coronaire, Présence de symptômes (score NYHA III / IV, syncope, angor), Sexe, Surface aortique (continu), Vitesse maximale intra-aortique (continu)

ECVM : événement cardio-vasculaire majeur ; RA : rétrécissement aortique ; RVA : remplacement valvulaire aortique

Dans notre population incluse (N= 248), nous avons exclu les patients ayant eu un changement valvulaire précédant ou dans l'année suivant l'INC (n= 177) ou avec un suivi inférieur à 1 an suivant l'INC (n=7). Notre échantillon incluait au final 63 patients présentant un RAS et opérés d'une INC (Figure 1 – Population d'étude)

Tableau 2. Différentes interventions

Intervention à risque intermédiaire	48
Chirurgie orthopédique	21
Chirurgie viscérale	13
Chirurgie vasculaire	6
Endoscopie	6
Neurochirurgie	1
Chirurgie thoracique	1
Intervention à bas risque	15
Endoscopie	4
Chirurgie urologique	4
Chirurgie vasculaire	3
Autre*	3
Chirurgie ORL	1

2 Mortalité à un an et survenue d'événements cardiovasculaires majeurs

Parmi les 63 patients avec RAS exposés à une INC, 19 sont décédés (30%) dans l'année qui a suivi l'INC, dont neuf décès d'origine cardiaque (47%) (quatre arrêts cardiovasculaires, deux chocs cardiogéniques, deux insuffisances cardiaques aiguës et un infarctus du myocarde). En comparaison des patients vivants à un an post-interventionnel, les patients décédés à un an étaient plus âgés, avaient un IMC, une SA et un VESi plus bas, étaient plus fréquemment en bas débit cardiaque chronique, exposés à une intervention à risque intermédiaire et transfusés (**tableau 2 – 3 – 4**). Par ailleurs, 12 des 63 patients avec RAS et INC ont présenté un ECVM (19%) à 30 jours post-interventionnels dont six insuffisances cardiaques aiguës, quatre infarctus du myocarde, un arrêt cardiaque réanimé et un trouble du rythme ventriculaire. Les patients ayant présenté un ECVM à 30 jours avaient un TAPSE (*Tricuspid Annular*

Plane Systolic Excursion) plus bas, un score de LEE et une durée de séjour en unité de soins continus plus élevés que ceux n'ayant pas présenté d'ECVM (**tableau 2 – 3 – 4**).

Tableau 3. Caractéristiques socio-démographiques et médicales des patients globalement, selon la mortalité à un an post-interventionnelle, et selon la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à 30 jours (N=63 patients avec rétrécissement aortique sévère et intervention non-cardiaque)

Valeurs en médiane [écart interquartile] ou effectif (pourcentage en colonne)

	N	Total		Décès à un an		Survie à un an		P	Survenue d'ECVM à 30j		Absence d'ECVM à 30j		P
		N=63		N=19		N=44			N=12		N=51		
		N	%	N	%	N	%		N	%	N	%	
Âge (années)	63	83,0	[76,0-87,5]	86,0	[82,0-91,0]	81,0	[74,0-85,2]	0,014	85,0	[81,0-90,0]	82,0	[74,0-86,5]	0,103
IMC (kg/m ²)	63	26,6	[23,4-29,4]	24,1	[21,6-26,9]	27,6	[24,2-29,4]	0,028	26,2	[25,1-27,7]	26,9	[22,8-29,4]	0,896
Surface corporelle (m ²)	63	1,80	[1,65-1,96]	1,70	[1,56-1,79]	1,83	[1,70-2,00]	0,003	1,75	[1,67-1,88]	1,80	[1,65-1,97]	0,500
Score de Charlson	63	3,00	[2,00-4,00]	2,00	[2,00-4,00]	3,00	[2,00-4,25]	0,611	4,50	[2,00-5,00]	3,00	[2,00-4,00]	0,055
Fibrillation atriale, n (%)	63		20 (31,7)		7 (36,8)		13 (29,5)	0,782		6 (50,0)		14 (27,5)	0,174
Maladie coronaire, n (%)	63		22 (34,9)		5 (26,3)		17 (38,6)	0,513		5 (41,7)		17 (33,3)	0,752
Symptômes du RA, n (%)	63		17 (27,0)		3 (15,8)		14 (31,8)	0,314		6 (50,0)		11 (21,6)	0,069
Diabète, n (%)	63		18 (28,6)		3 (15,8)		15 (34,1)	0,241		3 (15,8)		15 (34,1)	0,241
HTA, n (%)	63		49 (77,8)		16 (84,2)		33 (75,0)	0,524		10 (83,3)		39 (76,5)	0,710
Dyslipidémie, n (%)	63		20 (31,7)		4 (21,1)		16 (36,4)	0,366		3 (25,0)		17 (33,3)	0,736
Score ASA	41	3,00	[3-3]	3,00	[3-3]	3,00	[2,25-3,00]	0,141	3	[3-3]	3	[3-3]	0,501
Score de Lee	48	1	[0-2]	1	[0-1]	1	[0-2]	0,455	2	[1-2]	1	[0-1]	0,032

P : Comparaison entre les patients présentant de ECVM et sans ECVM à 30 jours ; HTA : Hypertension artérielle ; IMC : Indice de masse corporelle

Tableau 4. Caractéristiques échographiques des patients globalement, selon la mortalité à un an post-interventionnelle, et selon la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à 30 jours (N=63 patients avec rétrécissement aortique sévère et intervention non-cardiaque)

Valeurs en médiane [écart interquartile] ou effectif (pourcentage en colonne)

	N	Total		Décès à un an		Survie à un an		P	Survenue d'ECVM à 30j		Absence d'ECVM à 30j		P
		N=63		N=19		N=44			N=12		N=51		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
SA (cm ²)	63	0,85	[0,72-0,96]	0,76	[0,66-0,86]	0,88	[0,75-0,98]	0,044	0,76	[0,70-0,90]	0,85	[0,72-0,96]	0,306
SAi (cm ² .m ⁻²)	63	0,47	[0,38-0,51]	0,44	[0,40-0,52]	0,47	[0,38-0,51]	0,719	0,44	[0,38-0,50]	0,47	[0,39-0,52]	0,575
Gradient moyen trans-aortique (mmHg)	63	32,0	[22,0-40,0]	34,0	[21,0-41,5]	31,0	[22,0-40,0]	0,736	25,5	[21,5-35,5]	33,0	[22,0-40,5]	0,262
Vitesse max intra-aortique (m.sec ⁻¹)	63	3,50	[3,00-3,95]	3,70	[2,98-4,07]	3,42	[3,08-3,82]	0,534	3,25	[3,14-3,71]	3,62	[3,00-4,02]	0,278
VES (ml)	63	66,0	[52,5-79,5]	53,0	[47,0-66,0]	69,5	[57,8-84,2]	0,004	55,0	[48,5-73,8]	66,0	[54,0-82,0]	0,159
VESi (ml.m ⁻²)	63	36,8	[29,5-43,3]	30,0	[25,1-39,5]	38,4	[32,6-43,4]	0,042	32,8	[28,6-39,3]	37,0	[29,5-43,4]	0,298
Bas débit*, n (%)	63	21 (33,3)		11 (57,9)		10 (22,7)		0,015	6 (50,0)		15 (29,4)		0,298
FEVG (%)	63	60,0	[55,0-68,0]	60,0	[56,5-65,0]	60,0	[54,5-69,2]	0,719	60,0	[53,8-67,5]	60,0	[55,0-68,0]	0,881
VOGi (ml.m ⁻²)	46	46,0	[34,0-56,8]	49,5	[43,0-69,5]	43,5	[32,5-52,0]	0,197	62,0	[39,5-72,5]	45,0	[33,0-51,5]	0,135
TAPSE (mm)	50	20,0	[16,0-22,8]	20,0	[15,8-20,8]	20,0	[16,0-23,0]	0,587	15,0	[14,0-20,0]	20,0	[18,0-23,0]	0,027
MVGi (g.m ⁻²)	52	116	[99-149]	110	[98,0-143]	133	[100-150]	0,242	126	[107-150]	116	[98,2-149]	0,871
PAPS (mmHg)	55	35,0	[30-50]	37,5	[30,2-47,8]	35,0	[30,0-52,0]	0,565	45,0	[34,5-53,5]	35,0	[30,0-45,8]	0,393

*Bas débit : VESi < 35 ml.m⁻²

P : Comparaison entre les patients présentant de ECVM et sans ECVM à 30 jours ; FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; Gmoy : Gradient moyen trans-aortique ; MVGi : Masse ventriculaire gauche indexée ; PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique ; SA : Surface aortique ; SAi : Surface aortique indexé ; TAPSE : *Tricuspid annular plane systolic excursion* ; VES : Volume d'éjection systolique ; VESi : Volume d'éjection systolique indexé ; Vmax : Vitesse maximale valve aortique ; VOGi : Volume d'éjection du ventricule gauche indexé

Tableau 5. Caractéristiques péri-opératoires des patients globalement, selon la mortalité à un an post-interventionnelle, et selon la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à 30 jours (N=63 patients avec rétrécissement aortique sévère et intervention non-cardiaque)

Valeurs en médiane [écart interquartile] ou effectif (pourcentage en colonne)

	N	Total	Décès à un an	Survie à un an	P	Survenue d'ECVM à 30j	Absence d'ECVM à 30j	P
		N=63	N=19	N=44		N=12	N=51	
		N %	N %	N %		N %	N %	
Chirurgie à risque intermédiaire	63	48 (76,2)	18 (94,7)	30 (68,2)	0,029	9 (75)	39 (76,5)	0,029
Chirurgie urgente	53	31 (58,5)	12 (70,6)	19 (52,8)	0,353	10 (83,3)	21 (51,2)	0,091
Transfusion**	42	8 (19,0)	4 (40,0)	4 (12,5)	0,082	3 (30,0)	5 (15,6)	0,360
USC ou réanimation***	40	14 (35,0)	2 (20,0)	12 (40,0)	0,457	6 (66,7)	8 (25,8)	0,045
Durée de séjour en USC ou réanimation (jours), med (eiq)	14	2,50 [1,25-6,50]	3,50 [2,75-4,25]	2,50 [1,00-7,25]	0,926	7.50 [3,25-9,50]	1.50 [1,00-3,50]	0,026
Centres	63				1,000			0,510
Amiens		29 (46,0)	9 (47,4)	20 (45,5)		4 (33,3)	25 (49,0)	
St Philibert		34 (54,0)	10 (52,6)	24 (54,5)		8 (66,7)	26 (51,0)	

Transfusion dans les 48h préopératoire ou peropératoire ; *USC ou REA : séjour en unité de soins continus ou réanimation dans les 30 jours post-interventionnels.

P : Comparaison entre les patients présentant de ECVM et sans ECVM à 30 jours

Tableau 6. Association entre les caractéristiques des patients et la mortalité à un an de suivi avec analyse uni et multivariée de Cox (N=63 patients avec rétrécissement aortique sévère et intervention extracardiaque)

	HR* brut (IC 95%)	P**	HR ajusté (IC 95%)	P (Wald's test)
Âge (années)	1.07 (1,00-1,15)	0,037	1.04 (0,97-1,11)	0,246
IMC (par décrétement de kg.m⁻²)	1.11 (1,002 ;1,235)	0,044	1.09 (0,97-1,23)	0.151
Bas débit chronique	3.33 (1,337 ; 8,327)	0,009	2.97 (1,17-7,59)	0.023
Surface aortique (par décrétement de cm²)	1.24 (0,977 ; 1,590)	0,075		
Chirurgie à risque intermédiaire	6.55 (0,87-49,11)	0,067		
Transfusion***	3.34 (0,940 - 11,866)	0,062		

*HR : Hazard Ratio

**P : Modèle de Cox

** Transfusion dans les 48 heures préopératoire ou peropératoire

Bas débit : volume d'éjection systolique indexé < 35ml.m⁻² ;

IMC : indice de masse corporelle ; SA : surface aortique ;

Dans l'analyse univariée, le risque de décès à un an était significativement plus élevé en cas d'âge avancé, d'IMC bas et de bas débit chronique. Dans l'analyse multivariée, le risque de décès à un an était significativement plus élevé en cas de bas débit chronique.

3 Analyse de survie à un an

Dans l'analyse par score de propension, les 63 patients (100%) avec RAS exposés à une INC ont pu être appariés avec 126 (9,6%) des 1108 patients avec RAS non exposés à une INC. Un bon équilibre a été observé entre les patients exposés ou non exposés à une INC après appariement avec une distribution similaire des scores de propension et des covariables (**Figures 2 et 3**). Dans l'échantillon apparié, l'exposition à une INC n'était pas associée à la mortalité à un an de suivi (HR = 1,32, IC 95%, [0,75-2,34] ; P=0,34) (**Figure 4**).

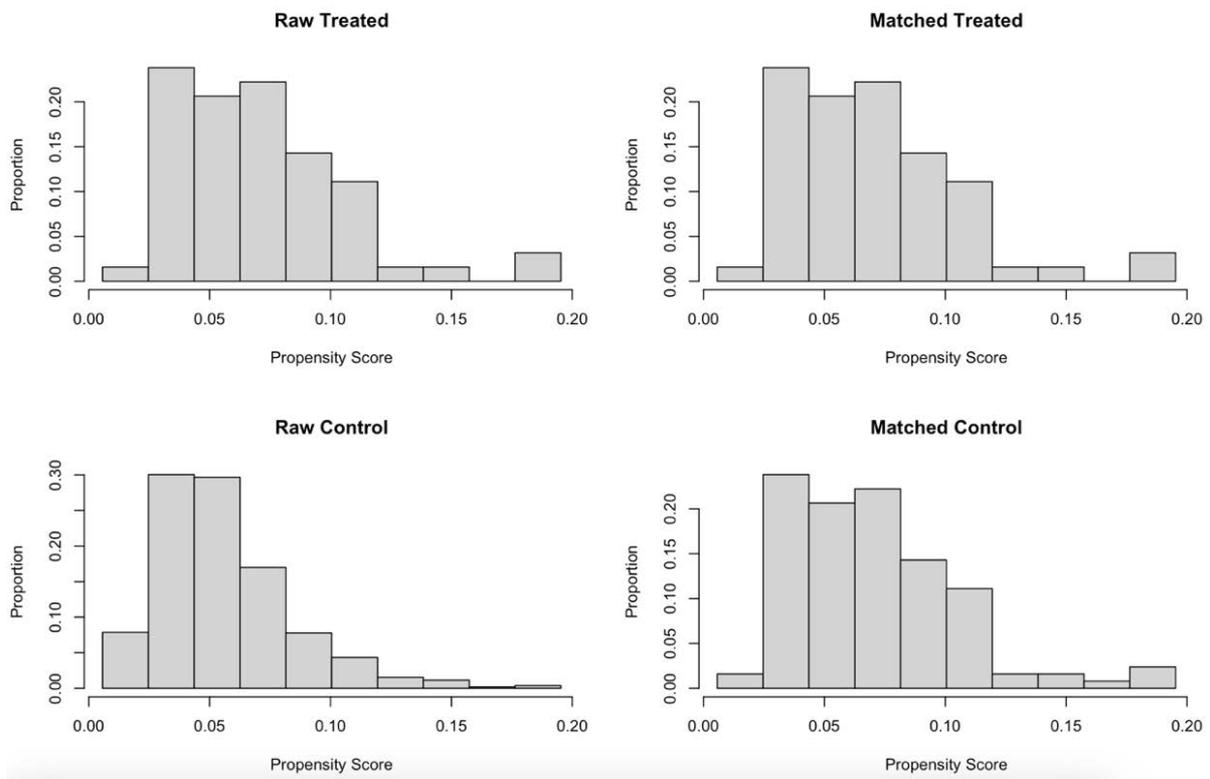


Figure 2. Histogramme de distribution des scores de propension selon l'exposition à une intervention non-cardiaque, avant appariement (N=1171 patients) et après appariement (N=189 patients)

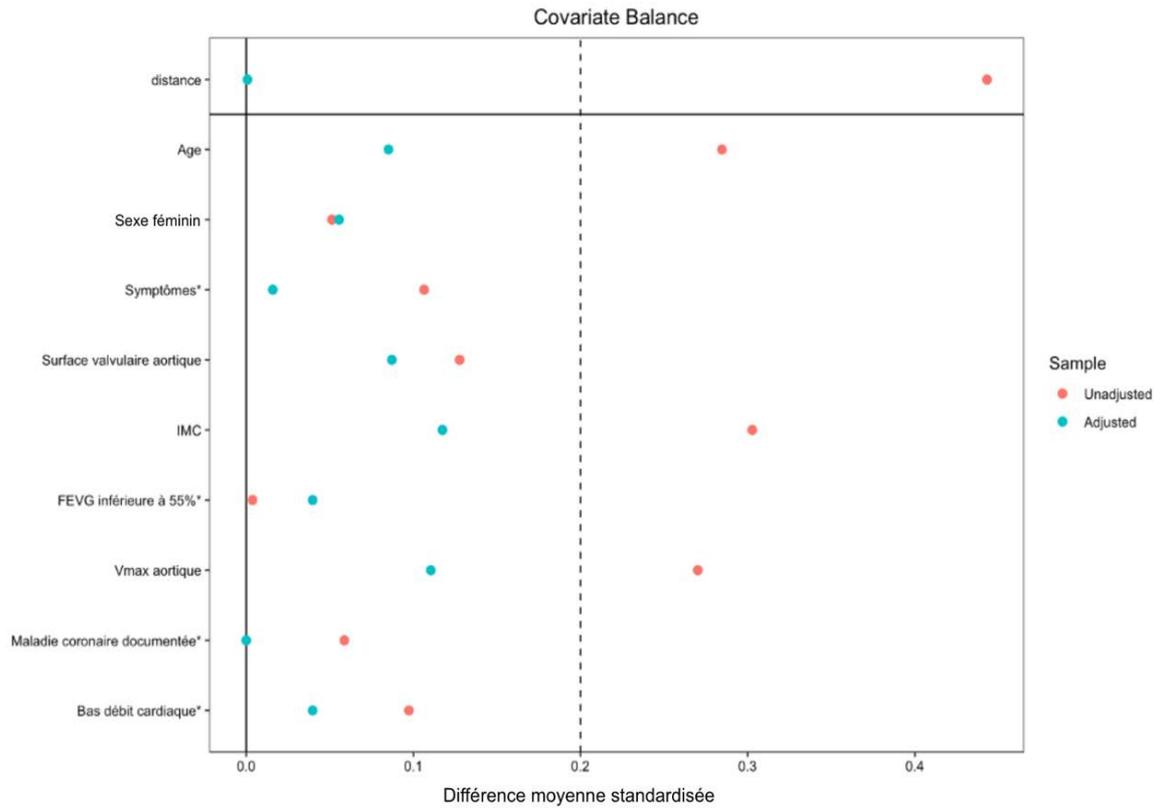


Figure 3. Différences moyennes standardisées des covariables chez les patients porteurs de rétrécissement aortique serré exposés ou non à une intervention non cardiaque, avant appariement (disques rouges, N=1171 patients) et après appariement (disques bleus, N=189 patients)

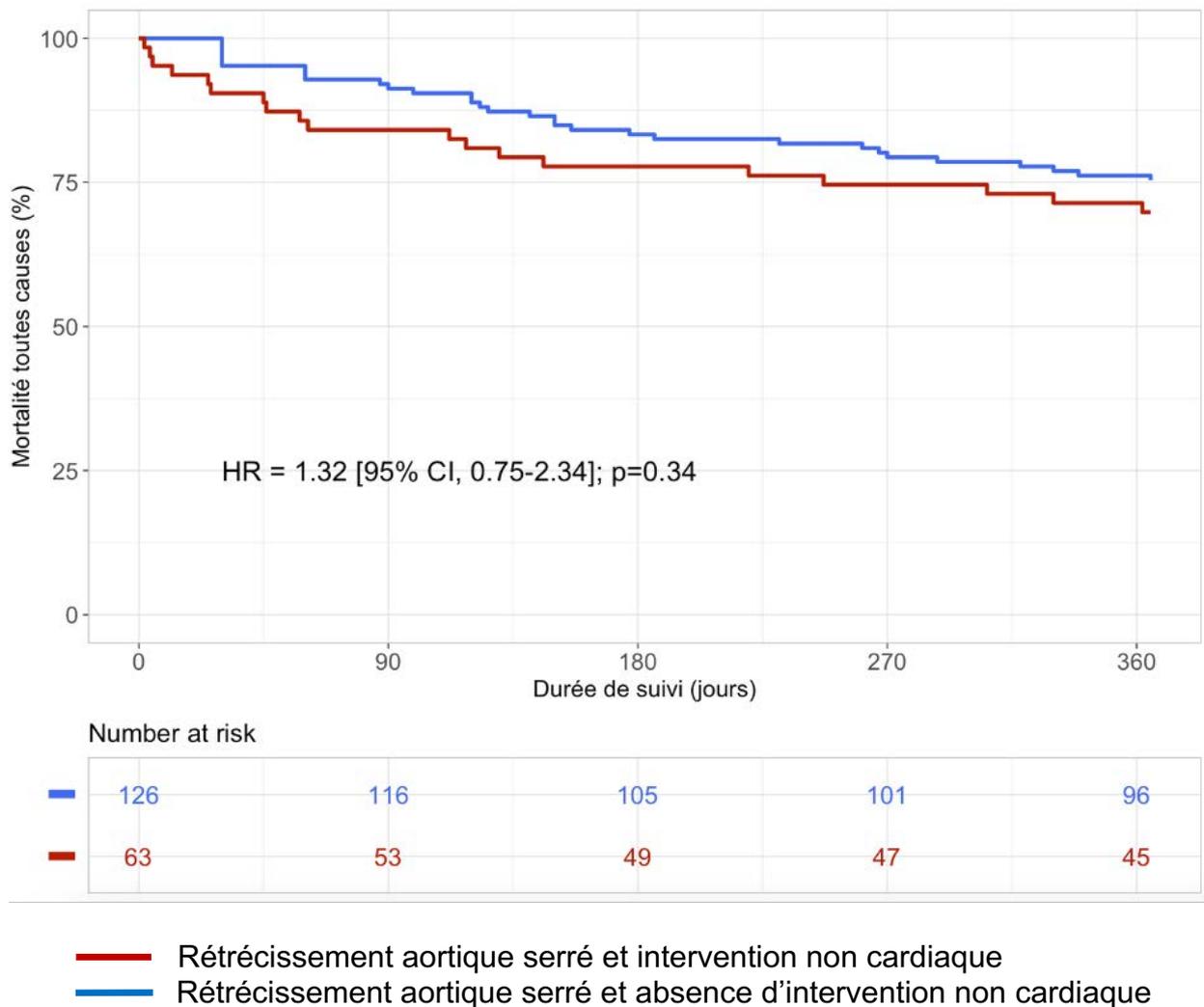


Figure 4. Courbes de survie à un an de suivi de Kaplan-Meier pour les patients atteints de rétrécissement aortique serré exposés ou non à une intervention non cardiaque

Discussion

Parmi l'ensemble des patients atteints de rétrécissement aortique serré, l'exposition à une intervention non cardiaque n'était pas associée à une augmentation de la mortalité à un an. Parmi les patients atteints de rétrécissement aortique serré et exposés à une intervention non cardiaque, le bas débit identifié lors de l'échographie pré-interventionnelle était un facteur prédictif indépendant de mortalité à un an.

1 Forces

Notre étude présente plusieurs forces. Contrairement aux précédentes études qui comparaient le pronostic post-opératoire de patients atteints ou non de RAS, nous avons comparé des patients porteurs de RAS exposés ou non à une INC. Cette méthodologie, en se focalisant uniquement sur les patients atteints de RAS et en comparant la mortalité post-interventionnelle à celle liée à l'évolution naturelle de la maladie, a permis de quantifier de façon plus pertinente l'association entre l'exposition à une INC et la mortalité chez ces patients fragiles. Nous avons pour cela utilisé un modèle de survie, méthode la plus pertinente pour étudier la mortalité post-interventionnelle, et cela en rupture avec la quasi-totalité de la littérature sur le sujet. De plus, nous avons effectué une analyse par score de propension, une méthode puissante pour contrôler le biais de confusion et permettre d'inclure davantage de facteurs de risque de mortalité que dans une analyse multivariée pour laquelle le nombre de covariables incluses est limité par le nombre d'événements. Par ailleurs, le suivi à un an de la population d'étude nous a permis d'évaluer le pronostic post-interventionnel à long terme des patients atteints de RAS. Enfin, notre effectif étant issu d'une cohorte constituée au sein de deux centres échographiques de référence, nous avons quantifié le risque péri-interventionnel selon plusieurs critères échographiques fins et fiables chez les patients porteurs de RAS.

2 Limites

Notre étude présente également quelques limites. L'évaluation échocardiographique des patients inclus exposés à une INC pouvait intervenir jusqu'à six mois après l'intervention, ce qui nous a permis d'augmenter la taille de notre échantillon et d'inclure davantage de patients opérés en urgence, mais au bénéfice d'un risque de surévaluation de la sévérité du RA chez ces patients avec par conséquent un risque de sous-évaluation du potentiel effet négatif de l'INC sur la survie. Au contraire, le potentiel biais d'indication de l'INC pouvait favoriser l'association entre INC et mortalité. Il n'y avait pas de chirurgie à haut risque dans notre étude ce qui pouvait limiter la mortalité dans nos deux groupes. Le nombre d'ECVM à 30 jours était faible avec potentiellement des données manquantes du fait du caractère rétrospectif de notre étude. Une analyse multivariée n'a donc pas été réalisable dans notre échantillon de 63 patients atteints de RAS et exposés à une INC sur ce critère de jugement. Notre échantillon présentait quelques données manquantes concernant les caractéristiques échographiques du cœur droit et les caractéristiques per-interventionnelles telles que la transfusion et le caractère urgent de l'INC, ce qui a entraîné une limitation de leur prise en compte dans les analyses multivariées et par score de propension. Enfin, l'IMC bas était significativement associé à la mortalité à un an dans l'analyse univariée et a été intégré dans l'analyse multivariée. La modélisation catégorielle plutôt que continue de cette variable aurait potentiellement pu mettre plus spécifiquement en évidence le caractère pronostique délétère de la dénutrition.

3 Association entre intervention non cardiaque et mortalité chez les patients atteints de rétrécissement aortique sévère

Nous n'avons pas montré de différence de mortalité selon l'exposition à une INC chez les patients atteints de RAS. Ce résultat pourrait être expliqué par l'absence

d'effet négatif de l'anesthésie et de la chirurgie sur l'évolution de leur maladie aortique. Cette hypothèse est concordante avec le résultat de la méta-analyse de Kwok et al. incluant quatre études rétrospectives et 2146 individus, ne montrant pas d'augmentation de la mortalité post-opératoire à 30 jours chez les patients avec RAS comparés aux patients avec RA non serré ou sans RA (RR 1,49, IC 95% 0,85 – 2,61 ; P = 0,16) [8]. De la même façon, une cohorte rétrospective en population qui incluait 2823 patients atteints de RA (sévere ou non sévere) appariés par score de propension à 2823 patients indemnes de RA ne montrait pas de différence de mortalité à 30 jours post-opératoire en cas de chirurgie programmée [18]. Au contraire, en cas de chirurgie urgente, les auteurs montraient un excès de mortalité chez les patients atteints de RA. Ce dernier résultat est en désaccord avec celui de notre étude, bien que près de 60% des INC étaient réalisées en urgence dans notre échantillon. Cette étude en population ainsi que les études incluses dans la méta-analyse n'exploraient cependant pas la mortalité à plus long terme. En revanche, l'étude de Tashiro et al. comparait la mortalité entre des patients atteints de RAS et d'autres indemnes de RA à 30 jours et à un an [7]. Dans cette cohorte rétrospective, le risque ajusté de décès chez les patients atteints de RAS n'était pas augmenté à 30 jours mais l'était à un an de façon indépendante. Malheureusement, les auteurs ne décrivaient pas les indices de risque. La surmortalité à long terme rapportée par ces auteurs peut être simplement liée à l'évolution naturelle du RAS malgré l'ajustement sur la FEVG et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), ce qui expliquerait la discordance avec notre résultat issu de la comparaison de deux populations atteintes de RAS, donc exempt de ce biais. Cette discordance peut également être expliquée par un manque de puissance de notre étude dans l'hypothèse où la surmortalité post-interventionnelle des patients avec RAS est réelle. La cause de mortalité à un an dans la population avec IEC était majoritairement non cardiaque contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, probablement du fait de comorbidités associées importantes.

4 Facteurs de risque échographiques de morbi-mortalité post-interventionnelle chez les patients atteints de rétrécissement aortique serré

La SA basse n'était pas associée à la mortalité à un an post-interventionnel dans notre analyse. Ce paramètre est mis en évidence comme facteur de risque indépendant de mortalité à 30 jours post-opératoire dans une étude prospective multicentrique qui incluait 147 patients atteints de RA modéré ou sévère [12]. Bien que ce paramètre reflète la sévérité du RA, il est peu étudié dans la littérature relative au pronostic du RAS car il comporte certaines limites liées à son calcul via l'équation de continuité. En effet, la mesure de la chambre de chasse du ventricule gauche est gênée par les calcifications aortiques et sa forme ovale influe sur sa mesure échographique en 2D avec une sous-estimation du degré de sténose de 24% selon Hoffman et al. [19–21].

Dans notre étude, la FEVG basse, la masse ventriculaire gauche indexée élevée et le gradient moyen trans-aortique élevé n'étaient pas associés à la morbi-mortalité post-interventionnelle. La présence d'une HTAP n'était associée qu'à la survenue d'ECVM en analyse univariée. Ces marqueurs témoignent pourtant de la gravité de la cardiopathie et ont été identifiés comme associés à la morbi-mortalité post-interventionnelle dans la littérature. Dans une cohorte prospective incluant 570 patients ayant eu une évaluation échocardiographique avant INC à risque élevé, la FEVG basse, l'hypertrophie du VG et le gradient moyen trans-aortique élevé étaient des facteurs prédictifs d'ECVM post-opératoires [22]. En effet, l'hypertrophie concentrique du VG lors de l'évolution du RAS entraîne une dysfonction systolo-diastolique avec *in fine* une altération de la FEVG. La présence d'une FEVG altérée chez un patient atteint de RAS traduit donc un stade évolué de la cardiopathie et doit faire discuter d'un changement valvulaire avant une INC à haut risque selon les recommandations européennes de cardiologie [6]. De la même façon, l'augmentation de 20mmHg du gradient moyen trans-aortique lors d'une épreuve d'effort témoigne d'un RA très sévère et oriente vers un potentiel remplacement valvulaire [23]. La présence d'une HTAP était un critère prédictif indépendant de mortalité à un an post-opératoire dans la cohorte rétrospective de Tashiro et al. [7]. L'HTAP peut être d'origine cardiaque, liée à l'évolution du RAS, post-capillaire par élévation des pressions dans les cavités cardiaques gauches du cœur et secondaire à la dysfonction

diastolique du VG. Elle revêt un pronostic sombre dans l'histoire naturelle du RAS avec une survie à deux ans sans traitement [24].

Le bas débit ($VESi \leq 35 \text{ ml.m}^{-2}$) est classiquement associé à une FEVG altérée lors de l'évolution avancée du RAS aboutissant à une dysfonction systolique. Le bas débit peut également être associé à une FEVG préservée et permet de définir deux entités : le bas débit à haut gradient ($> 40\text{mmHg}$), s'expliquant par une post-charge élevée ayant tendance à limiter le $VESi$; le bas débit paradoxal, lorsqu'il est associé à un gradient bas ($< 40\text{mmHg}$), peut correspondre à une petite taille de VG, une dysfonction diastolique marquée ou une hypertrophie importante du VG. Le bas débit à FEVG préservée a été étudié dans une cohorte rétrospective comparant 1450 patients stratifiés en trois groupes ($VESi > 35 \text{ ml.m}^{-2}$; $VESi 30\text{--}35 \text{ ml.m}^{-2}$; $VESi \leq 30 \text{ ml.m}^{-2}$) à une population contrôle de 1650 patients sans RA, le bas débit ($VESi \leq 30 \text{ ml.m}^{-2}$) était un facteur de risque indépendant de mortalité à cinq ans en comparaison à un débit normal ou élevé [25]. D'autres études ont montré de façon indépendante le pronostic péjoratif du bas débit paradoxal ainsi que du bas débit à haut gradient en comparaison à des patients présentant un débit préservé sur une période prolongée (cinq ans) [26,27]. Sachant que 75% de nos patients avaient une FEVG conservée et que la FEVG altérée n'était pas associée à la mortalité dans notre étude, le bas débit que nous avons mis en évidence comme facteur de mortalité à un an d'une INC dans notre population de RAS était probablement un bas débit à FEVG conservée. Nous n'avons cependant pas étudié spécifiquement cette variable composite. En prévision d'une chirurgie programmée chez les patients atteints de RAS, les recommandations européennes de cardiologie préconisent d'effectuer un remplacement valvulaire aortique (ou, à défaut, une dilatation de la valve aortique au ballon) dans les deux cas suivants : RAS symptomatique et chirurgie à risque intermédiaire ou élevé, RAS asymptomatique avec FEVG $< 50\%$ et chirurgie à risque élevé [23]. Le seul critère échographique qui apparaît dans l'algorithme de décision est la FEVG $< 50\%$ du fait de son lien étroit avec l'apparition de symptômes et de son pronostic péjoratif de survie à un an. Nos résultats indiquant que le bas débit est un facteur de risque important ainsi qu'un critère prédictif primordial de mortalité péri-interventionnelle, alors que la FEVG ne l'est pas, engagent à de futures recherches concernant les caractéristiques échographiques à prendre en compte dans la décision de remplacement valvulaire aortique avant INC.

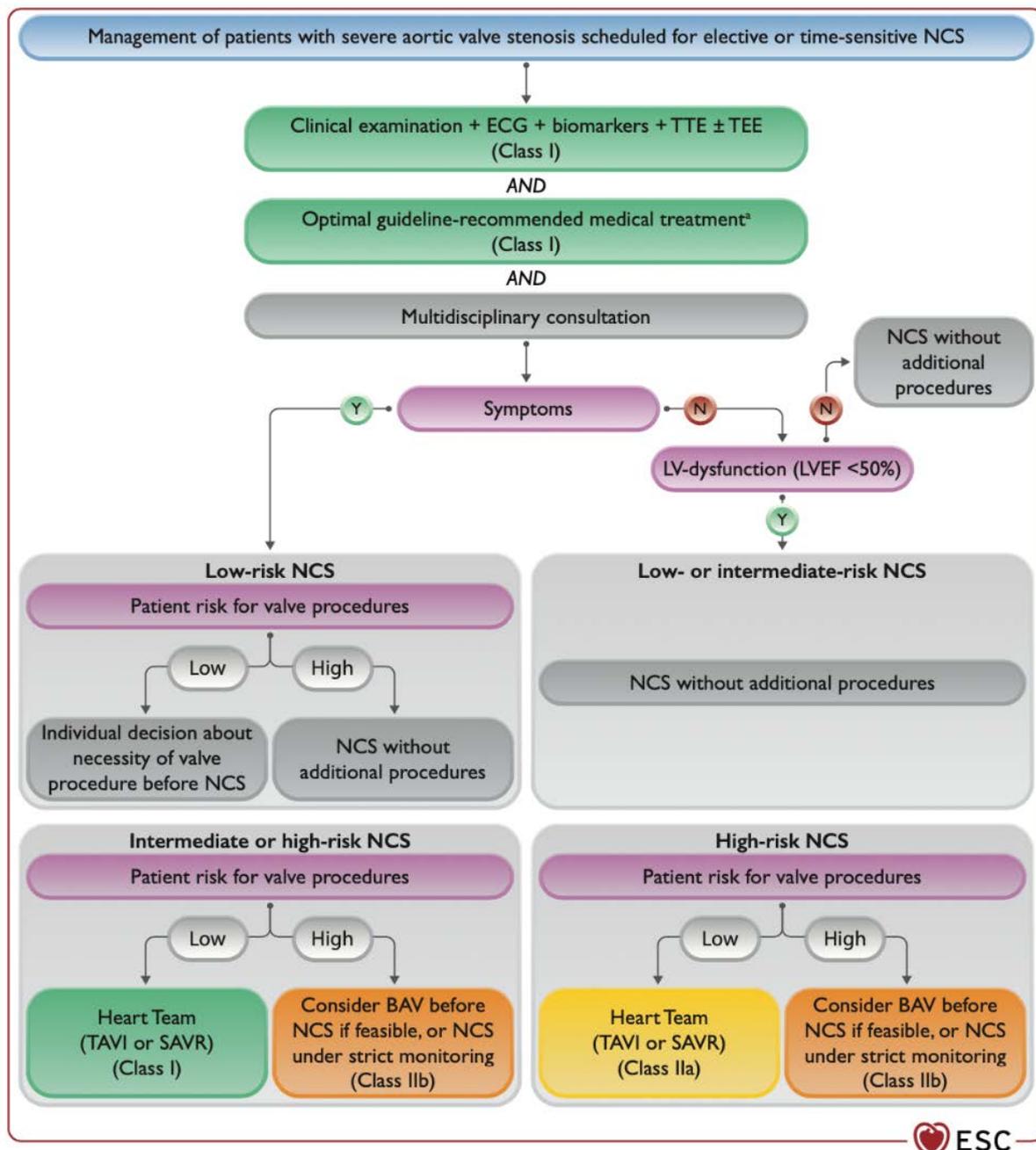


Figure 5. Prise en charge des patients atteints de rétrécissement aortique avant chirurgie non cardiaque selon les recommandations européennes de cardiologie 2022 (ESC Guidelines 2022 on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery) [6]

BAV : Valvuloplastie aortique par ballon ; ECG, électrocardiogramme; LV, Ventricule gauche; LVEF, Fraction d'éjection ventriculaire gauche; N, non; NCS, chirurgie non cardiaque; SAVR, remplacement valvulaire aortique chirurgical ; TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*; TTE, Echographie trans-thoracique ; TEE, Echographie trans-œsophagienne ; Y, oui.

5 Facteurs de risque médicaux liés à l'intervention et organisationnels de morbi-mortalité post-interventionnelle chez les patients atteints de rétrécissement aortique serré

Comme attendu, les patients atteints de RAS chez qui un ECVM post-opératoire était constaté présentaient davantage de comorbidités avec un score de Lee plus élevé que ceux sans ECVM. Le score de LEE est un score recommandé par la société française d'anesthésie réanimation pour la quantification du risque cardiaque lors d'une INC et qui permet ainsi de prédire le risque d'ECVM en particulier d'infarctus du myocarde péri-opératoire [28]. L'association de ces scores avec la mortalité à un an n'était en revanche pas retrouvée dans notre étude.

Notre étude mettait en évidence l'IMC bas comme facteur de risque de mortalité. Ce résultat est en accord avec l'étude prospective multicentrique de MacIntyre et al. qui incluait 147 patients atteints de RA modéré ou sévère et qui mettait en évidence l'albuminémie basse comme facteur prédictif de mortalité à 30 jours post-opératoires [12]. En effet, l'IMC bas et l'albuminémie basse témoignent d'une moindre réserve protéique face à l'inflammation et au catabolisme de la chirurgie [29].

La présence de symptômes cardiovasculaires liés au RAS (Score NYHA III/IV, syncope, angor) est un facteur prédictif indépendant de surmortalité post-opératoire à un an ainsi que d'ECVM [9,18,30,31]. Les sociétés européennes et américaines de cardiologie l'ont d'ailleurs intégrée comme critère en faveur du remplacement valvulaire avant chirurgie non cardiaque à risque intermédiaire ou élevé, ainsi que dans le cadre de l'évolution naturelle du RAS [30,31]. La présence de symptômes cardiovasculaires liés au RAS n'était pourtant pas associée à la survenue d'ECVM post-interventionnels dans notre population, probablement du fait d'un manque de puissance.

Dans notre étude, le caractère urgent de la chirurgie était mis en évidence comme facteur de risque d'ECVM. Ce critère est connu comme prédictif de surmortalité dans la population générale [32], il était également décrit comme facteur de mortalité post-opératoire dans une cohorte prospective incluant 147 patients avec RA récemment publiée [12]. Ce résultat s'inscrit dans un continuum entre la morbidité et la mortalité post-opératoire et montre l'intérêt d'étudier ces deux composantes pronostiques. La réalisation d'une INC en urgence implique en soi une condition sous-

jacente de morbidité, favorise l'absence d'évaluation et de conditionnement péri-opératoire optimal, et gêne au transfert du patient vers un centre adapté ou, le cas échéant, le remplacement valvulaire aortique préopératoire.

La transfusion globulaire pré ou per-interventionnelle ne différait pas de façon significative que ce soit dans notre analyse univariée d'ECVM ou de mortalité. Pourtant la transfusion peut être un marqueur prédictif de morbi-mortalité post-opératoire car elle témoigne d'une fragilité préopératoire (anémie carencielle, maladie hématologique, comorbidités associées) ou de complications hémorragiques liées à l'intervention [33]. Une récente étude de cohorte rétrospective comparant 288 patients avec RAS à 203 patients ayant bénéficié d'un remplacement de valve aortique montrait que l'hémoglobémie basse était un facteur de risque indépendant d'ECVM et de mortalité à 30 jours après INC [30]. L'anémie et la transfusion sont d'autant plus mal tolérées chez les patients atteints de RAS du fait de leur susceptibilité à l'ischémie myocardique et à l'œdème aiguë pulmonaire de surcharge.

Le séjour en USC ou réanimation dans les suites post-interventionnelles était associé à la survenue d'ECVM à 30 jours mais pas à la mortalité à un an. Cette association est probablement due au transfert post-interventionnel immédiat des patients les plus fragiles dans ces unités ou secondairement en cas d'ECVM. La surveillance renforcée des patients dans ces unités favorise également le diagnostic d'ECVM.

Conclusion

L'exposition des patients atteints de rétrécissement aortique serré à une intervention non cardiaque à risque faible ou intermédiaire ne semble pas être associée à une augmentation de la mortalité à un an. Néanmoins le bas débit apparaît comme facteur de risque indépendant de mortalité post-interventionnelle, ce qui souligne l'importance de l'évaluation échocardiographique préalable chez ces patients et engage à de futures recherches sur ce marqueur.

Liste des tables

Tableau 1. Principales études comparant la mortalité et l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs post-opératoires entre des patients atteints de rétrécissement aortique serrés, non serrés et sans rétrécissement aortique	13
Tableau 2. Différentes interventions	21
Tableau 3. Caractéristiques socio-démographiques et médicales des patients globalement, selon la mortalité à un an post-interventionnelle, et selon la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à 30 jours (N=63 patients avec rétrécissement aortique sévère et intervention non-cardiaque)	23
Tableau 4. Caractéristiques échographiques des patients globalement, selon la mortalité à un an post-interventionnelle, et selon la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à 30 jours (N=63 patients avec rétrécissement aortique sévère et intervention non-cardiaque)	24
Tableau 5. Caractéristiques péri-opératoires des patients globalement, selon la mortalité à un an post-interventionnelle, et selon la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs à 30 jours (N=63 patients avec rétrécissement aortique sévère et intervention non-cardiaque)	25
Tableau 6. Association entre les caractéristiques des patients et la mortalité à un an de suivi avec analyse uni et multivariée de Cox (N=63 patients avec rétrécissement aortique sévère et intervention extracardiaque).....	26

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de flux	20
Figure 2. Histogramme de distribution des scores de propension selon l'exposition à une intervention non-cardiaque, avant appariement (N=1171 patients) et après appariement (N=189 patients).....	27
Figure 3. Différences moyennes standardisées des covariables chez les patients porteurs de rétrécissement aortique serré exposés ou non à une intervention non cardiaque, avant appariement (disques rouges, N=1171 patients) et après appariement (disques bleus, N=189 patients)	28
Figure 4. Courbes de survie à un an de suivi de Kaplan-Meier pour les patients atteints de rétrécissement aortique serré exposés ou non à une intervention non cardiaque.....	29
Figure 5. Prise en charge des patients atteints de rétrécissement aortique avant chirurgie non cardiaque selon les recommandations européennes de cardiologie 2022 (ESC Guidelines 2022 on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery) [6]	35

Références

- [1] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 2006;368:1005–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8).
- [2] Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic Stenosis in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1002–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.015>.
- [3] Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:162–72. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202>.
- [4] Rassi AN, Pibarot P, Elmariah S. Left Ventricular Remodelling in Aortic Stenosis. *Can J Cardiol* 2014;30:1004–11. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.026>.
- [5] Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial Index of Cardiac Risk in Noncardiac Surgical Procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM197710202971601>.
- [6] Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;ehac270. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>.
- [7] Tashiro T, Pislaru SV, Blustin JM, Nkomo VT, Abel MD, Scott CG, et al. Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis: a reappraisal in contemporary practice. *Eur Heart J* 2014;35:2372–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu044>.
- [8] Kwok CS, Bagur R, Rashid M, Lavi R, Cibelli M, de Belder MA, et al. Aortic stenosis and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;240:145–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.037>.
- [9] Agarwal S, Rajamanickam A, Bajaj NS, Griffin BP, Catacutan T, Svensson LG, et al. Impact of Aortic Stenosis on Postoperative Outcomes After Noncardiac Surgeries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:193–200. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000091>.
- [10] Mizuno R, Yamagami S, Higashi T, Nakada Y, Takeda Y, Okayama S, et al. Major Non-Cardiac Surgery Is a Risk Factor for Rapid Hemodynamic Progression of Non-Rheumatic Aortic Stenosis. *Circ J* 2015;79:867–72. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1111>.
- [11] Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, Cha S, Khandheria BK, Chaliki HP. Cardiac Risk in Patients Aged >75 Years With Asymptomatic, Severe Aortic Stenosis Undergoing Noncardiac Surgery. *Am J Cardiol* 2010;105:1159–63. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.019>.
- [12] MacIntyre PA, Scott M, Seigne R, Clark A, Deveer F, Minchin I. An Observational Study of Perioperative Risk Associated with Aortic Stenosis in Non-Cardiac Surgery. *Anaesth Intensive Care* 2018;46:207–14. <https://doi.org/10.1177/0310057X1804600211>.

- [13] Leibowitz D, Rivkin G, Schiffman J, Rott D, Weiss AT, Mattan Y, et al. Effect of Severe Aortic Stenosis on the Outcome in Elderly Patients Undergoing Repair of Hip Fracture. *Gerontology* 2009;55:303–6. <https://doi.org/10.1159/000209245>.
- [14] Kertai MD, Bountiokos M, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Sozzi F, et al. Aortic stenosis: an underestimated risk factor for perioperative complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Med* 2004;116:8–13. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.07.012>.
- [15] Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, Cook EF, Lee RT, Lee TH. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2001;87:505–9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01421-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01421-1).
- [16] Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis: Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation* 1997;95:2262–70. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.9.2262>.
- [17] Varennes O, Six I, Mentaverri R, Kamel S. Mécanismes physiopathologiques du rétrécissement aortique calcifié. *Rev Francoph Lab* 2017;2017:25–32. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(17\)30236-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(17)30236-8).
- [18] Andersson C, Jørgensen ME, Martinsson A, Hansen PW, Gustav Smith J, Jensen PF, et al. Noncardiac Surgery in Patients With Aortic Stenosis: A Contemporary Study on Outcomes in a Matched Sample From the Danish Health Care System: Aortic stenosis and noncardiac surgery. *Clin Cardiol* 2014;37:680–6. <https://doi.org/10.1002/clc.22324>.
- [19] Hoffman R, Flachskampf FA, Hanrath P. Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal ecocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:529–34. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90060-E](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90060-E).
- [20] Bax JJ, Delgado V. Advanced imaging in valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:209–23. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.1>.
- [21] Gaspar T, Adawi S, Sachner R, Asmer I, Ganaeem M, Rubinshtein R, et al. Three-Dimensional Imaging of the Left Ventricular Outflow Tract: Impact on Aortic Valve Area Estimation by the Continuity Equation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:749–57. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.05.001>.
- [22] Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, Cook EF, Lee RT, Lee TH. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2001;87:505–9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01421-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01421-1).
- [23] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2022;75:524. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.05.006>.
- [24] Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Heart* 1973;35:41–6. <https://doi.org/10.1136/hrt.35.1.41>.
- [25] Rusinaru D, Bohbot Y, Ringle A, Maréchaux S, Diouf M, Tribouilloy C. Impact

of low stroke volume on mortality in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;39:1992–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy123>.

[26] Clavel M-A, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of Patients With Aortic Stenosis, Small Valve Area, and Low-Flow, Low-Gradient Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1259–67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.054>.

[27] Maréchaux S, Rusinaru D, Altes A, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C. Prognostic Value of Low Flow in Patients With High Transvalvular Gradient Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009299. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009299>.

[28] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation* 1999;100:1043–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.10.1043>.

[29] Waseem S, Lenihan J, Davies B, Rawal J, Hull P, Carrothers A, et al. Low body mass index is associated with increased mortality in patients with pelvic and acetabular fractures. *Injury* 2021;52:2322–6. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.04.066>.

[30] Luis SA, Dohaie A, Chandrashekar P, Scott CG, Padang R, Lokineni S, et al. Impact of Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis on Perioperative Outcomes Following Major Noncardiac Surgery. *Mayo Clin Proc* 2020;95:727–37. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.10.038>.

[31] Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Shirai S, Kanamori N, et al. Elective Non-Cardiac Surgery in Patients With Severe Aortic Stenosis — Observations From the CURRENT AS Registry —. *Circ J* 2020;84:1173–82. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0026>.

[32] Mullen MG, Michaels AD, Mehaffey JH, Guidry CA, Turrentine FE, Hedrick TL, et al. Risk Associated With Complications and Mortality After Urgent Surgery vs Elective and Emergency Surgery: Implications for Defining “Quality” and Reporting Outcomes for Urgent Surgery. *JAMA Surg* 2017;152:768. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0918>.

[33] Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical Risk Factors, Morbidity, and Mortality in Elderly Patients. *J Am Coll Surg* 2006;203:865–77. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.026>.

Annexe 1

Annexe 1. Risque chirurgical en fonction du type de chirurgie

Low surgical risk (<1%)	Intermediate surgical risk (1–5%)	High surgical risk (>5%)
<ul style="list-style-type: none"> • Breast • Dental • Endocrine: thyroid • Eye • Gynaecological: minor • Orthopaedic minor (meniscectomy) • Reconstructive • Superficial surgery • Urological minor: (transurethral resection of the prostate) • VATS minor lung resection 	<ul style="list-style-type: none"> • Carotid asymptomatic (CEA or CAS) • Carotid symptomatic (CEA) • Endovascular aortic aneurysm repair • Head or neck surgery • Intraperitoneal: splenectomy, hiatal hernia repair, cholecystectomy • Intrathoracic: non-major • Neurological or orthopaedic: major (hip and spine surgery) • Peripheral arterial angioplasty • Renal transplants • Urological or gynaecological: major 	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenal resection • Aortic and major vascular surgery • Carotid symptomatic (CAS) • Duodenal-pancreatic surgery • Liver resection, bile duct surgery • Oesophagectomy • Open lower limb revascularization for acute limb ischaemia or amputation • Pneumonectomy (VATS or open surgery) • Pulmonary or liver transplant • Repair of perforated bowel • Total cystectomy

Annexe 2. Score de Lee

Score de risque cardiaque de Lee	
Calcul du score de Lee classique	Facteur de risque
1 point	Chirurgie à haut risque définie par une chirurgie vasculaire suprainguinale, intrathoracique ou intrapéritonéale
1 point	Coronopathie définie par un antécédent d'infarctus du myocarde un angor clinique, une utilisation de nitrés, une onde Q sur l'ECG ou un test non invasif positif
1 point	Insuffisance cardiaque définie par un antécédent d'insuffisance congestive, d'œdème pulmonaire, une dyspnée nocturne paroxystique, des crépitements bilatéraux ou un galop B3, ou une redistribution vasculaire radiologique
1 point	Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident cérébral ischémique transitoire
1 point	Diabète sous insulinothérapie
1 point	Insuffisance rénale chronique définie par une créatinine > 2,0 mg/dL (177 µmol/L)

Annexe 2

Annexe 3. Score de Charlson

Items	Pondération
Infarctus du myocarde	1 point
Insuffisance cardiaque congestive	1 point
Maladies vasculaires périphériques	1 point
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplégie)	1 point
Démence	1 point
Maladies pulmonaires chroniques	1 point
Maladies du tissu conjonctif	1 point
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1 point
Diabète sans complication	1 point
Maladies hépatiques légères	1 point
Hémiplégie	2 points
Maladies rénales modérées ou sévères	2 points
Diabète avec atteinte d'organe cible	2 points
Cancer	2 points
Leucémie	2 points
Lymphome	2 points
Myélome Multiple	2 points
Maladie hépatique modérée ou sévère	3 points
Tumeur métastasée	6 points
SIDA	6 points

AUTEUR : Nom : LEBEL **Prénom :** Nathan
Date de Soutenance : Lundi 17 octobre 2022
Titre de la Thèse : Évaluation de la morbi-mortalité péri-opératoire des patients ayant un rétrécissement aortique serré lors d'une chirurgie extra-cardiaque.
Thèse - Médecine - Lille 2022
Cadre de classement : Médecine
DES : Anesthésie - Réanimation
Mots-clés : Rétrécissement aortique, Bas débit, Intervention non cardiaque

Résumé :

Contexte : Le risque de morbi-mortalité associé à la réalisation d'une intervention non cardiaque chez les patients atteints de rétrécissement aortique serré reste débattu. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'association entre l'exposition à une intervention non cardiaque et la mortalité à un an dans une cohorte de patients présentant un rétrécissement aortique serré. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs de risque cliniques, échographiques et organisationnels de mortalité et d'événements cardio-vasculaires majeurs post-interventionnels.

Matériels et Méthodes : Cette analyse secondaire d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique explorant le pronostic des patients porteurs de rétrécissement aortique, incluait tous les patients présentant un rétrécissement aortique sévère et exposés à une intervention non cardiaque ainsi qu'un échantillon contrôle (2 :1) de patients présentant un rétrécissement aortique sévère et non exposés à une intervention non cardiaque. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes à un an post-interventionnelle ou de suivi. Le critère de jugement secondaire était la survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs dans les 30 jours post-interventionnels. Des analyses de Cox uni puis multivariées et après appariement par score de propension étaient réalisées.

Résultats : Le risque de décès à un an était significativement plus élevé en cas d'âge élevé (Hazard ratio (HR) : 1,07 IC 95%, 1,004-1,235 ; P = 0,037), d'IMC bas (HR : 1,11 IC 95%, 1,002-1,154 ; P = 0,044) ou de bas débit cardiaque pré-interventionnel (HR : 3,33 ; P = 0,009). Dans l'analyse multivariée, seul le bas débit cardiaque était indépendamment associé à un excès de risque de mortalité à un an (HR ajusté : 3,34 ; P = 0,023). Le risque de décès à un an n'était pas augmenté chez les patients atteints de rétrécissement aortique sévère et exposés à une intervention non cardiaque (n=63) par rapport aux non exposés (n=126) (HR = 1,32 ; IC 95%, 0,75-2,34).

Conclusion : Notre étude indique la bonne tolérance globale de l'intervention non cardiaque chez les patients atteints de rétrécissement aortique sévère. Par ailleurs, le bas débit cardiaque est un facteur de risque indépendant de mortalité post-interventionnelle et mériterait une évaluation plus spécifique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER
Assesseurs : Monsieur le Docteur Alexandre ALTES
Madame le Docteur Delphine DEBLAUWE
Directeur : Monsieur le Docteur Vincent COLAS