

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 28 septembre 2023

Par Martin FAURE

**Association entre la maladie artérielle périphérique et le
rétrécissement aortique calcifié :
Quelle influence sur la mortalité après remplacement valvulaire
aortique chirurgical ?**

Thèse dirigée par M. le Professeur Julien MAGNE

Examineurs :

M. le Professeur Pierre-Marie PREUX, Président et Juge

M. le Professeur Victor ABOYANS, Juge

M. le Professeur Philippe LACROIX, Juge

M. le Professeur Julien MAGNE, Directeur et Juge

Mme le Docteur Émilie AUDITEAU, Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 septembre 2023

Par Martin FAURE

**Association entre la maladie artérielle périphérique et le rétrécissement aortique calcifié :
Quelle influence sur la mortalité après remplacement valvulaire aortique chirurgical ?**

Thèse dirigée par M. le Professeur Julien MAGNE

Examineurs :

M. le Professeur Pierre-Marie PREUX, Président et Juge

M. le Professeur Victor ABOYANS, Juge

M. le Professeur Philippe LACROIX, Juge

M. le Professeur Julien MAGNE, Directeur et Juge

Mme le Docteur Émilie AUDITEAU, Membre invité



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2019 au 31.08.2023

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

*À toute ma famille,
À Pierre GRANIER, un homme droit, exemplaire, inspirant,
et à Anne-Marie GRANIER,
À tous mes amis, vraiment tous,
À tous ceux qui m'ont construit,
À Jean Jacques MANDAGARAN, à Kader BENTAÏBA, à Didier MACHARD,
et à tous mes anciens coéquipiers et éducateurs du FCTT,
À Maria SEMERJIAN, et à tous les autres sportifs que j'ai rencontrés et qui m'ont inspiré,
À tous les professionnels qui m'ont encadré dans mon parcours d'internat,
et à tous les professionnels avec qui j'ai eu la chance de collaborer,
À tous ceux qui ont contribué à ce travail, et plus particulièrement,
le Dr Guillaume GSCHWIND, Mme Aurélie REJASSE, Garance LUX et Manon CANÉ.*

Remerciements

À notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Santé Publique
Enseignant – Chercheur à l'UMR Inserm U1094, à l'IRD 270, et à l'USC INRAE 1501,
Univ. Limoges, CHU Limoges,
EpiMaCT - Epidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale, Institut
d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, OmegaHealth, Limoges, France
Centre de Données Cliniques et de Recherche (CDCR) – CHU de Limoges

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse et nous vous en remercions. Je tiens également à vous remercier de m'avoir accepté dans votre discipline.

Soyez assuré, Professeur PREUX, que votre gentillesse, l'attention singulière que vous m'accordez, ainsi que vos encouragements m'ont permis d'asseoir ce choix et d'être aujourd'hui entièrement épanoui dans cette discipline.

Au-delà de mon plus profond respect envers vous, je ne peux que réitérer l'expression de mes plus sincères remerciements pour la manière dont vous m'avez intégré dans votre équipe et pour toute la confiance que vous m'accordez. Aussi, vous avez constamment répondu à mes demandes d'échanges. Je ne peux que vous en être redevable.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Victor ABOYANS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Cardiologie

Chef de service de Cardiologie et Chef du Pôle Thorax-Abdomen du CHU de Limoges

Enseignant – Chercheur à l'UMR Inserm U1094, et à l'IRD 270, Univ. Limoges, CHU Limoges,

EpiMaCT - Epidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale, Institut

d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, OmegaHealth, Limoges, France

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail en acceptant de juger ce dernier.

J'ai entièrement conscience qu'il s'agit d'un sujet qui vous tient particulièrement à cœur, et pour lequel vous contribuez considérablement au sein des sociétés savantes de cardiologie, et plus amplement au sein de la communauté scientifique.

J'espère que vous apprécierez notre travail.

Recevez, à travers ce travail, le témoignage de mon profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Philippe LACROIX

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Médecine Vasculaire

Chef de service de Médecine Vasculaire au CHU de Limoges

Enseignant – Chercheur à l'UMR Inserm U1094, et à l'IRD 270, Univ. Limoges, CHU Limoges,

EpiMaCT - Epidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale, Institut

d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, OmegaHealth, Limoges, France

En tant que Chef de service de Médecine Vasculaire, votre présence au sein de ce jury nous est précieuse et nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Naturellement, vous portez un intérêt très particulier à cette thématique pour laquelle vous contribuez aussi pleinement au sein de la communauté scientifique.

Je vous prie d'accepter le témoignage de ma profonde reconnaissance.

À notre Maître, Directeur, et Juge

Monsieur le Professeur Julien MAGNE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Santé Publique

Chef de service du Centre de Données Cliniques et de Recherche (CDCR) au CHU de Limoges

Enseignant – Chercheur à l'UMR Inserm U1094, et à l'IRD 270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale, Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, OmegaHealth, Limoges, France

Vous m'avez accompagné dès mon début d'internat. J'ai le sentiment d'avoir débuté cette discipline au meilleur des moments. J'ai toujours été impressionné par toutes vos connaissances et toutes vos capacités pour mener de front tant de missions professionnelles, et ce, avec toute la passion que vous y mettez.

Vous m'avez soutenu en permanence et vous avez été bienveillant en toutes circonstances. Vous avez toujours été à mon écoute et vous avez toujours répondu à mes sollicitations et questionnements. Je vous dois beaucoup dans mon parcours. Vous m'avez accordé très rapidement beaucoup de confiance et d'autonomie qui m'ont permis d'avancer. J'ai toujours ressenti beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés. Vous me montrez constamment l'exemple et vous avez grandement contribué à mon épanouissement actuel.

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et pour tout votre accompagnement dans ce travail. Puis-je être à la hauteur de vos attentes.

Dans l'attente d'éventuels projets communs, soyez assuré, Pr MAGNE, de ma sincère reconnaissance et de ma loyauté envers vous.

À Mme le Docteur Émilie AUDITEAU

Maître de Conférences des Universités aux Facultés de Médecine et de Pharmacie de Limoges

Enseignant Chercheur à l'UMR Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges,
EpiMaCT - Epidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale,
Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, OmegaHealth, Limoges, France

Émilie, ta présence au sein de ce jury nous est chère et nous te remercions d'avoir accepté de siéger pour la soutenance de ce travail.

Je tiens sincèrement à te remercier de ta profonde gentillesse. Tu m'as beaucoup accompagné dès mon début d'internat.

Tu m'as confié des analyses et de l'accompagnement pour des travaux de thèse d'exercice ainsi que des cours à l'Université. Sois assurée de ma profonde reconnaissance, ces opportunités que tu m'as offertes ont toujours été des expériences très enrichissantes.

J'espère pouvoir continuer à collaborer à tes côtés.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AIT : Accident ischémique transitoire
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC : Accident vasculaire cérébral
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAD : Coronary Artery Disease
CCAM : Classification commune des actes médicaux
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10^e révision
CTCV : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CV : Cardiovasculaire
CVD : Cerebrovascular Artery Disease
DPI : Dossier patient informatisé
DRI : Direction de la Recherche et de l'Innovation
EACTS : European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EDTSA : Echodoppler des troncs supra-aortiques
EDAMI : Echodoppler artériel des membres inférieurs
ESC : European Society of Cardiology
ESVS : European Society for Vascular Surgery
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HR_a : Hazard ratio ajusté
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche
HTA : Hypertension artérielle
IC : Insuffisance cardiaque
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
IQR : Intervalle interquartile
IMC : Indice de masse corporelle
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPP : Identifiant permanent du patient
IPS : Index de pression systolique
IRC : Insuffisance rénale chronique
LDL-c : Low density lipoprotein cholesterol
MACE: Major Adverse Cardiac Events

MAP : Maladie artérielle périphérique
MC : Maladie coronarienne
MCV : Maladie cérébrovasculaire
MPV : Maladie polyvasculaire
NYHA : New York Heart Association
OR_a : Odds ratio ajusté
PAC : Pontage aorto-coronarien
PAD : Peripheral Artery Disease
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
RA : Rétrécissement aortique
RAA : Rhumatisme articulaire aigu
RAC : Rétrécissement aortique calcifié
RSS : Résumé de sortie standardisé
RVA : Remplacement valvulaire aortique
SAVR : Surgical aortic valve replacement
TAVR : Transcatheter aortic-valve replacement
TIM : Technicien d'information médicale

Table des matières

Introduction	25
I.1. Introduction générale	25
I.2. Le RAC	25
I.2.1. Épidémiologie du RAC	25
I.2.2. Physiopathologie	25
I.2.2.1. Physiopathologie de l'athérosclérose	26
I.2.2.2. Physiopathologie du RAC	26
I.2.3. Les facteurs de risque du RAC	27
I.2.4. Le pronostic.....	27
I.2.5. Prise en charge du RAC.....	28
I.3. La maladie artérielle périphérique	30
I.4. La maladie polyvasculaire	32
I.5. Rationnel de l'étude	32
II. Hypothèses et objectifs de l'étude	34
II.1. Hypothèses de recherche	34
II.2. Objectif principal	34
II.3. Objectifs secondaires.....	34
III. Matériel et méthodes	35
III.1. Matériel.....	35
III.1.1. Schéma d'étude	35
III.1.2. Population étudiée.....	35
III.1.2.1. Critères d'inclusion.....	35
III.1.2.2. Critères de non-inclusion.....	36
III.1.3. Recueil de données.....	36
III.1.3.1. Recueil de données à partir des DPI.....	36
III.1.3.2. Utilisation de la base de données PMSI du CHU de Limoges	37
III.1.3.3. Collecte des données relatives à la survie	40
III.2. Méthodes	42
III.2.1. Définitions.....	42
III.2.2. Variables	43
III.2.3. Critères de jugement	44
III.2.3.1. Critère de jugement principal	44
III.2.3.2. Critères de jugement secondaires.....	44
III.2.4. Méthodes statistiques.....	44
III.3. Considérations éthiques et réglementaires	46
IV. Résultats.....	49
IV.1. Population étudiée.....	49
IV.2. Caractéristiques de la population.....	51
IV.2.1. Caractéristiques de la population totale et selon la présence d'une MAP.....	51
IV.2.2. Prévalences et distributions de la MC, de la MCV, de la MAP et de la MPV.....	52
IV.3. Résultats secondaires	54
IV.3.1. Déterminants associés à la présence d'une MAP.....	54
IV.3.2. Analyses de survie en fonction de la présence d'une MAP	55
IV.3.2.1. Estimation de la fonction de survie	55
IV.3.2.2. Modèles à risques proportionnels	56

IV.3.2.2.1. Modèle sans prise en compte d'interaction.....	56
IV.3.2.2.2. Modèle avec prise en compte du terme d'interaction « MAP * Diabète »	58
IV.3.3. Analyses en sous-groupes.....	58
IV.3.3.1. Estimation des fonctions de survie.....	58
IV.3.3.1.1. Sous-groupe « MC - ».....	58
IV.3.3.1.2. Sous-groupe « MC + ».....	59
IV.3.3.2. Modèles à risques proportionnels.....	61
IV.3.3.2.1. Modèle sans prise en compte d'interaction.....	61
IV.3.3.2.2. Modèle avec prise en compte du terme d'interaction « MAP * Diabète »	62
IV.3.4. Analyses complémentaires.....	63
IV.3.4.1. Nombres d'atteintes athéromateuses.....	63
IV.3.4.1.1. Estimation de la fonction de survie.....	63
IV.3.4.1.2. Modèle à risques proportionnels.....	65
IV.3.4.2. La maladie polyathéromateuse.....	65
V. Discussion.....	67
V.1. Objectif principal.....	67
V.2. MAP.....	68
V.2.1. Déterminants.....	68
V.2.2. Survie.....	69
V.3. Analyses complémentaires.....	72
V.4. Forces.....	72
V.5. Limites.....	73
V.6. Perspectives.....	74
VI. Conclusion.....	76
Références bibliographiques.....	77
Annexes.....	85
Serment d'Hippocrate.....	98

Table des illustrations

Figure 1. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement du rétrécissement aortique calcifié (Calcific Aortic Stenosis–A Disease of the Valve and the Myocardium, Dweck M.R. <i>et al.</i>) (10).....	27
Figure 2. Indications de RVA et modes d'intervention dans la prise en charge du RA sévère, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease (29).	29
Figure 3. Diagramme de flux. Inclusion et statut des sujets opérés d'un RVA chirurgical.	50
Figure 4. Prévalences et distributions de la MC, de la MCV, de la MAP et des différentes combinaisons d'atteintes vasculaires dans la population étudiée (n=1 462).	53
Figure 5. Estimation de la fonction de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meir en fonction de la présence d'une MAP.	56
Figure 6. Estimation de la fonction de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meir en fonction de la présence d'une MAP dans le sous-groupe « MC - ».	59
Figure 7. Estimation de la fonction de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meir en fonction de la présence d'une MAP dans le sous-groupe « MC + ».	60
Figure 8. Estimation de la fonction de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meir en fonction du nombre d'atteintes athéromateuses.....	64
Figure 9. Analyses en sous-groupes de l'influence de la MC, de la MCV, de la MAP et de toutes les combinaisons de MPV sur la mortalité globale (n=1 462).	66

Table des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, facteurs de risque, comorbidités et données cliniques de base de la population étudiée en fonction de la présence d'une MAP.....	52
Tableau 2. Résultats de la régression logistique multivariée évaluant les déterminants associés à la présence d'une MAP parmi les sujets opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre d'un RAC au CHU de Limoges, 2000–2019 (n=1 462).	55
Tableau 3. Résultats du modèle à risques proportionnels évaluant la relation entre la présence d'une MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre de la prise en charge d'un RAC sévère (n=1 462).	57
Tableau 4. Résultats de l'analyse de survie par la méthode des risques proportionnels évaluant la relation entre la MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical ajustés sur les variables MC, Âge > 75 ans, Diabète, IRC ≥ stade III, BPCO, sur le terme d'interaction « MAP * Diabète » et avec stratification sur la variable Sexe (n=1 462)..	58
Tableau 5. Résultats des modèles à risques proportionnels évaluant la relation entre la présence d'une MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical selon la présence d'une MC.	62
Tableau 6. Résultats de l'analyse de survie par la méthode des risques proportionnels évaluant la relation entre la MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical avec prise en compte du terme d'interaction « MAP * Diabète » en fonction de la présence d'une MC (n=1 462).	63
Tableau 7. Résultats du modèle à risques proportionnels évaluant la relation entre le nombre d'atteintes vasculaires et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical avec ajustement sur l'âge, le diabète, l'IRC de stade ≥ 3 et la BPCO.	65

Introduction

I.1. Introduction générale

Les maladies cardiovasculaires (CV) représentent la 1^{ère} cause de mortalité dans le monde. En France, la mortalité CV a récemment régressé à la 2^{de} place derrière la mortalité par cancer. Cependant, elle reste la 1^{ère} cause de mortalité CV chez les femmes. La maladie athérosclérotique est la principale pathologie responsable des autres maladies CV (1). Le rétrécissement aortique (RA) est la valvulopathie la plus fréquente et fait partie des pathologies CV les plus fréquentes, après les coronaropathies et l'hypertension artérielle (HTA) (2). Le rétrécissement aortique dégénératif ou rétrécissement aortique calcifié (RAC) est la forme de rétrécissement aortique (RA) la plus prévalente dans le monde. Le RAC est caractérisé par un remodelage fibrocalcique progressif des feuillets valvulaires (également appelés cups ou sigmoïdes) (3).

I.2. Le RAC

I.2.1. Épidémiologie du RAC

Le RAC constitue la valvulopathie la plus fréquente en Europe (4) et affecte préférentiellement les tranches les plus âgées de la population (5). Dans les pays occidentaux, la prévalence du RAC, toutes sévérités confondues, est classiquement estimée comme affectant 5% de la population âgée de > 65 ans (6). À partir de plusieurs cohortes américaines regroupées (CHS, CARDIA, et ARIC), basées sur des données échocardiographiques, la prévalence d'un RAC modéré ou sévère chez les sujets âgés de ≥ 75 ans a été évaluée à 2,8% (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) : 2,1%–3,7%) (7). Dans le passé, l'étiologie principale du RA était le rhumatisme articulaire aigu (RAA). Actuellement, dans les pays occidentaux, la physiopathologie du RA est celle d'un processus inflammatoire présentant des caractéristiques similaires avec l'athérosclérose. Le RAC est une entité à part entière. Du fait de cette évolution épidémiologique, l'âge de la majorité des sujets diagnostiqués comme atteints d'un RAC est passé de 60 ans à 80 ans, et ce, en 50 ans (8).

La prévalence du RAC s'accroît avec la tendance démographique actuelle, à savoir une population de plus en plus vieillissante et atteinte de plus en plus de pathologies chroniques. Danielsen R. *et al.* ont rapporté dans leur étude intitulée AGES-Reykjavik, basée sur les données issues de l'institution « Statistics Island », que la prévalence de sujets âgés atteints d'un RAC devrait plus que doubler jusqu'en 2050. Cette augmentation concernerait tant les États-Unis que l'Europe. Plus précisément, à partir de leur modèle de simulation d'évolution épidémiologique, les auteurs projettent que les sujets atteints d'un RAC sévère et âgés de ≥ 70 ans doublent d'ici 2040 et triplent d'ici 2060 (9).

I.2.2. Physiopathologie

Le RAC et l'athérosclérose partagent des mécanismes physiopathologiques communs (10). Le paragraphe suivant va succinctement rappeler quelques mécanismes physiopathologiques de l'athérosclérose.

I.2.2.1. Physiopathologie de l'athérosclérose

L'athérosclérose est définie comme une maladie inflammatoire chronique pouvant affecter de manière focale différents territoires vasculaires. L'athérosclérose atteint préférentiellement les artères de moyen et de gros calibre, et plus particulièrement de manière focale, des zones privilégiées telles que les ostiums, les ramifications et les courbures ; parties de l'arbre artériel exposées à de faibles contraintes de cisaillement et où le flux sanguin n'est plus laminaire (11). La présence d'une atteinte athéromateuse dans un territoire vasculaire est généralement associée à la présence d'athérosclérose dans d'autres lits vasculaires. Ainsi, cette caractéristique lui attribue un caractère généralisé et la définit comme une pathologie systémique (12).

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à la genèse de l'athérosclérose sont complexes. L'athérosclérose affecte les artères par une accumulation progressive de lipides, de cellules inflammatoires, et d'éléments fibreux dans les parois vasculaires, notamment au niveau de l'endothélium (13).

Un âge élevé, l'hypercholestérolémie, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, le tabagisme, et un indice de masse corporelle (IMC) élevé sont des facteurs de risque majeurs de la maladie athérosclérotique. Les points communs de ces facteurs de risque avec l'athérosclérose est une augmentation progressive du stress oxydatif, de l'inflammation et d'une dysfonction endothéliale. Cependant, les mécanismes conduisant à la dysfonction endothéliale en elle-même sont différents et spécifiques de chacun des facteurs de risque, et dépendent du lit vasculaire concerné (14).

L'athérosclérose constitue le préalable physiopathologique de la maladie coronarienne (MC), de la maladie cérébrovasculaire (MCV) et de la maladie artérielle périphérique (MAP), ces dernières étant des entités à part entière de la maladie athérosclérotique.

I.2.2.2. Physiopathologie du RAC

Dans le RAC, la sténose se développe à partir de modifications fibrocalciques des cuspides de la valve, entraînant un épaississement de la valve, une ouverture réduite de celle-ci, et éventuellement un retentissement hémodynamique lors de l'éjection ventriculaire gauche (10).

Comme indiqué, le RAC et l'athérosclérose partagent des mécanismes physiopathologiques communs. Dans le RAC, les premières étapes physiopathologiques sont pour la plupart similaires avec l'athérosclérose, notamment le stress mécanique sur les parois vasculaires et la détérioration endothéliale. Le RAC est lui aussi caractérisé par une détérioration de l'endothélium vasculaire, atteinte qui favorise un dépôt lipidique, un dépôt de cellules inflammatoires et une néoangiogenèse.

À partir de cette dysfonction endothéliale, les dépôts lipidiques et de cellules inflammatoires s'accroissent, ce qui entretient et intensifie l'inflammation et la perméabilité endothéliale. Les lipoprotéines de basse densité transportant le cholestérol (ou low density lipoprotein cholesterol (LDL-c)) et la lipoprotéine(a) s'oxydent et stimulent une intense inflammation, ce qui entraîne une modification substantielle et permanente de l'endothélium des cuspides la valve aortique (Figure 1) (10,15). Des études observationnelles ont mis en évidence une association entre les LDL-c et le développement du RAC, et par conséquent ont motivé des études évaluant l'effet du contrôle de l'hypercholestérolémie sur le développement du RAC (16).

De même, à l'instar de l'athérosclérose, ces mécanismes physiopathologiques partagent de nombreux facteurs de risque communs, comme cela sera vu dans le paragraphe suivant.

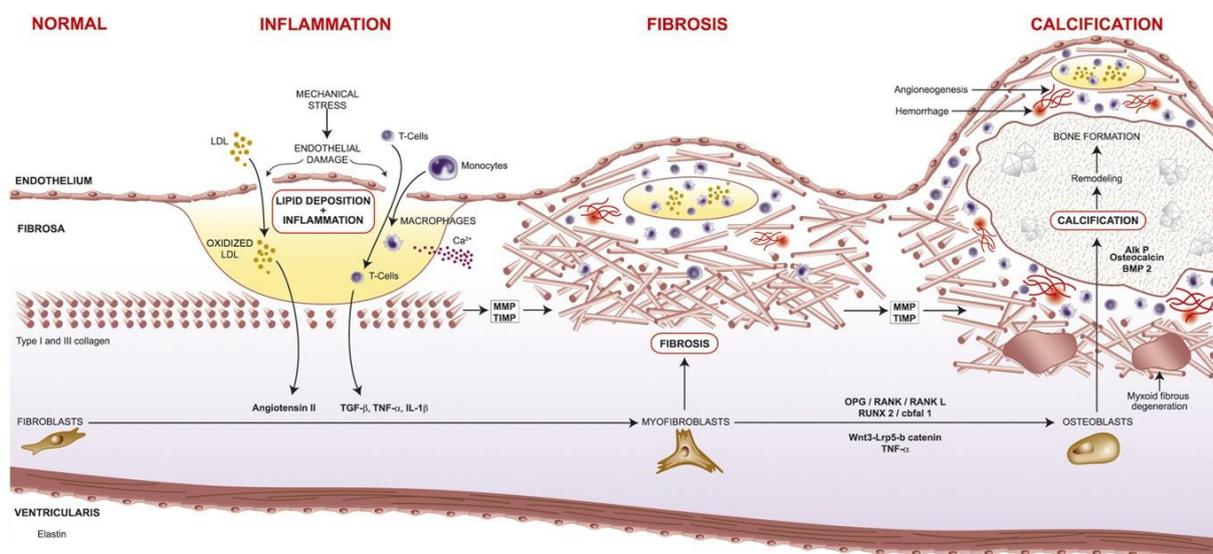


Figure 1. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement du rétrécissement aortique calcifié (Calcific Aortic Stenosis—A Disease of the Valve and the Myocardium, Dweck M.R. *et al.*) (10).

I.2.3. Les facteurs de risque du RAC

Les facteurs de risque associés au développement du RAC connus de la littérature sont, entre autres, un âge élevé, le sexe masculin, la consommation de tabac, l'hypercholestérolémie, un IMC élevé, le syndrome métabolique, la présence d'une MC, la présence d'une insuffisance rénale chronique (IRC), et la présence d'un diabète de type 2 (17). Certains de ces facteurs de risque augmentent particulièrement le degré de calcification vasculaire, qui est lui aussi décrit comme un facteur de risque indépendamment associé au développement du RAC (18).

Le tabagisme est un facteur de risque connu et confirmé dans la genèse d'un RAC. De plus, la seule étude prospective évaluant l'association entre la consommation de tabac, son intensité, et son sevrage avec la survenue d'un RAC a étendu les connaissances relatives à la nature de l'association entre le tabagisme et le développement d'un RAC (19). En effet, l'intensité de la consommation tabagique augmente le risque de développer un RAC. Les sujets consommant du tabac de manière active ont un risque multiplié par 1,30 (IC 95% : 1,12–1,51) par rapport aux sujets n'ayant jamais consommé de tabac. Cependant, les « anciens fumeurs » présenteraient une diminution importante du risque de présenter un RAC. Le risque de RAC favorisé par la consommation de tabac serait potentiellement réversible dès 1 à 5 ans après sevrage. Par ailleurs, cette même étude a montré qu'une consommation légère d'alcool était inversement associée à la survenue d'un RAC.

I.2.4. Le pronostic

Le RAC est responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante et pour lequel, à ce jour, il n'existe pas de traitement préventif ayant fait ses preuves. Et ce, bien que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans son développement soient désormais bien connus (20). Si l'on considère l'histoire naturelle du RAC, lorsque les premiers symptômes du RAC se manifestent, l'espérance de vie est estimée comme réduite d'environ 3 ans en l'absence de remplacement valvulaire aortique (RVA) (21). La principale cause de décès des sujets n'étant

pas opérés d'un RVA est d'origine cardiovasculaire (22). Il a également été montré que, parmi les sujets atteints d'un RAC sévère, la survie sans événement à 2 ans (événement considéré par un décès ou un RVA) était de 56% (23). De même, l'étude prospective réalisée par Otto C.M. *et al.* portant sur des sujets atteints d'un RAC sévère et asymptomatiques a montré que la probabilité de survie sans événement à 2 ans (événement considéré par un décès ou un RVA) était seulement de 21% (24). Les cardiopathies valvulaires, et particulièrement le RAC, sont des pathologies responsables d'une mortalité importante. Ces dernières ont fait l'objet d'évolutions notables et successives dans leur prise en charge. Cependant, le RAC est une cardiopathie valvulaire demeurant longtemps asymptomatique, et par conséquent, souvent non diagnostiqué avant l'apparition des premiers symptômes.

I.2.5. Prise en charge du RAC

Aucun traitement pharmacologique n'a montré ses preuves afin de ralentir la progression naturelle du RAC, y compris les statines qui avaient affiché une influence favorable pour diminuer le développement du RAC dans des études précliniques (25). Des traitements pharmacologiques sont cependant indiqués pour contrôler les effets hémodynamiques sur le ventricule gauche et avoir un effet protecteur sur le myocarde en cas d'insuffisance cardiaque associée, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (26). Cependant, de nouvelles molécules pharmacologiques ciblant la lipoprotéine(a) et les voies métaboliques du calcium sont en train d'être explorées par des essais cliniques (27,28).

Les recommandations 2021 de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) relatives aux indications et aux modes d'intervention dans la prise en charge du RA sont présentées sur la Figure 2 (29). L'indication du RVA se présente classiquement devant deux situations : soit le RA présente une expression cliniquement symptomatique, soit le RA est asymptomatique mais révèle des critères échocardiographiques de sévérité. En effet, lorsque les symptômes du RA se manifestent, le risque de mortalité augmente nettement et les recommandations thérapeutiques indiquent la nécessité d'un RVA en l'absence de contre-indication (30).

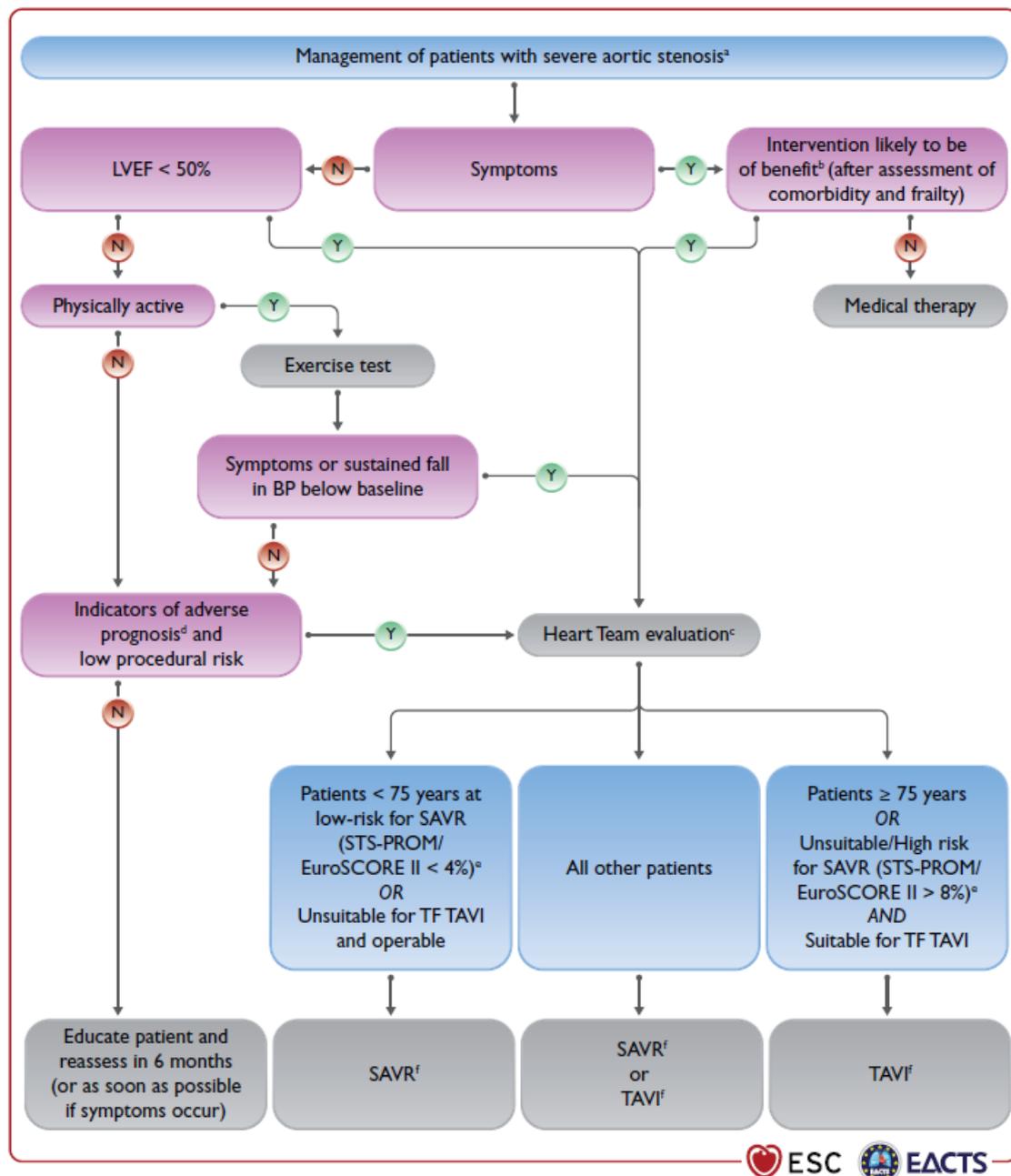


Figure 4 Management of patients with severe aortic stenosis. BP = blood pressure; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LVEF = left ventricular ejection fraction; SAVR = surgical aortic valve replacement; STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons – predicted risk of mortality; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; TF = transfemoral. ^aSee Figure 3: Integrated imaging assessment of aortic stenosis. ^bProhibitive risk is defined in Supplementary Table 5. ^cHeart Team assessment based upon careful evaluation of clinical, anatomical, and procedural factors (see Table 6 and table on Recommendations on indications for intervention in symptomatic and asymptomatic aortic stenosis and recommended mode of intervention). The Heart Team recommendation should be discussed with the patient who can then make an informed treatment choice. ^dAdverse features according to clinical, imaging (echocardiography/CT), and/or biomarker assessment. ^eSTS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>. ^fIf suitable for procedure according to clinical, anatomical, and procedural factors (Table 6).

Figure 2. Indications de RVA et modes d'intervention dans la prise en charge du RA sévère, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease (29).

I.3. La maladie artérielle périphérique

Concernant la maladie artérielle périphérique (MAP), le concept selon lequel il existerait le plus souvent une maladie coronarienne (MC) ou une maladie cérébrovasculaire (MCV) concomitantes, qu'elles soient diagnostiquées ou non, est admis (31). En effet, la MAP est une localisation spécifique de la maladie athérosclérotique et constitue le reflet d'un état avancé et d'un marqueur de sévérité de celle-ci. Elle est associée à une augmentation du risque de mortalité globale et plus spécifiquement de mortalité CV (32).

La prévalence de la MAP est élevée. Des études, menées à partir de données de plusieurs cohortes issues des États-Unis entre les années 1970 et 2000 ainsi que du recensement américain de 2000, ont estimé que 5,5% des américains âgés ≥ 40 ans étaient atteints d'une MAP (33). Celle-ci était définie à partir d'une mesure de l'index de pression systolique (IPS) $< 0,9$. Une étude plus récente prenant en compte les sujets ayant été revascularisés et ceux considérés comme « faux-négatif » par un dépistage à l'aide de l'IPS, la prévalence estimée de la MAP était de 7,2% chez les américains âgés ≥ 40 ans (34). Toujours d'après cette même étude datant de 2019 et menée par Benjamin E.J. *and al.*, la prévalence de la MAP, dépistée par l'IPS, est comparable chez les femmes et chez les hommes (5,9% vs. 5,0%). Aussi, une revue systématique incluant 34 études a rapporté que la prévalence de la MAP a augmenté de 13,1% depuis la dernière décennie dans les pays développés (34). L'enquête nationale américaine « US National Health and Nutrition Examination », quant à elle, a décrit une prévalence de la MAP de 4,3% parmi les sujets âgés ≥ 40 ans, toujours à partir d'un dépistage d'une artériopathie oblitérante des membres inférieures (AOMI) à l'aide d'un IPS $< 0,90$. Parmi les sujets âgés ≥ 70 ans, la prévalence atteignait 14,5% (35).

Hors cadre du RAC, il est observé que la prévalence de la MAP, notamment du fait de la définition utilisée, varie entre les études. En effet, certaines études limitent la définition de la MAP sur la présence d'une AOMI (basée le plus souvent sur la mesure de l'IPS), tandis que d'autres études prennent en compte l'existence d'antécédent de thromboendartériectomie avec ou sans pose d'endoprothèse endocavitaire associée et l'existence d'un antécédent d'un ou plusieurs pontages.

En 2012, une étude basée sur les données du registre "The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)" menée en 2005 avait montré que les sujets atteints d'athérosclérose spécifiquement au niveau des membres inférieurs présentaient une augmentation du risque de décès d'origine CV, d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC), ou encore d'hospitalisation pour un évènement thrombo-embolique (36).

Comparativement à une MC ou une MCV isolée, la MAP est décrite comme ayant le taux le plus élevé d'évènements CV majeurs (ou major adverse cardiovascular events (MACE)) (37,38).

Chez les sujets atteints d'une cardiopathie valvulaire, une MAP est également souvent associée, et plus particulièrement chez les sujets âgés atteints d'un RAC symptomatique. La recherche d'une MAP est nécessaire pour établir les scores utilisés pour estimer la mortalité post-opératoire d'une chirurgie cardiaque, tel que l'European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II). Dans le RAC, comme déjà évoqué, la MAP coexiste fréquemment avec une MC ou une MCV. L'existence de ces comorbidités a un effet considérable sur la prise en charge du RAC. En effet, si nécessaire, une revascularisation

coronarienne ou carotidienne peuvent être effectuées pendant le même temps opératoire d'un RVA chirurgical.

Aussi, la recherche de l'existence d'une MAP permet d'explorer l'accès vasculaire dans le cadre d'une indication de RVA par voie percutanée (ou transcatheter aortic-valve replacement (TAVR)). D'ailleurs, d'après les recommandations de l'ESC en collaboration avec l'European Society for Vascular Surgery (ESVS) concernant le diagnostic et le traitement de la MAP, une imagerie par tomodensitométrie avec injection de produit de contraste iodé (ou angioscanner) de l'aorte incluant les artères périphériques est l'examen standard dans le bilan pré-opératoire des sujets éligibles pour un RVA par TAVR (31).

Malgré l'existence de quelques méta-analyses s'intéressant à l'effet d'une MAP préexistante sur la mortalité et les MACE après TAVR, les données concernant la prévalence de la MAP chez les sujets atteints d'un RAC diffèrent selon les études (39). La méta-analyse d'Ueshima D. *et al.*, motivée par cette hétérogénéité de résultats concernant la prévalence et l'évaluation de l'effet de la MAP sur la survie dans le RAC, a montré que les sujets atteints de MAP et ayant été opérés d'un RAC par TAVR présentaient un risque de mortalité plus important que les sujets indemnes de MAP. Aussi, dans le RAC, il semblerait que les sujets atteints d'une MAP présentent un risque d'évènements CV supérieur aux sujets atteints uniquement de MC (37). De plus, dans le RAC, parmi les sujets présentant une seule atteinte athérosclérotique, ce sont les sujets atteints de MAP qui auraient le risque le plus élevé d'évènements CV. Cela pourrait s'expliquer par un état inflammatoire plus élevé dans la MAP comparativement à la MC. De plus, la présence d'une dyslipidémie et d'un diabète de type 2 concomitants serait plus importante chez les sujets atteints d'une MAP (ou « MAP + ») (40).

Ces résultats sont cependant à pondérer à la lumière de la méthodologie utilisée dans les études en question. En effet, dans le cadre du RAC, la MAP est quasi-exclusivement décrite parmi des sujets ayant été opérés d'un TAVR. C'est par exemple le cas des études PARTNER B et CoreValve U.S. qui rapportent respectivement une prévalence de 27,8% et de 41,3% (41,42). Étant donné qu'il s'agit d'une population atteinte d'un RAC sévère, l'estimation de la prévalence de la MAP dans cette population est élevée. Les études comparant les RVA par TAVR aux RVA chirurgicaux (ou Surgical Aortic Valve Replacement (SAVR)), études sponsorisées par des entreprises américaines de matériel cardiovasculaire médical, ont été réalisées sur des sujets présentant un faible risque opératoire. Ces études rapportent les mentions suivantes : « Our study has several limitations. The protocol-mandated selection criteria excluded important patient subgroups, such as *patients requiring treatment of coronary stenoses and patients with severe peripheral vascular disease* » (41) ; ou encore « Eligible patients had severe aortic-valve stenosis with suitable anatomy for TAVR or surgery and *no more than a predicted 3% risk of death by 30 days with surgery* » et « In conclusion, in a randomized trial involving patients with severe aortic stenosis *who were at low risk for death from surgery*, TAVR with a self-expanding supraannular bioprosthesis was noninferior to surgical aortic-valve replacement with respect to death from any cause or disabling stroke at 24 months » (42). En effet, étant donné l'historique des études analysant la survie après TAVR, d'abord sur des populations à haut risque chirurgical, puis à bas risque chirurgical, les résultats ont apporté une hétérogénéité dans les données de prévalence de la MAP chez les sujets atteints d'un RAC. Ainsi, la prévalence de la MAP dans ces populations peut s'éloigner de la population ciblée dans ce travail, à savoir les sujets atteints d'un RAC sévère. Dans les études citées ci-dessus, soit les sujets atteints de MAP n'ont pas été inclus, soit les sujets étaient des sujets avec un risque chirurgical faible à modéré, c'est-à-dire des sujets n'étant potentiellement

pas atteints de MC, de MCV ou encore de MAP. En effet, les sujets atteints de MAP présentent souvent plusieurs comorbidités, et par conséquent, un risque chirurgical potentiellement élevé.

La prévalence de la MAP chez les sujets atteints d'un RAC symptomatique et non éligibles pour un RVA chirurgical rapportée dans les recommandations de l'ESC et de l'ESVS relatives au diagnostic et à la prise en charge de la MAP (2017) est d'environ 40% (31). L'existence d'une majorité d'études s'intéressant à l'effet de la MAP sur le pronostic des sujets opérés par TAVR s'explique par la nécessité d'un dépistage systématique de la MAP dans le cadre du bilan pré-interventionnel. En effet, l'évaluation de la distribution et de l'étendue d'une MAP fait l'objet d'une importance particulière pour la faisabilité de l'acte interventionnel (43).

I.4. La maladie polyvasculaire

La maladie polyvasculaire (MPV) a été définie dans les recommandations 2017 de l'ESC comme une athérosclérose cliniquement significative dans au moins deux territoires artériels majeurs (31).

Il s'agit d'une entité à part entière de la maladie athérosclérotique qui a maintenant été très bien définie par la littérature. Il s'agit de la présence de la maladie athéromateuse, avec une expression symptomatique, dans plus d'un lit vasculaire tels que les artères coronaires, cérébrovasculaires et périphériques. Cette entité de la maladie athérosclérotique prend tout son sens de maladie systémique (44).

Les prévalences de la MPV et des différentes combinaisons d'atteintes de l'arbre artériel chez les sujets atteints d'un RAC sont très peu explorées. Dans le cadre du RAC, ces prévalences sont encore moins rapportées que celle de la MAP isolée dans la littérature.

Pourtant, il est connu que les sujets étant atteints de la maladie athérosclérotique sont à haut risque d'évènements CV. De même, lorsqu'il existe plusieurs localisations d'athérosclérose, le risque annuel d'évènements CV est encore plus important (45). Aussi, rappelons que l'athérosclérose et le RAC partagent des mécanismes physiopathologiques et des facteurs de risque communs.

I.5. Rationnel de l'étude

Dans la section « Mode d'intervention » des recommandations et des indications du RVA dans la prise en charge du RA symptomatique et asymptomatique conduites par l'ESC et l'EACTS (2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease), l'existence d'une MAP, et encore moins d'une MPV, n'apparaissent pas comme des comorbidités guidant directement la prise en charge du RAC (29). Ces comorbidités sont indirectement prises en compte et "noyées" dans le calcul de l'EuroSCORE II, ce qui, à nos jours, ne contribue pas à reconnaître le fardeau de la MPV, et plus particulièrement de la MAP sur la mortalité dans le RAC (46). Par ailleurs, soulignons que l'EuroSCORE II est un modèle de risque cardiovasculaire pour prédire la mortalité per- ou post-opératoire après une quelconque chirurgie cardiaque et parmi une population adulte « générique » (47). Le dépistage de la MAP dans un tel dessein ne contribue pas à mettre en œuvre une stratégie de prévention secondaire pour cette comorbidité, et ce, dès le diagnostic d'un RAC ou après un RVA. Toujours dans les recommandations de l'ESC et de l'EACTS relatives aux indications et aux modes d'intervention de la prise en charge du RA (à ne pas confondre avec les

recommandations de l'ESC et de l'ESVS relatives au diagnostic et à la prise en charge de la MAP), le dépistage d'une MAP et d'une MCV n'apparaissent pas de manière explicite et formelle comme des paramètres diagnostiques et pronostiques nécessaires, à la différence d'un dépistage d'une MC. En effet, l'angiographie coronarienne est essentielle avant un RVA pour déterminer une éventuelle indication de revascularisation coronarienne concomitante. Néanmoins, la temporalité d'une revascularisation coronarienne chez les sujets opérés par TAVR est sujette à discussion dans la littérature (48). En ce qui concerne les recommandations relatives au RVA chirurgical, les sujets atteints de MC et les femmes sont des sous-populations qui retiennent une attention particulière (49). Ce n'est pas le cas des sujets atteints de MAP. Les recommandations semblent encore trop largement prendre en compte uniquement la localisation coronarienne de la maladie athérosclérotique dans la prise en charge du RAC par RVA. Ce constat pourrait donc être le reflet de résultats lacunaires dans la littérature en ce qui concerne la sous-population de sujets atteints uniquement de MAP ou de MPV dans le cadre du RAC. La prise en charge reste uniforme bien que la MAP et la MPV, en dehors du RAC, ont montré une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues, de mortalité CV et de MACE. D'autant plus que, malgré une fréquente coexistence de la maladie athérosclérotique et de facteurs de risque CV communs chez les sujets atteints d'un RAC, une proportion non négligeable de ces sujets ne présentent pas de MC associée (50).

Comme vu plus haut, il n'a été retrouvé qu'une seule méta-analyse récente, datant de 2020 et incluant 26 études de 2002 à 2018 (68 581 sujets opérés par TAVR, dont 17 326 étaient atteints de MAP), qui avait pour objectif de déterminer l'effet de la MAP sur la mortalité. Cette méta-analyse était motivée par la discordance des résultats d'études précédentes sur le sujet (39). Aussi, les limites de ces études en ce qui concerne l'analyse de l'influence de la MAP sur la survie ont déjà été exposées. Les études prenaient en compte des sous-populations spécifiques, éloignées de la population cible, à savoir tous les sujets atteints d'un RAC sévère. De plus, aucune étude analysant l'effet d'une MAP préexistante sur la mortalité chez des sujets opérés par RVA chirurgical n'a été retrouvée, qui plus est, dans une population française.

Ce travail avait pour dessein d'évaluer voire de consolider le fardeau que pourrait représenter la MAP parmi les sujets opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre d'un RAC sévère. Plus précisément, cette étude avait pour objectif d'estimer la prévalence de la MAP parmi les sujets atteints d'un RAC sévère et d'évaluer l'effet de la MAP sur la mortalité toutes causes confondues.

II. Hypothèses et objectifs de l'étude

II.1. Hypothèses de recherche

L'hypothèse de recherche était que la prévalence de la MAP dans le RAC sévère serait élevée et que la présence d'une MAP serait associée à un risque de mortalité toutes causes confondues plus élevé chez les sujets opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre d'un RAC.

En sus, il s'agit d'ébaucher une potentielle future hypothèse de recherche, à savoir que le dépistage systématique d'une MAP lors du bilan pré-opératoire voire dès le diagnostic du RAC diminuerait la mortalité toutes causes confondues.

II.2. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de déterminer la prévalence de la MAP, sa distribution au sein des sujets également atteints de MC ou de MCV et de déterminer les différentes combinaisons d'atteintes vasculaires parmi les sujets ayant été opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre d'un RAC sévère au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges entre juin 2000 et le décembre 2019.

II.3. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient, d'une part, de déterminer les facteurs associés à la présence d'une MAP dans le RAC sévère, et d'autre part, d'étudier l'influence de la présence d'une MAP préexistante sur la survie des sujets opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre d'un RAC sévère au CHU de Limoges entre juin 2000 et le décembre 2019.

III. Matériel et méthodes

III.1. Matériel

III.1.1. Schéma d'étude

Cette étude correspond à une étude observationnelle, de cohorte, rétrospective, monocentrique et à visée analytique. Cette étude a été conduite à partir de plusieurs bases de données préexistantes sous la forme de fichiers Excel® conservées par les services de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (CTCV) et de Cardiologie du CHU de Limoges.

III.1.2. Population étudiée

III.1.2.1. Critères d'inclusion

L'étude a porté sur l'ensemble des sujets ayant été opérés d'un RVA chirurgical pour un RAC sévère au CHU de Limoges entre juin 2000 et décembre 2019.

Les sujets inclus dans la cohorte étaient uniquement des sujets opérés d'un RVA chirurgical. En effet, c'est en 2013 que le CHU de Limoges s'est vu reconnaître par l'agence régionale de santé Limousin la possibilité d'exercer l'activité de RVA percutané (ou TAVR) dans le RAC. Débutée dès l'obtention de cette autorisation, cette activité était estimée comme pouvant permettre la prise en charge, en moyenne, d'une trentaine de sujets par an. Lors de l'obtention de cette activité, le TAVR était initialement indiqué pour les sujets atteints d'un RAC sévère mais présentant une contre-indication au RVA chirurgical. Ensuite, les indications du TAVR ont été étendues aux sujets atteints d'un RAC sévère à risque chirurgical intermédiaire. Par définition, avant l'ère du TAVR (2000-2013), les sujets atteints d'un RVA sévère mais récusés pour un RVA chirurgical n'étaient pas dans les bases de données initiales de CTCV et de Cardiologie, et ne pouvaient pas non plus être retrouvés dans les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (absence de code issu de la Classification Internationale des Maladies, 10^e révision (CIM-10)) spécifique au RAC sévère, et en l'absence de chirurgie, aucun acte CCAM n'était codé). C'est pourquoi l'introduction des sujets opérés par TAVR, qui pouvaient être retrouvés à partir des données du PMSI, aurait pu introduire un biais dans l'estimation de la prévalence de la MAP ainsi que son effet sur la mortalité chez les sujets atteints d'un RAC sévère. Homogénéiser la population incluse dans cette étude selon une même méthode de RVA depuis 2000 semblait être un compromis pour obtenir la population la plus représentative des sujets atteints d'un RAC sévère sur toute la durée d'observation (2000-2019).

Même si les études PARTNER 1A (51) et 1B (41) publiées respectivement en 2010 et 2011, suivi de l'étude US CoreValve (52) publiée en 2014, ont montré la supériorité du TAVR par rapport à la chirurgie chez les sujets atteints d'un RAC sévère et à haut risque chirurgical, les sujets atteints d'une MC nécessitant une revascularisation par pontage sont, si possible, toujours opérés d'un RVA chirurgical. Étant donné la prévalence importante de l'existence de la combinaison MC + MAP, il a été supposé que la prévalence de la MAP de la population cible, c'est-à-dire celle opérée pour un RAC sévère, serait estimée plus précisément à partir des sujets opérés de RVA chirurgical car ces sujets nécessitaient bien souvent un ou des pontages associés. Outre les arguments avancés dans l'introduction concernant les études s'appuyant sur les registres de sujets opérés par TAVR (études portant sur des populations

avec un faible risque de mortalité opératoire et pouvant exclure les MAP), ce choix a aussi été grandement motivé par la date qui a servi de point de départ pour la constitution de la cohorte.

III.1.2.2. Critères de non-inclusion

Les sujets présentant au moins un des critères suivants n'ont pas été inclus dans le champ d'investigation de cette étude :

- RA d'origine non dégénérative (RAA ou RA avec malformation cardiaque congénitale) ;
- Antécédent d'endocardite infectieuse ou RVA indiqué sur endocardite infectieuse ;
- Antécédent de RVA ou tout autre remplacement valvulaire ;
- Antécédent de valvuloplastie aortique ou d'une autre valve ;
- RVA avec procédure de Bentall ;
- Dossier Patient Informatisé (DPI) non exhaustif (absence de compte-rendu d'hospitalisation (CRH) lors du RVA et absence de compte-rendu opératoire) ;
- RVA par voie percutanée (ou TAVR) ;
- Les sujets s'étant opposés à l'utilisation de leurs données médicales (cf. considérations éthiques et réglementaires).

Les sujets ayant été opérés d'un RVA par TAVR n'ont pas été inclus. Ils représentaient uniquement 4 sujets dans les bases de données initiales.

III.1.3. Recueil de données

Toutes les informations administratives et médicales ont été extraites du logiciel métier CROSSWAY® (permettant l'accès au dossier patient informatisé (DPI)) et de l'univers-infocentre BO-SAP® du CHU de Limoges. Il s'agissait, pour chaque sujet, de toutes les observations médicales, de tous les comptes rendus d'hospitalisation, de consultation de spécialiste, de consultation pré-anesthésique, des comptes rendus des analyses anatomopathologiques des pièces opératoires et des informations contenues dans le résumé standardisé de sortie (RSS) du PMSI du CHU de Limoges. Seules les données cliniques présentes avant la date exacte du RVA ont été prises en compte.

III.1.3.1. Recueil de données à partir des DPI

La base de données analysée a fait l'objet de jonctions de plusieurs bases de données. Premièrement, deux bases de données issues du service de CTCV du CHU de Limoges ont été jointes. L'une correspondait à une base de données contenant les résultats du bilan pré-opératoire initial, les déterminants de santé, les facteurs de risque, et les caractéristiques cliniques (à l'exception de l'existence d'une MAP) des sujets ayant été opérés pour un RAC au CHU de Limoges entre 2000 et 2010 (n=768). L'autre correspond à une base de données contenant les mêmes caractéristiques mentionnées ci-dessus, y compris l'existence d'une

MAP, des sujets ayant été opérés pour un RAC au CHU de Limoges entre 2006 et 2013 (n=462).

Il s'agit de deux bases de données implémentées manuellement par l'équipe de CTCV à partir des DPI ou des dossiers patients papiers (tous les services n'ayant pas eu accès à un DPI de manière simultanée).

Secondairement, une troisième base de données (n=658) issue du service de Cardiologie du CHU de Limoges a été jointe à la base de données précédente. Cette base de données a été implémentée à partir des sujets ayant réalisé une coronarographie dans le cadre du bilan pré-opératoire d'un RVA entre 2013 et 2019. La cohorte de sujets opérés d'un RVA sur cette période a été reconstituée grâce à une extraction à partir du logiciel métier de coronarographie du CHU de Limoges. Cette base a ensuite été implémentée manuellement par différents internes de Cardiologie du CHU de Limoges à partir des DPI des sujets.

Cette base de données était incomplète, dans le sens où celle-ci ne contenait pas l'ensemble des variables présentes dans les bases de données issues du service de CTCV. Dans cette troisième base, il existait également des données manquantes en ce qui concerne les variables communes aux différentes bases. La jointure de ces trois bases de données distinctes, la recherche et la suppression de doublons, l'implémentation des données manquantes à partir du logiciel CROSSWAY® (notamment sur les variables d'intérêt majeur comme la MC, la MCV et la MAP) ont été réalisées par Rim AYARI et Papa Ousseynou NGUER (53,54), respectivement étudiante en Master 2 et étudiant en Master 1 Santé Publique–mention Épidémiologie des Maladies Chroniques de la Faculté de Médecine de l'Université de Limoges au cours de l'année universitaire 2020–2021. Cette base de données a été le départ du projet de ce travail de thèse d'exercice à partir de la fin d'année 2021.

Par la suite, il a été remarqué que ces mêmes principales variables d'intérêt pouvaient avoir été retenues comme présentes au moment du RVA alors que celles-ci avaient été diagnostiquées après le RVA. Cette base de données a donc fait l'objet d'une relecture particulière de ces trois variables, ainsi qu'au passage de l'ensemble des autres variables. Cette base de données a été corrigée grâce à une relecture pour tous les sujets de l'ensemble de la cohorte des documents présents dans le DPI avant la date du RVA. Cela a permis de réduire encore plus le nombre de données manquantes. Cette base de données a également fait l'objet de l'ajout de nouvelles variables, comme le nombre de lésions tronculaires coronariennes, le nombre de pontages réalisés lors du RVA ou encore le type de MC, de MCV et de MAP (par exemple, l'existence d'une claudication intermittente, d'un antécédent de thromboendartériectomie, d'un antécédent de pontage artériel, ...). En effet, certains de ces critères n'étaient pas pris en compte, et des sujets étaient considérés, à tort, comme indemnes de MC, de MCV ou de MAP. Des sujets présentant des critères de non-inclusion ont également été identifiés lors de la relecture. Ce travail de relecture de la base de données et de recueil d'informations a été réalisé en collaboration avec Garance LUX et Manon CANÉ, étudiantes en Master 1 Biologie Santé Filière Santé–mention Épidémiologie des Maladies Chroniques de la Faculté de Médecine de l'Université de Limoges au cours de l'année universitaire 2021–2022, dans le cadre de leur stage de recherche au sein du Centre d'Épidémiologie, de Biostatistiques et Méthodologie de la Recherche (CEBIMER) du CHU de Limoges (55,56).

III.1.3.2. Utilisation de la base de données PMSI du CHU de Limoges

Devant la relative faible prévalence de sujets atteints d'une MAP et d'une MCV, ainsi que la présence de données manquantes résiduelles, les bases de données du PMSI de Médecine,

Chirurgie, Obstétrique du CHU ont été exploitées à l'occasion d'un stage au Service d'Information et d'Évaluation Médicale (SIME) du CHU de Limoges. Les informations recherchées ont été extraites à l'aide du logiciel BO-SAP WebIntelligence®. Les Identifiants Permanents du Patient (IPP), les codes diagnostics de la CIM-10 et la Classification Communes des Actes Médicaux (CCAM) ont permis de créer une méthodologie d'extraction de données afin de recueillir des informations qui auraient pu être oubliées du fait de la taille de la cohorte (n=1 462 sujets). La méthodologie d'extraction a été élaborée en portant une attention très particulière à tous les codes de la CIM-10 et tous les actes CCAM pouvant faire considérer un sujet comme atteint d'une MC, d'une MCV ou d'une MAP.

Dans un 1^{er} temps, l'ensemble des IPP et des informations civiles des sujets (nom marital, nom de naissance, date de naissance) ayant été opérés d'un RVA chirurgical sur la période comprise entre le 26/05/2000 (date d'implémentation du logiciel métier Web100T® de codage de l'activité et de gestion du PMSI au sein du SIME) et le 01/01/2020 ont été extraits.

Le filtre de l'extraction s'est basé sur la présence d'au moins l'un des cinq actes CCAM suivants dans un RSS de la base de données PMSI : DBKA001, DBKA003, DBKA006, DBKA009 ou DBKA011 (Annexe 3). Il s'agit des actes correspondant à un RVA chirurgical.

Les effectifs de la cohorte de la base de données implémentée par les différents étudiants et celle extraite n'étaient pas identiques. Pour comprendre cette différence, un échantillon aléatoire de sujets extraits de la base de données PMSI et absents de la base de données à disposition a fait l'objet d'une lecture de l'ensemble des DPI présents sur CROSSWAY® et du codage présent sur le logiciel métier Web100T® dans lequel converge le codage des actes CCAM saisis par les chirurgiens.

En effet, l'extraction PMSI présentait des IPP en double (les sujets ayant été opérés de plusieurs RVA, notamment du fait de la dégénérescence d'une première prothèse valvulaire déjà implantée), de manière marginale des erreurs de codage CCAM (certains actes codés comme un RVA chirurgical alors qu'il s'agissait d'une valvuloplastie), mais surtout un nombre important de sujets ayant été opérés d'un RVA au CHU de Limoges mais n'étant pas présents à partir des bases de données issues des services de CTCV et de Cardiologie.

Devant la différence d'effectifs entre les deux cohortes, au moment où cette différence a été identifiée, au vu de l'état d'avancement du travail du thèse et du recueil nécessaire afin de prendre en compte ces sujets présents dans la base de données du PMSI, la cohorte initiale a été conservée. Aucune hypothèse n'a pu être portée concernant l'absence de sujets des bases de données conçues par les praticiens du service de CTCV et de Cardiologie. Les objectifs de recherche ayant conduit à la construction de ces bases de données étaient inconnus et n'ont pu être retrouvés. D'ores-et-déjà, il est identifié qu'il s'agit d'un biais de sélection, et par conséquent d'une limite non négligeable en ce qui concerne l'estimation de prévalence dans la population cible.

La 2nde étape a consisté à supprimer les IPP identiques présentant deux actes de RVA et de conserver le RVA le plus ancien.

Troisièmement, à partir des IPP communs à la base de données jointe et à la base de données issue du PMSI, une liste d'actes CCAM et de codes diagnostics de la CIM-10 a été établie afin de permettre d'extraire tous les déterminants, les facteurs de risque, les comorbidités, les antécédents interventionnels de chaque sujet et les critères de non-inclusion de l'étude depuis les données du PMSI. Toutes ces données extraites étaient des données codées avant la date du RVA de chaque sujet (que cela soit pour l'hospitalisation dans le cadre du bilan pré-

opératoire, l'hospitalisation pour le RVA ou toute autre hospitalisation et consultation au sein du CHU en relation ou non avec le RAC).

La liste des actes CCAM utilisés comprenait certains critères de non-inclusion (remplacement valvulaire autre qu'aortique, procédure de Bentall, TAVR, ...) et des actes permettant l'identification de sujets pouvant être considérés comme atteints d'une maladie coronarienne, d'une MCV ou d'une MAP (cf. Définitions).

Quelques sujets de la base de données à disposition (issue du recueil « manuel ») présentaient des critères de non-inclusion d'après les requêtes PMSI. Les données du RSS du logiciel Web100T® des sujets en question ont été systématiquement confrontés aux données présentes sur la base de données à disposition. Parfois, il pouvait s'agir d'un critère de non-inclusion omis lors du recueil et parfois d'une erreur de codage de l'acte CCAM.

Concernant les sujets qui n'étaient initialement pas considérés comme atteints d'une MC, d'une MCV, ou d'une MAP, la base de données du PMSI a permis de retrouver des éléments permettant de définir ces sujets comme réellement atteints d'athérosclérose sur un de ces territoires artériels.

Par exemple, à partir des données du PMSI, un sujet pour lequel il a été retrouvé un antécédent de thromboendartériectomie de la bifurcation carotidienne avec angioplastie d'élargissement par cervicotomie sans dérivation vasculaire (EBFA016), celui-ci a été considéré comme atteint d'une MCV. Toutes les situations où le caractère de MC, MCV ou MAP différaient entre la base de données à disposition et les données du PMSI ont systématiquement fait l'objet d'une relecture des DPI des sujets en question.

Les actes CCAM apparaissent sur le DPI CROSSWAY® mais ces derniers n'étaient sûrement pas identifiés par les différents collaborateurs. Une autre explication possible de l'oubli d'une atteinte athéromateuse est une sous-exploitation initiale de l'ensemble des documents du DPI. Les sections « Antécédents opératoires » et « Antécédents médicaux » des comptes rendus de consultations pré-anesthésique étaient sources d'informations non négligeables.

Ces requêtes ont permis d'identifier environ 5% (n=73/1 462) de sujets atteints de MC, de MCV, ou de MAP. En effet, du fait de l'importance de la base de données et malgré les relectures successives de l'ensemble des documents des DPI de tous les sujets de la cohorte, il persistait des atteintes athéromateuses non identifiées. L'utilisation de l'univers-infocentre BO-SAP® a pu ainsi contrebalancer l'absence de données, notamment par inexistence de DPI dans certains services au début de la période étudiée mais aussi par oubli lors de la lecture des DPI du logiciel CROSSWAY®.

Ensuite, en dehors des variables d'intérêt relatives à la présence d'une MC, d'une MCV ou d'une MAP, d'autres facteurs de risque et comorbidités issus de la base de données du PMSI du CHU ont été joints à la base de données en créant de nouvelles variables. Ainsi, dans cette nouvelle base de données, chaque variable apparaissait en double.

Autant pour les discordances d'information concernant les variables d'intérêts, la date de chirurgie, le type d'atteinte définissant la MC, la MCV, la MAP, le nombre de pontage aorto-coronarien (PAC) simultané au RVA et les critères de non-inclusion retrouvés sur la base PMSI ont fait l'objet d'une relecture systématique des dossiers, autant pour toutes les autres variables, la stratégie a été différente. Pour une variable dont la valeur était absente ou était codée « 0 » ou « Non » sur la base de données initiale et était considérée comme présente sur la base PMSI, la valeur issue du PMSI a été conservée. Par exemple, l'HTA codée comme

absente sur la base de données issue du recueil manuel mais présente dans les données du PMSI a été codée comme présente. D'éventuelles erreurs de codage des séjours par les techniciens d'information médicale (TIM) sont possibles, cependant celles-ci sont peu fréquentes pour de telles variables. Le cas contraire, pour une variable dont la valeur a été codée « 1 » sur la base de données initiale et qui était considérée comme absente de la base PMSI, la valeur de la base de données initiale a été conservée.

Ainsi, les oublis lors de la lecture des dossiers ont été atténués par les données du PMSI et l'absence d'exhaustivité du codage PMSI par les TIM a pu être lissée par la lecture approfondie des DPI sur CROSSWAY® réalisée par tous les collaborateurs de ce travail.

Un échantillonnage aléatoire des sujets présentant une discordance d'information entre les deux sources d'information en ce qui concerne les déterminants de santé, les facteurs de risque et les comorbidités (autres que celles relatives aux atteintes athéromateuses) était en faveur d'une exhaustivité plus importante de la base de données du PMSI. Même si l'utilisation des données extraites de la base PMSI a demandé un travail important de croisement de données, de relecture et de manipulation de nombreux fichiers Excel®, le PMSI a été d'un apport considérable, et particulièrement pour les variables d'intérêt.

III.1.3.3. Collecte des données relatives à la survie

Le critère de jugement secondaire n°2, à savoir la survenue d'un décès toutes causes confondues, a été recherché sur le fichier de décès du site match ID. Ce site exploite les décès depuis les enregistrements officiels de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Ces données recueillies par l'INSEE sont disponibles en open data sur data.gouv.fr. Ce fichier des personnes décédées est établi par l'INSEE à partir des informations reçues des communes dans le cadre de leur mission de service public. Il comporte les décès de 1970 à aujourd'hui. Ce fichier s'adresse aux généalogistes, médecins, professionnels, services publics hospitaliers, de lutte contre la fraude ou aux particuliers. Le circuit d'enregistrement des décès par l'INSEE est le suivant :

- 1) Le médecin établit un certificat de décès qui permet d'officialiser le décès d'une personne. Ce certificat se compose d'une partie administrative qui comprend les informations sur l'état civil du/de la défunt(e) et d'une partie médicale transmise aux agences régionales de santé (ARS) puis à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) au niveau national qui a en charge les statistiques sur les causes du décès ;
- 2) Le décès est ensuite déclaré à la mairie du lieu de décès ;
- 3) La mairie établit un acte de décès ;
- 4) La mairie transmet un bulletin statistique à l'INSEE, bulletin comprenant les informations contenues sur l'acte de décès nécessaires à la gestion du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP). Les mairies ont un délai légal de transmission des bulletins de décès à l'INSEE d'une semaine ;
- 5) L'INSEE réceptionne les bulletins statistiques transmises par les mairies puis les exploite.

L'INSEE diffuse de manière mensuelle le fichier comprenant tous les décès portés à sa connaissance. Ce fichier actualisé tous les mois inclue les décès survenus à l'étranger. Par conséquent, ces fichiers mensuels alimentent le site match ID sur lequel a été recherché le statut vital des sujets de la cohorte étudiée. Ce service, alimenté par les données de l'INSEE, est en Licence Ouverte / Open Licence version 2.0. Il propose des fonctions de recherche

avancée multicritère et une fonction d'appariement. Le traitement d'appariement en masse est une fonction permettant de ne pas rechercher le statut vital des sujets un par un. En saisissant les données nécessaires à l'appariement (nom de famille, nom de naissance, prénom, date et lieu de naissance), cette fonction propose un rapprochement de personnes décédés avec une liste de sujets importée. Une étape permet de valider les identités appariées. Malgré l'exhaustivité du fichier soumis pour l'appariement, le résultat d'appariement de données relatives aux décès n'a pas offert une probabilité de rapprochement suffisante pour être exploitée (rapprochement moyen de 76% avec aucun rapprochement de 100%). C'est la raison pour laquelle le statut vital de chaque sujet a été recherché un par un à l'aide de la recherche avancée multicritère. Cette recherche offre un appariement des données de décès très élevé. Afin d'illustrer ce propos, tous les décès survenus au CHU de Limoges et identifiables sur le logiciel métier CROSSWAY® ont toujours été retrouvés sur le site match ID avec exactement les mêmes dates de décès et les mêmes informations concernant le statut civil. Les données de l'INSEE étant issues d'un processus de collecte auprès des collectivités, des absences et des données erronées peuvent être présentes sur le fichier de décès de l'INSEE. Celles identifiées par l'INSEE sont, en partie, les suivantes : un décès récent ou un nom d'épouse enregistré au lieu du nom de naissance. La base de données ne contenait pas le nom de naissance de 30 femmes. Pour les femmes, l'absence de renseignement du nom de naissance dans la recherche avancée multicritère peut conduire à ne pas retrouver un décès et sa date, et ce, malgré l'utilisation de recherches alternatives utilisant d'autres critères tels que la commune de naissance ou le département de naissance.

III.2. Méthodes

III.2.1. Définitions

1) Un sujet était considéré comme atteint d'une MC s'il présentait au moins un des critères suivants :

- Antécédent de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment (SCA ST +) ;
- Antécédent de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment (SCA ST -) (les SCA sans renseignement sur le segment ST étaient considérés comme des SCA ST -) ;
- Antécédent d'au moins un pontage aorto-coronarien (PAC) ;
- Antécédent d'angioplastie avec ou sans pose d'endoprothèse coronaire (dilatation intraluminale avec ou sans pose de prothèse endocavitaire) ;
- Présence d'une sténose athéromateuse > 50% d'une artère coronarienne tronculaire connue ou dépistée lors de la coronarographie réalisée dans le cadre du bilan pré-opératoire.

2) Un sujet était considéré comme atteint d'une MCV s'il présentait au moins un des critères suivants :

- Antécédent d'AVC d'origine ischémique (y compris d'étiologie cardio-embolique étant donné que l'étiologie n'est pas toujours déterminée) ;
- Antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT) ;
- Antécédent de thromboendartériectomie carotidienne ;
- Antécédent de dilatation intraluminale avec ou sans pose de stent ;
- Présence d'une sténose athéromateuse > 50% sur une artère de l'axe cérébrovasculaire (carotidienne ou vertébrale), connue ou découverte lors d'un échodoppler des troncs supra-aortiques (EDTSA) dans le cadre du bilan pré-opératoire (des résultats d'un EDTSA existait pour 37,1% des sujets de la cohorte. Les sténoses étaient le plus souvent découvertes dans la portion commune de l'artère carotide, puis dans le bulbe carotidien et à moindre mesure dans les parties proximales des artères carotidiennes internes et externes).

3) Un sujet était considéré comme atteint d'une MAP s'il présentait au moins un des critères suivants :

- Présence dans le DPI de la mention d'une AOMI, d'une claudication intermittente ou d'un IPS < 0,9 ;
- Antécédent de thromboendartériectomie des membres inférieurs ou de pose de stent (les possibles thromboendartériectomies dans le cadre d'une ischémie aiguë de membre ont pu être filtrées et non prises en compte) ;
- Antécédent de pontage artériel croisé ilio-iliaque, ilio-fémoral, fémoro-fémoral, fémoro-poplité, fémoro-tibial, fémoro-péronier, d'une artère du pied ou multi-étagé (les possibles

pontages dans le cadre d'une ischémie aiguë de membre ont pu être filtrés et non pris en compte) ;

- Antécédent d'amputation due à une insuffisance artérielle, c'est-à-dire uniquement les lésions tissulaires irréversibles relatives à une ischémie chronique sans revascularisation possible (la situation d'une amputation sur sepsis compliquant un ulcère artériel a pu être filtrée et non prise en compte) ;

- Présence d'au moins une sténose athéromateuse > 50% sur une artère d'un membre inférieur, connue ou découverte lors d'un échodoppler artériel des membres inférieurs (EDAMI) dans le cadre du dépistage pré-opératoire (des résultats d'EDAMI existaient pour 5,1% des sujets de la cohorte).

III.2.2. Variables

Les données démographiques telles que le sexe et l'âge ont été recueillies. Les facteurs de risque CV tels que l'HTA, la dyslipidémie (toute mention d'hypercholestérolémie (sans distinction entre le cholestérol total, le LDL-c et le ratio rapport cholestérol total / High density lipoprotein cholestérol (HDL-c)), toute mention d'hyperlipémie, ou tout traitement hypolipémiant à l'entrée d'hospitalisation pour la réalisation du RVA), un IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ et une consommation active de tabac. En effet, d'après l'étude de Larsson S.C. *et al.*, les « anciens fumeurs » ne présenteraient pas d'élévation du risque de présenter un RAC, ou du moins, le risque de développer un RAC serait réversible dès 1 à 5 ans après sevrage.

Les comorbidités suivantes ont également été relevées : l'existence d'un diabète de type 2 (et ses éventuelles complications microvasculaires : néphropathie diabétique, rétinopathie diabétique et neuropathie diabétique), d'une IRC de stade ≥ 3 (mentionnée dans le DPI, quel que soit la formule d'estimation du débit de filtration glomérulaire utilisée par le clinicien), d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), d'un antécédent de cancer actif, en rémission partielle ou totale.

Des données cliniques telles que la présence de symptômes (dyspnée d'effort, angor d'effort ou antécédent de syncope d'effort), la présence d'une fibrillation atriale (FA) à l'admission de l'hospitalisation ou d'un antécédent de FA, la présence d'une insuffisance cardiaque (IC) globale ou d'une IC gauche ou encore la sévérité de l'IC selon la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) ont été recueillies. Des données hémodynamiques ont également été prises en compte, à savoir la surface valvulaire aortique, le gradient de pression ventricule gauche-aorte moyen, la vitesse maximale transaortique, la présence d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\geq 50\%$, mais aussi la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), d'une dilatation ventriculaire gauche, d'une insuffisance aortique de grade ≥ 3 , d'une insuffisance mitrale ≥ 3 , d'un rétrécissement mitral ou d'une insuffisance tricuspidiennne de grade ≥ 3 . Ces données hémodynamiques pouvaient être issues de comptes rendus d'échographie transthoracique ou de cathétérisme cardiaque avec ventriculographie réalisés au CHU de Limoges ou dans un établissement de santé périphérique en amont de l'hospitalisation au CHU de Limoges pour la réalisation du RVA chirurgical. La valeur de chaque paramètre hémodynamique la plus proche temporellement du RVA a été retenue.

La durée d'hospitalisation et l'existence d'un EDTSA ou d'un EDAMI réalisés avant le RVA (dans le cadre ou non du bilan pré-opératoire) ont également été recueillies.

L'existence d'une consommation d'alcool n'a pas été recueillie. Son existence sur les dossiers médicaux est rarement retrouvée et surtout difficilement quantifiable, encore plus que celle du tabagisme.

III.2.3. Critères de jugement

III.2.3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la fréquence et la proportion de sujets (exprimée en pourcentage) atteints d'une MAP, d'une MC, d'une MCV et de toutes les combinaisons possibles définissant la MPV.

III.2.3.2. Critères de jugement secondaires

Le critère de jugement de l'objectif secondaire n°1 est la présence d'une MAP et le critère de jugement de l'objectif secondaire n°2 est la mortalité toutes causes confondues. En effet, compte tenu de la nature observationnelle et rétrospective de cette étude et de la difficulté de recueil de la survenue de MACE ou d'hospitalisations dans d'autres établissements, cette étude s'est concentrée sur la mortalité globale. La mortalité est un critère de jugement clinique pertinent, « dur » et celle-ci est très peu susceptible d'être soumise à un biais de classification au vu de la description de la méthode de recueil de données relatives à la survie (cf. « Collecte des données relatives à la survie »).

III.2.4. Méthodes statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la médiane et de l'intervalle interquartile (IQR) et les variables catégorielles à l'aide des fréquences et des proportions rapportées en pourcentages (%).

Les estimations des intervalles de confiance à 95% (IC 95%) des proportions ont été calculées à l'aide d'une approximation de la loi binomiale par la loi normale. Il a été admis que les conditions d'application étaient systématiquement vérifiées, bien que certains effectifs de sous-groupes de sujets étaient < 30 sujets ou la proportion était < 10%.

Afin de vérifier les conditions d'application des tests statistiques de comparaison de moyennes, pour les variables quantitatives continues, la compatibilité de la distribution observée dans la population totale avec la distribution de la loi normale centrée réduite a été systématiquement explorée graphiquement (histogramme de fréquence et Q-Q plot avec droite de Henry) et statistiquement avec le test de Shapiro-Wilk.

Aucune des variables quantitatives n'avait une distribution compatible avec une loi normale centrée réduite. Des comparaisons de médianes ont donc été réalisées à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Pour les variables qualitatives, les comparaisons de proportions ont été réalisées à l'aide d'un test d'indépendance du χ^2 lorsque tous les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5. Lorsque les effectifs théoriques étaient compris entre 3 et 5, un test du χ^2 de Yates avec correction de continuité a été réalisé. Dans le cas d'effectifs théoriques < 3, un test exact de Fisher a été utilisé.

Pour l'objectif secondaire n°1, une régression logistique multivariée a été réalisée pour définir et évaluer les déterminants associés à la présence d'une MAP dans le RAC sévère. Les

associations des différents déterminants avec la présence d'une MAP ont été estimées à l'aide d'odds ratio ajustés (OR_a) et de leur IC 95%. La stratégie de modélisation utilisée a été celle proposée par Hosmer et Lemeshow en 5 étapes (57).

- 1) Les variables dont la p-value était inférieure à 0,10 lors de la réalisation d'une régression logistique univariée ont été introduites dans la modélisation de la régression logistique multivariée.
- 2) L'hypothèse de log-linéarité entre la variable à expliquer « MAP » et l'unique variable explicative quantitative introduite dans le modèle de régression (variable « Âge ») a été vérifiée par l'exploration graphique de la fonction Logit[$P(MAP=1|Âge)$]. L'hypothèse de log-linéarité n'était pas respectée. C'est pourquoi, la variable « Âge » a été dichotomisée en se basant sur la médiane. La création de deux classes d'âge avec un cut-off à 75 ans avait une pertinence clinique au vu de l'épidémiologie du RAC et permettait la comparaison des résultats avec la littérature.
- 3) Concernant la méthode de sélection des variables, étant donné qu'aucun déterminant n'était défini a priori comme déterminant principal d'intérêt (c'est-à-dire dont l'association avec la présence d'une MAP était considérée comme d'intensité supérieure aux autres variables introduites), une procédure pas-à-pas descendante (dite « backward ») a été choisie. Le critère statistique de sélection était la significativité du test de Wald dans sa version « loi du χ^2 ». Aucune variable n'a été « forcée » lors de la modélisation. Lors de chaque retrait d'une variable, un test global de Wald a également été réalisé afin de vérifier que la suppression d'une variable n'impactait pas de manière significative les estimations des OR_a .
- 4) L'adéquation du modèle aux données a été analysée graphiquement à l'aide d'un diagramme de fiabilité et des résidus de Pearson. Les interactions de 2^{ème} ont été considérées. Quinze paires d'interactions étaient possibles dans le modèle final retenu. Aucune d'entre elles était significative au seuil de 5%.
- 5) Enfin, l'absence de colinéarité entre les variables a été recherchée.

Concernant l'objectif secondaire n°2, la méthode de Kaplan–Meier a été utilisée pour estimer la probabilité de survie sans évènement selon la présence d'une MAP.

L'évènement étudié était la mortalité toutes causes confondues. Les délais considérés étaient, d'une part, le délai entre la date du RVA et la date de l'évènement pour les sujets qui sont décédés, et d'autre part, le délai entre la date du RVA et la date du 15 juillet 2023 (date de dernière vérification du statut vital des sujets non décédés sur le site match ID) pour les sujets dont la durée d'observation disponible était à inférieure à 12 ans et pour sujets n'ayant pas présenté l'évènement dans les 12 ans suivant le diagnostic (ces deux profils de sujets correspondaient à des sujets censurés dits « censored, follow-up ended »). La durée médiane de suivi était de 7,64 ans (IQR : 4,94–11,36) avec une durée maximale de suivi de 21,4 ans. À partir de 12 ans de suivi, une importante proportion de sujets étaient censurés au vu de premières modélisations. Certes, au vu du critère de jugement et de sa méthode de recueil, ces censures n'étaient pas informatives mais elles pouvaient sous-estimer de manière non négligeable la probabilité de survie du fait de la diminution du nombre de sujets à risque. C'est pourquoi une date de point a été définie après 12 ans de suivi.

Concernant l'estimation de la fonction de survie par la méthode de Kaplan–Meier, la méthode d'estimation de la médiane et de son IC 95% utilisée a été celle de Brookmeyer et Crowley

(58). L'estimation de la fonction de survie par la méthode de Kaplan–Meir a été calculée dans la population totale puis dans deux sous-groupes distincts : chez les sujets indemnes de MC (« MC - ») et chez les sujets atteints de MC (« MC + »). Les différentes comparaisons de courbes de survie selon la présence d'une MAP sur l'ensemble du temps de suivi ont été réalisées à l'aide du test du log-rank.

L'effet de la MAP sur la mortalité globale dans la population totale et dans les sous-groupes « MC - » et « MC + » a également été analysé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox afin de permettre un ajustement sur d'autres déterminants. L'effet de la MAP et des autres variables indépendantes sur la mortalité ont été estimées à l'aide des hazard ratio (HR_a) et de leur IC 95%. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour chaque variable indépendante et dans tous les modèles, et ce, de manière graphique à l'aide de l'estimation des fonctions de survies conditionnelles $y = \text{Log}[-\text{Log}[S(t)]]$ et à l'aide des résidus de Schoenfeld. Lorsqu'une variable indépendante ne vérifiait pas l'hypothèse des risques proportionnels, un modèle de Cox stratifié sur cette variable a été utilisé. Ainsi, dans la présentation des modèles retenus, lorsque le risque de base du modèle a été stratifié sur une variable ne vérifiant pas l'hypothèse de proportionnalité des risques, celle-ci était indiquée par un astérisque (*). Une méthode de sélection pas à pas ascendante « forward » basée sur la significativité du test de Wald a été utilisée pour la modélisation. En effet, la variable « MAP » était la variable indépendante d'intérêt dans ces analyses. Les variables dont la p-value était inférieure à 0,10 lors de la réalisation des modèles à risques proportionnels univariés ont été introduites dans les modèles multivariés. Lorsqu'un modèle final était retenu, toutes les interactions possibles entre la variable « MAP » et chaque variable indépendante du modèle ont été testées individuellement. Lorsqu'une interaction était significative au seuil de 5%, les résultats du modèle de Cox prenant en compte le terme d'interaction ont également été présentés.

Les variables NYHA, FA, IC, IC gauche, FEVG et HVG n'ont pas été intégrées, ni dans le modèle de régression logistique multivarié, ni dans les modèles de Cox. En effet, au vu de la lecture de la littérature, de l'exhaustivité du recueil de ces données et de la reproductibilité inter-évaluateur de la FEVG et de l'HVG. Ces données n'ont pas été considérées comme fiables.

Les tests statistiques utilisés pour la description des caractéristiques de la population étaient bilatéraux en acceptant un risque d'erreur de 1^{ère} espèce $\alpha=5\%$. Toutes les p-values < 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives. Aucune méthode statistique contrôlant l'augmentation du Family-Wise Error Rate (FEWR) ou encore inflation du risque α sur l'ensemble des tests statistiques prévus a priori n'a été utilisée. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel RStudio® version 2023.03.1 (The R Foundation for Statistical Computing).

III.3. Considérations éthiques et réglementaires

Un contrat d'engagement au respect de la méthodologie de référence MR-004 a été signé avec la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) du CHU de Limoges sous le numéro de contrat : MR004/23-04-1.

Cette étude a obtenu un avis favorable de la part du Comité d'Éthique du CHU de Limoges et a été enregistré sous le numéro 34-2023-05.

Cette étude étant une étude multi-services, étude utilisant des données provenant de bases de données issues de plusieurs services et de données extraites des infocentres du PMSI du CHU de Limoges, celle-ci a également fait l'objet d'un enregistrement auprès de la Direction du Système d'Information–Groupe Sécurité de l'Information du CHU de Limoges. En effet, toutes les informations relatives au traitement des données personnelles et mesures de sécurité mises en œuvre ont été renseignées dans le logiciel EGERIE PRIVACY MANAGER® en 2021 après validation par l'ex-Déléguée à la Protection des Données du CHU de Limoges. Et ce, afin de permettre que cette base de données puisse continuer à être exploitée au sein du CHU à des fins de recherche.

La base de données utilisée, sous format Excel®, était pseudo-anonymisée. Une clé générée aléatoirement remplaçait les informations relatives à l'état civil de chaque sujet. Ces clés étaient stockées dans un autre fichier Excel® et faisaient correspondre en regard les informations administratives de chaque sujet. Les deux fichiers Excel® étaient verrouillés par une clé de sécurité et étaient hébergés dans des emplacements différents au sein du serveur informatique du Centre de Données Cliniques et de Recherche (ex-CEBIMER) du CHU de Limoges.

Les sujets n'ont pas eu à signer de consentement. L'opposition au traitement des données de santé peut être directement renseignée par les professionnels de santé du CHU dans le DPI des patients pris en charge. Les patients sont également informés de leur droit d'opposition à la réutilisation de leurs données personnelles de santé à l'aide de la charte du patient hospitalisé du CHU de Limoges ou via l'affichage au niveau des services.

La vérification de l'existence de l'exercice d'un droit d'opposition au recueil et au traitement des données personnelles de santé de chaque sujet a été vérifié sur CROSSWAY® (Annexe 4).

Néanmoins, l'étude analyse la période comprise entre 2000 et 2019, dont pour une grande partie de celle-ci, la diffusion de l'information du droit d'opposition des usagers au traitement de leurs données à caractère personnel n'était pas aussi promue et présente au sein des services. Au vu de la taille de la cohorte et du nombre important de sujets n'étant plus suivis au sein du CHU de Limoges (de nombreux sujets présentaient une consultation de fin de suivi à 1 an au CHU puis étaient suivis en périphérie), les sujets vivants à la date du 15 juillet 2023 (n=752), date de dernière vérification du statut vital des sujets sur le site match ID avant « gel » définitif de la base, n'ont pas été informés par voie postale de leur droit d'opposition à l'aide de la note d'information/formulaire de non-opposition–version 2.0 du 17/02/2020 conçue par la DRI et la Déléguée à la Protection des Données du CHU de Limoges. Aucune diffusion à l'aide d'un affichage au sein des services ou d'une communication visible sur le site du CHU spécifique à cette étude n'a été réalisée avant la soumission de ce manuscrit.

Un travail avec la DRI est en cours afin de diffuser la fiche ENNOV « RC-DS-055 C » (Utilisation de données de santé et d'échantillons biologiques pour la recherche, les études et l'évaluation) et afin de créer une affiche spécifique à cette étude pour diffusion dans l'établissement ainsi que sur le site internet du CHU.

Les données des personnes décédées sont publiées en application des dispositions des articles L311-9 et L312-1-1 du code des relations entre le public et l'administration et sont réutilisables dans les conditions prévues par le titre II de ce livre. Le fichier des décès est hors du champ d'application du RGPD–article 85 loi CNIL. Les informations des fichiers des personnes décédées ne sont pas des données à caractère personnel et ne relèvent pas du

secret de la vie privée. L'INSEE exclue d'elle-même du champ des données publiées les informations relatives aux décès qui figurent dans le fichier des oppositions à la rediffusion centralisée de l'INSEE.

La présente étude ne s'intéresse pas aux causes de décès, c'est pourquoi il n'a pas été nécessaire de réaliser une demande d'autorisation d'accès au statut vital des sujets et aux données relatives au décès des sujets inscrits au Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) et au Système National des Données de Santé (SNDS) du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (Inserm CépiDc).

IV. Résultats

IV.1. Population étudiée

Initialement, entre juin 2000 et décembre 2019, 1 516 sujets opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre d'un RAC au CHU de Limoges étaient éligibles pour être inclus dans la présente étude. Parmi cette population, 76 sujets présentaient au moins un critère de non-inclusion, à savoir, 21 sujets ont été opérés d'une chirurgie de Bentall, 17 sujets présentaient des données médicales non exhaustives pour affirmer la réalisation effective d'un RVA ou connaître l'existence d'une atteinte athéromateuse, 9 sujets avaient déjà été opérés d'un RVA ou d'une valvuloplastie, 9 sujets présentaient un RA consécutif à un RAA, 9 sujets présentaient un RA associé à une malformation cardiaque congénitale, 5 sujets avaient été opérés d'un remplacement valvulaire mitral, 4 sujets avaient été opérés par TAVR et 2 sujets avaient été opérés d'un RVA chirurgical pour une endocardite infectieuse aiguë. 54 sujets étaient décédés en per-opératoire ou en post-opératoire avant la sortie d'hospitalisation. Ces sujets n'ont pas été pris en compte dans les analyses statistiques. La population analysée comprenait 1 462 sujets (Figure 3).

Si l'on considère l'ensemble de la période d'observation à disposition, à savoir une durée maximale d'observation de 21,4 ans, 855 sujets étaient décédés et 607 étaient vivants. Si l'on considère une période de suivi avec une date de point après inclusion de 12 ans, 710 sujets étaient décédés et 752 étaient vivants.

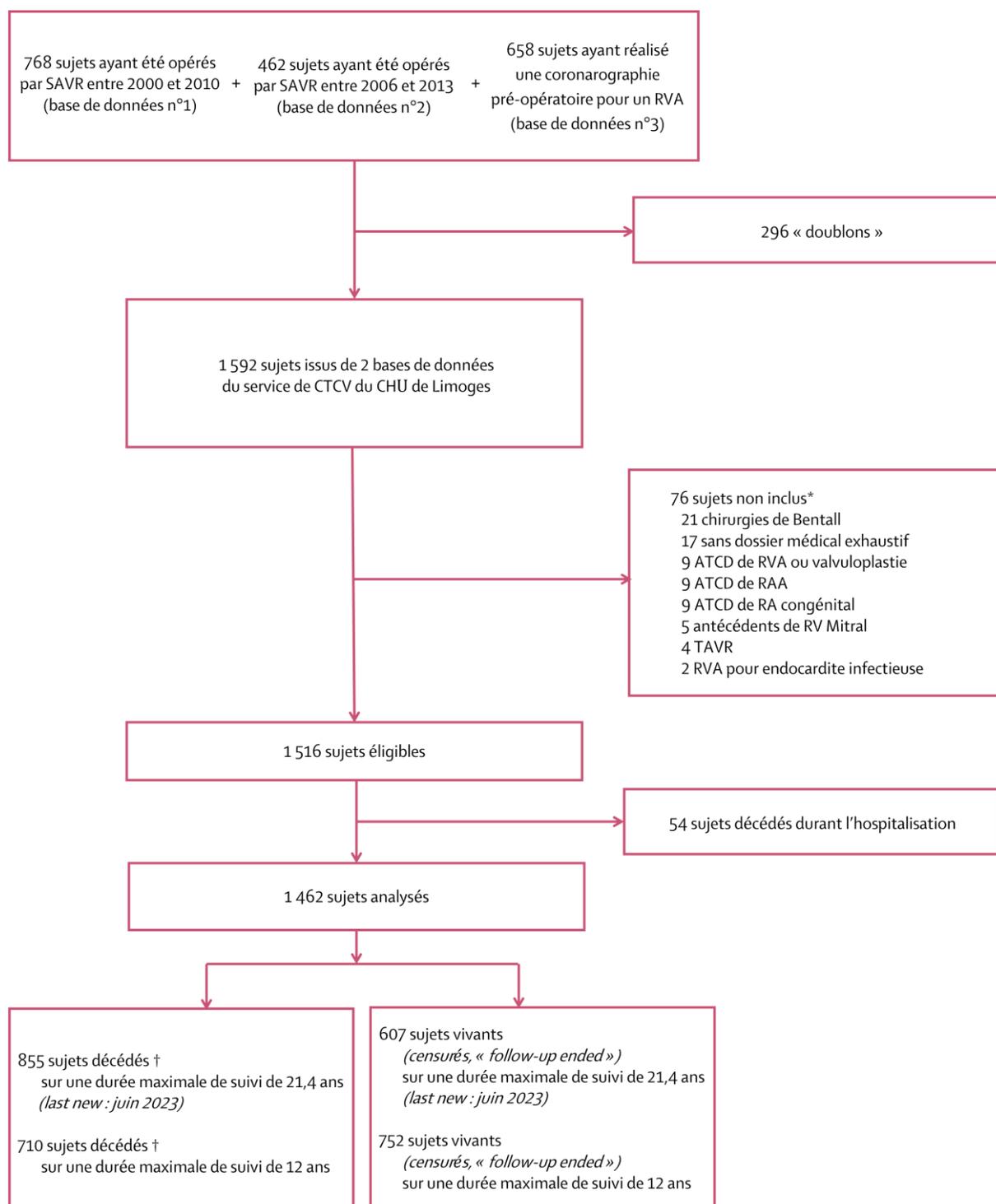


Figure 3. Diagramme de flux. Inclusion et statut des sujets opérés d'un RVA chirurgical.

*Des sujets pouvaient présenter plusieurs critères de non-inclusion.

ATCD : antécédent, CTCV : chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, RA : rétrécissement aortique, RAA : rhumatisme articulaire aigu, RAC : rétrécissement aortique calcifié, RV : remplacement valvulaire, RVA : remplacement valvulaire aortique, SAVR : surgical aortic valve replacement (ou RVA chirurgical), TAVR : transcatheter aortic valve replacement.

IV.2. Caractéristiques de la population

IV.2.1. Caractéristiques de la population totale et selon la présence d'une MAP

Les caractéristiques démographiques, cliniques et les facteurs de risque CV les plus pertinents de la population totale et selon la présence d'une MAP sont résumés sur le Tableau 1. Un total de 1 462 sujets ayant été opérés d'un RVA ont été évalués. Ils présentaient un âge médian de 75 ans (IQR : 68,0–79,0) et 60,7% des sujets analysés étaient des hommes. La durée médiane d'hospitalisation était de 12,0 jours (IQR : 10,0–14,0) (n=234 données manquantes).

La prévalence des facteurs de risque CV, incluant le sexe masculin, la consommation active de tabac et la dyslipidémie était significativement supérieure chez les sujets atteints de MAP (« MAP + ») comparativement aux sujets indemnes de MAP (« MAP - »). De même, les comorbidités telles que le diabète de type 2 et l'IRC de stade ≥ 3 étaient significativement plus présentes parmi les sujets « MAP + » par rapport aux sujets « MAP - ».

Les sujets atteints de MAP présentaient plus fréquemment une MC associée ou une MCV associée par rapport aux sujets indemnes de MAP (respectivement 72,3% vs. 45,0%, $p < 0,0001$ et 41,5% vs. 16,7%, $p < 0,0001$). De même, les sujets atteints de MAP ont été significativement plus opérés d'un ou plusieurs PAC sur le même temps opératoire du RVA comparativement aux sujets indemnes de MAP (48,5% vs. 31,3%, $p < 0,0001$) (Annexe 5).

Inversement, les sujets « MAP - » présentaient une surface valvulaire aortique plus faible (0,7 [IQR : 0,6–0,8] vs. 0,8 [IQR : 0,7–0,9], $p = 0,007$, [n=115 données manquantes]) et un gradient de pression ventricule gauche-aorte moyen plus élevé que les sujets « MAP + » (50,0 [IQR : 42,0–60,0] vs. 45 [IQR : 39,0–45,0], $p = 0,002$, [n=52 données manquantes]). Il n'existait pas de différence statistiquement significative selon la présence d'une MAP en ce qui concerne la vitesse maximale transaortique (4,3 [IQR : 4,3–4,9] vs. 4,3 [IQR : 4,0–4,9], [n=1 088 données manquantes]), l'existence d'une FEVG $\geq 50\%$ (92,6% vs. 93,0%, [n=78 données manquantes]), d'une HVG (58,2% vs. 63,1%, [n=68 données manquantes]), d'une insuffisance aortique de grade III/IV (18,5% vs. 14,7%), d'une insuffisance mitrale (IM) de grade III/IV (13,1% vs. 11,9%), d'un rétrécissement mitral ou d'une insuffisance tricuspидienne (0,8% vs. 0,4%) (Annexe 6).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, facteurs de risque, comorbidités et données cliniques de base de la population étudiée en fonction de la présence d'une MAP.

	Total n=1 462	MAP + n=130 (8,9)	MAP - n=1 332 (91,1)	p-value
Âge > 75 ans, n (%)	742 (50,8)	67 (51,5)	675 (50,7)	0,851
Homme, n (%)	887 (60,7)	100 (76,9)	787 (59,1)	<0,0001
Facteurs de risque				
HTA, n (%)	1 054 (72,1)	98 (75,4)	956 (71,8)	0,381
Dyslipidémie, n (%)	906 (62,0)	100 (76,9)	806 (60,5)	<0,001
Tabagisme, n (%)	473 (32,4)	58 (44,8)	415 (31,2)	0,002
IMC \geq 30 kg/m ² , n (%)	388 (26,5)	41 (31,5)	347 (26,1)	0,176
Comorbidités				
Diabète, n (%)	377 (25,8)	54 (41,5)	323 (24,2)	<0,0001
IRC \geq stade III, n (%)	68 (4,7)	16 (12,3)	52 (3,9)	<0,0001
BPCO, n (%)	249 (17,0)	29 (22,3)	220 (16,5)	0,094
SAOS, n (%)	58 (4,0)	12 (9,2)	46 (3,5)	0,001
ATCD Cancer, n (%)	191 (13,1)	14 (10,8)	177 (13,3)	0,416
Clinique				
Symptômes, n (%)	1 311 (89,7)	124 (95,4)	1 187 (89,1)	0,025
NYHA \geq III, n (%)	507 (34,7)	45 (34,6)	462 (34,7)	0,987
FA, n (%)	512 (35,0)	51 (39,2)	461 (34,6)	0,292
IC Globale, n (%)	168 (11,5)	18 (13,8)	150 (11,3)	0,378
IC Gauche, n (%)	52 (3,6)	8 (6,2)	44 (3,3)	0,129
FEVG \geq 50%, n (%)	1 287 (93,0)	112 (92,6)	1 175 (93,0)	0,846
<i>Manquant</i>	78	9	69	
HVG, n (%)	873 (62,6)	71 (58,2)	802 (63,1)	0,290
<i>Manquant</i>	68	8	60	

MAP : maladie artérielle périphérique, HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle, IRC : insuffisance rénale chronique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ATCD : antécédent, NYHA : New York Heart Association, FA : fibrillation atriale, IC : insuffisance cardiaque, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche.

IV.2.2. Prévalences et distributions de la MC, de la MCV, de la MAP et de la MPV

Les prévalences et les distributions des différentes combinaisons d'atteintes athéromateuses selon leur localisation artérielle sont présentées dans le diagramme de Venn (Figure 4). Dans la population totale, la prévalence des sujets indemnes d'une athérosclérose significative était de 43,4% ([n=635/1 462] ; [IC 95% : 40,9–46,0]) et la prévalence des sujets présentant au moins une atteinte athéromateuse était de 56,6% ([n=827/1 462] ; [IC 95% : 54,0–59,1]). Les sujets atteints d'une MAP représentaient 8,9% ([n=130/1 462] ; [IC 95% : 7,4–10,4]), les sujets atteints d'une MC représentaient 47,4% ([n=693/1 462]) ; [IC 95% : 44,8–50,0]) et les sujets atteints d'une MCV représentaient 18,9% ([n=277/1 462] ; [IC 95% : 16,9–21,0]).

Dans la population totale, la prévalence de la combinaison MC + MCV était la plus fréquente des combinaisons de la MPV (8,5% ([n=125/1 462] ; [IC 95% : 7,1–10,0])). Les prévalences des combinaisons MC + MAP et MCV + MAP étaient respectivement de 3,5% ([n=51/1 462] ; [IC 95% : 2,5–4,4]) et de 0,8% ([n=11/1 462] ; [IC 95% : 0,3–1,2]).

La prévalence d'une triple atteinte vasculaire (MC + MCV + MAP) était, dans la population totale, de 2,9% ([n=43/1 462] ; [IC 95% : 2,1–3,8]).

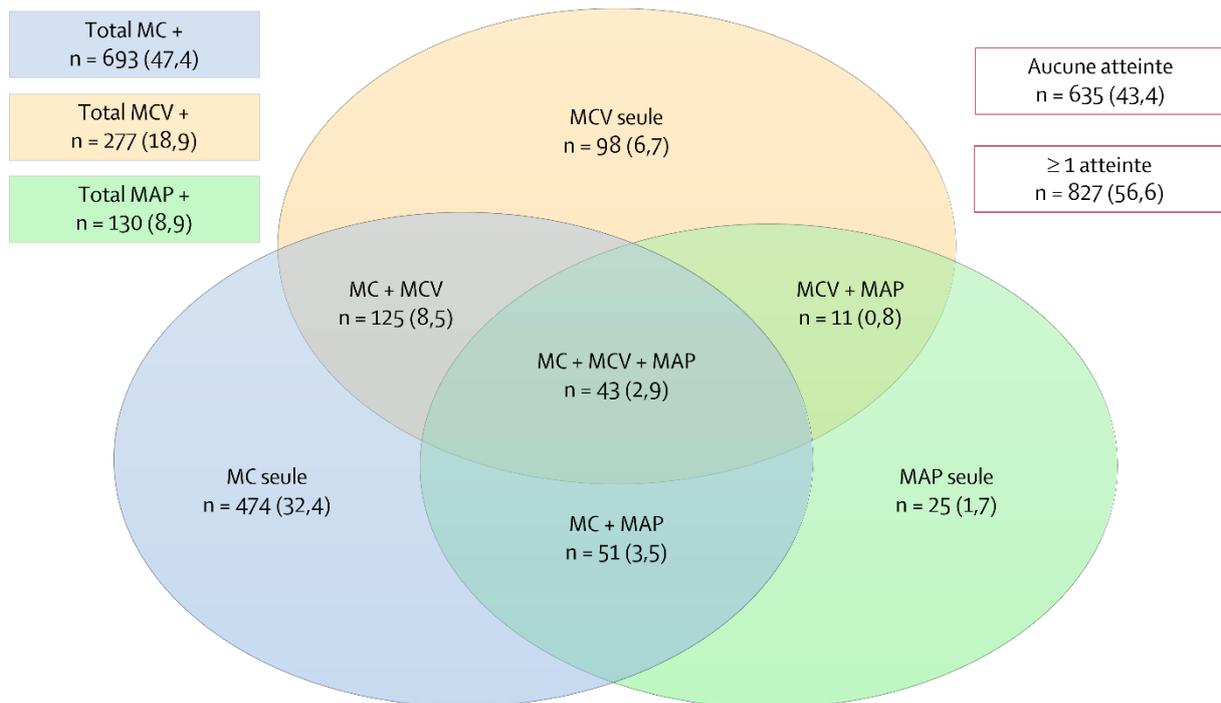


Figure 4. Prévalences et distributions de la MC, de la MCV, de la MAP et des différentes combinaisons d'atteintes vasculaires dans la population étudiée (n=1 462).
 MC : maladie coronarienne, MCV : maladie cérébrovasculaire, MAP : maladie artérielle périphérique.

Dans le cadre du RAC sévère, les sujets atteints d'une MAP constituaient la sous-population qui présentait la proportion la plus prépondérante d'une ou plusieurs atteintes vasculaires associées. En effet, les sujets « MAP + » présentant de manière concomitante au moins une atteinte d'un autre lit vasculaire (MC ou MCV) représentaient 80,8% ([n=105/130] ; [IC 95% : 74,0–87,5]). Les sujets atteints d'une MC et les sujets atteints d'une MCV et pour lesquels coexistaient au moins une atteinte d'un autre lit vasculaire, quelle qu'elle soit, étaient respectivement de 31,6% ([n=219/693] ; [IC 95% : 28,1–35,1]) et de 64,6% ([n=179/277] ; [IC 95% : 59,0–70,3]).

Parmi les sujets atteints de MAP, la proportion de sujets présentant également une MC était de 72,3% ([n=94/130] ; [IC 95% : 64,6–80,0]), alors que la proportion de sujets ne présentant pas de MC était de 8,5% ([n=11/130] ; [IC 95% : 3,7–13,2]). De même, parmi les sujets « MAP + », la proportion de sujets présentant également une MCV était de 41,5% ([n=54/130] ; [IC 95% : 33,1–50,0]), alors que la proportion de sujets ne présentant pas de MCV associée était de 39,2% ([n=51/130] ; [IC 95% : 30,8–47,6]).

La proportion de sujets présentant une triple atteinte vasculaire (MC + MCV + MAP) parmi les sujets « MAP + » était supérieure à celle des sujets « MC + » et « MCV + », respectivement 33,1% ([n=43/130] ; [IC 95% : 25,0–41,2]) vs. 6,2% ([n=43/693] ; [IC 95% : 4,4–8,0]) et vs. 15,5% ([n=43/277] ; [IC 95% : 11,3–19,8]).

IV.3. Résultats secondaires

IV.3.1. Déterminants associés à la présence d'une MAP

Les déterminants associés à la présence d'une MAP parmi les sujets opérés d'un RVA chirurgical ont été évalués à l'aide d'une régression logique multivariée dont les résultats sont présentés sur le Tableau 2.

Dans cette cohorte, 92,3% (n=120/130) des sujets atteints de MAP présentaient au moins un des deux facteurs d'athérosclérose suivants : le sexe masculin (facteur de risque non modifiable) ou une dyslipidémie (facteur de risque modifiable). De même, comme déjà vu précédemment, 80,8% (n=105/130) des sujets atteints de MAP présentaient au moins une MC ou une MCV associées. Aussi, les sujets atteints d'une MAP présentaient d'autres comorbidités telles qu'un diabète de type 2 ou une IRC de stade ≥ 3 . En effet, dans l'ensemble de la population, 41,5% (n=54/130) des sujets étaient atteints d'un diabète de type 2, dont 72,2% (n=39/54) d'entre eux présentaient au moins une complication micro-angiopathique. De plus, 12,3% (n=16/130) des sujets atteints d'une MAP avaient une IRC de stade ≥ 3 associée.

En termes de mesures d'association, la MC et la MCV étaient toutes deux associées à une augmentation de la probabilité de présenter une MAP de manière concomitante, respectivement avec un odds ratio ajusté (OR_a) de 2,31 (IC 95% : 1,54–3,54, $p < 0,0001$) et de 2,95 (IC 95% : 1,98–4,37, $p < 0,0001$). Pour ces deux comorbidités, aucune interaction avec le sexe masculin, la présence d'une dyslipidémie, d'un diabète de type 2 ou d'une IRC de stade ≥ 3 était significative. De même, le sexe masculin et la présence d'une dyslipidémie étaient associés à une augmentation de la probabilité de présenter une MAP, respectivement de 83% (OR_a , 1,83 [IC 95% : 1,20–2,88], $p = 0,005$) et de 67% (OR_a , 1,67 [IC 95% : 1,09–2,63], $p = 0,019$), et ce, de manière similaire avec ce qui est observé dans la maladie athérosclérotique (59,60). Les OR_a des sujets atteints de diabète de type 2 était de 1,74 (IC 95% : 1,17–2,57, $p = 0,007$) et celui des sujets atteints d'IRC de stade ≥ 3 était de 2,83 (IC 95% : 1,46–5,25, $p = 0,003$).

Tableau 2. Résultats de la régression logistique multivariée évaluant les déterminants associés à la présence d'une MAP parmi les sujets opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre d'un RAC au CHU de Limoges, 2000–2019 (n=1 462).

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC à 95%	p-value	OR _a	IC à 95%	p-value
MC	3,20	(2,16–4,82)	<0,0001	2,31	(1,54–3,54)	<0,0001
MCV	3,53	(2,41–5,14)	<0,0001	2,95	(1,98–4,37)	<0,0001
Âge > 75 ans	1,04	(0,72–1,49)	0,851	-	-	-
Homme	2,31	(1,53–3,58)	<0,0001	1,83	(1,20–2,88)	0,005
HTA	1,20	(0,80–1,85)	0,375	-	-	-
Dyslipidémie	2,18	(1,44–3,37)	<0,001	1,67	(1,09–2,63)	0,019
Tabagisme	1,78	(1,23–2,56)	0,002	-	-	-
IMC ≥ 30 kg/m ²	1,31	(0,88–1,92)	0,183	-	-	-
Diabète	2,22	(1,53–3,21)	<0,001	1,74	(1,17–2,57)	0,007
IRC ≥ stade III	3,45	(1,86–6,12)	<0,0001	2,83	(1,46–5,25)	0,003
BPCO	1,45	(0,92–2,22)	0,105	-	-	-
SAOS	2,84	(1,41–5,35)	0,005	-	-	-
ATCD Cancer	0,79	(0,42–1,36)	0,405	-	-	-

MC : maladie coronarienne, MCV : maladie cérébrovasculaire, HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle, IRC : insuffisance rénale chronique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ATCD : antécédent, OR : odds ratio, OR_a : odds ratio ajusté.

IV.3.2. Analyses de survie en fonction de la présence d'une MAP

IV.3.2.1. Estimation de la fonction de survie

La courbe de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meier en fonction de la présence d'une MAP est présentée sur la Figure 5.

À partir de la population analysée (n=1 462), la durée médiane d'observation totale était de 7,64 ans (IQR : 4,94–11,36), la durée médiane d'observation des sujets indemnes de MAP était de 7,71 ans (IQR : 5,07–11,54) et celle des sujets atteints de MAP était de 6,99 ans (IQR : 3,72–9,42).

Dans la population totale, le critère de jugement secondaire n°2, le décès toutes causes confondues, est survenu parmi 710 (48,6%) des 1 462 sujets de la cohorte. Parmi les sujets « MAP + » 87 (66,9%) des 130 sujets sont décédés, alors que 623 (46,8%) des 1 332 sujets « MAP - » sont décédés.

Dans la population totale, la médiane de survie sans évènement estimée était de 10,12 ans (IC 95% : 9,79–10,50). La médiane de survie sans évènement était respectivement de 7,72 ans (IC 95% : 6,92–8,76) et de 10,39 ans (IC 95% : 9,98–10,86) pour les sujets atteints de MAP et pour les sujets indemnes de MAP.

Les survies sans évènement à 1 an pour les sujets du groupe « MAP + » et les sujets du groupe « MAP - » étaient respectivement de 91,5% (IC95% : 85,2–95,2) et de 97,1% (IC95% : 96,0–97,9). Les survies sans évènement à 5 et 10 ans étaient, quant à elles, respectivement de 69,1% (IC95% : 60,4–76,3) vs. 81,9% (IC95% : 79,7–83,9) et de 36,0% (IC95% : 27,1–45,0) vs. 53,0% (IC95 : 50,0%–56,0).

La p-value issue du test du log-rank indique que les distributions de survie diffèrent significativement selon la présence d'une MAP (p<0,0001).

Aussi, le risque instantané de décès était significativement supérieur pour les sujets du groupe « MAP + » comparativement à celui observé chez les sujets du groupe « MAP - » (HR_a , 1,75, [IC 95% : 1,40–2,19], $p < 0,0001$).

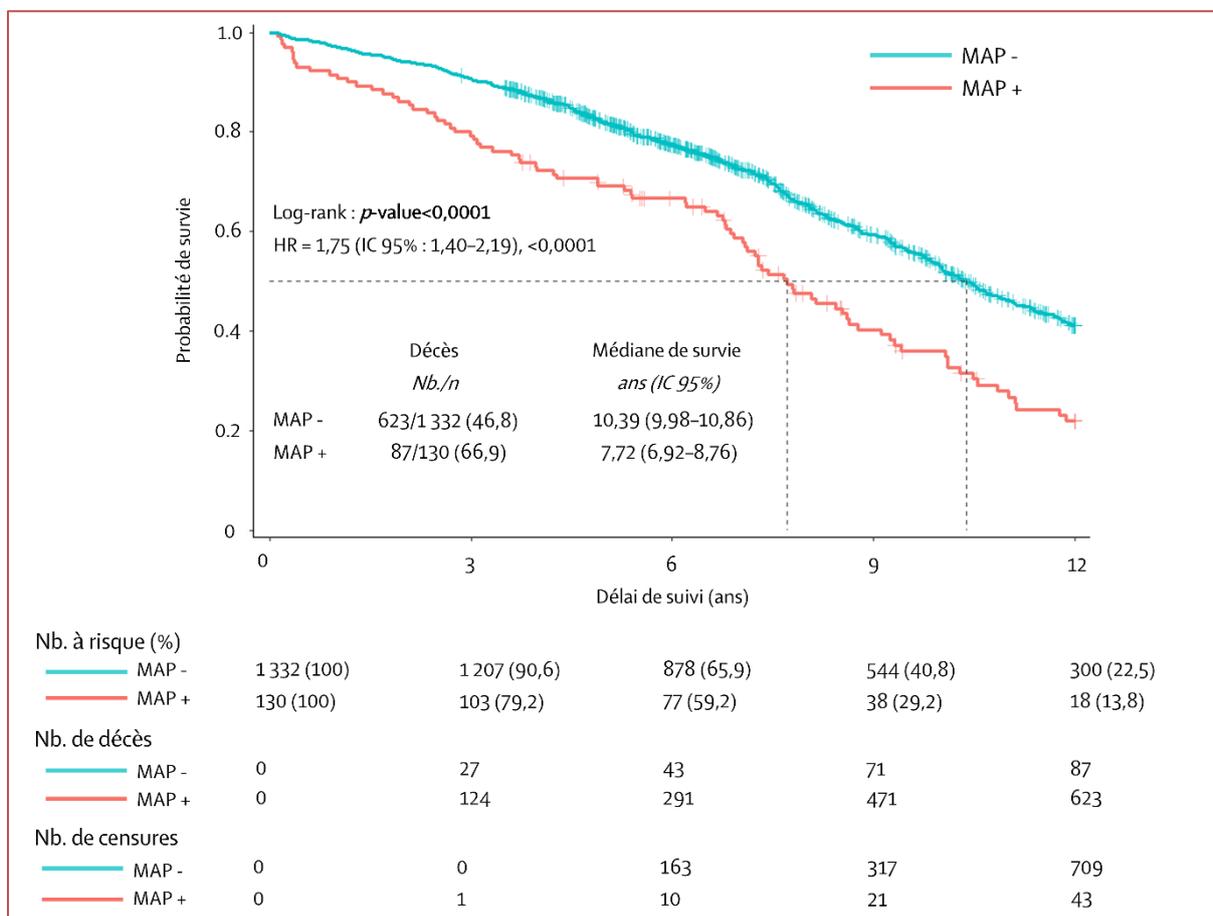


Figure 5. Estimation de la fonction de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meir en fonction de la présence d’une MAP.
 MAP : maladie artérielle périphérique, HR : hazard ratio

IV.3.2.2. Modèles à risques proportionnels

IV.3.2.2.1. Modèle sans prise en compte d’interaction

Les résultats du modèle à risques proportionnels de Cox retenu estimant la relation entre la présence d’une MAP et la survie des sujets opérés d’un RVA chirurgical sont présentés sur le Tableau 3. Le modèle de Cox estimant l’effet de la MAP et le risque de décès toutes causes confondues a été ajusté sur les variables MC, Âge > 75 ans, Diabète, IRC ≥ stade III, BPCO.

Après ajustement sur les variables citées ci-dessus, l’association entre la présence d’une MAP et la survenue d’un décès toutes causes confondues a été faiblement atténuée.

En effet, les sujets atteints d’une MAP avaient un risque instantané de décès toutes causes confondues significativement plus élevé comparativement aux sujets ne présentant pas de MAP (hazard ratio ajusté (HR_a), 1,62 [IC 95% : 1,28–2,04], $p < 0,0001$).

La présence d'une MC était indépendamment associée à la mortalité après ajustement sur les mêmes facteurs (HR_a, 1,17 [IC 95% : 1,00–1,36], p=0,043). Les sujets atteints d'une MC avaient un risque instantané de décès significativement multiplié par 1,17 par rapport aux sujets indemnes de MC. La présence d'un âge > 75 ans était associée à une augmentation significative du risque instantané de mortalité toutes causes confondues (HR_a, 2,53 [IC 95% : 2,16–2,97], p<0,0001). En ce qui concerne le diabète de type 2, il présentait également un effet significatif sur la mortalité globale (HR_a, 1,33 [IC 95% : 1,13–1,58], p=0,001). Il existait une association statistiquement significative entre la présence d'une IRC de stade ≥ 3 et la mortalité globale après ajustement sur les autres variables incluses dans le modèle (HR_a, 1,85 [IC 95% : 1,34–2,56], p<0,001). Le risque instantané de décès des sujets présentant une IRC de stade ≥ 3 était en moyenne 1,85 fois égal à celui des sujets ne présentant d'IRC de stade ≥ 3. Enfin, il existait un risque significativement plus élevé de décès chez les sujets présentant une BPCO, toujours avec ajustement sur les mêmes déterminants. Les sujets atteints de BPCO avaient un risque augmenté de 33% par rapport aux sujets ne présentant pas de BPCO (HR_a, 1,33 [IC 95% : 1,11–1,60], p=0,002).

Tableau 3. Résultats du modèle à risques proportionnels évaluant la relation entre la présence d'une MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre de la prise en charge d'un RAC sévère (n=1 462).

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC à 95%	p-value	HR _a	IC à 95%	p-value
MAP	1,75	(1,40–2,19)	<0,0001	1,62	(1,28–2,04)	<0,0001
MC	1,42	(1,28–1,65)	<0,0001	1,17	(1,00–1,36)	0,043
MCV	1,25	(1,04–1,49)	0,015	-	-	-
Âge > 75 ans	2,53	(2,16–2,96)	<0,0001	2,53	(2,16–2,97)	<0,0001
Homme*	1,14	(0,98–1,33)	0,085	-	-	-
Tabagisme	0,94	(0,80–1,10)	0,441	-	-	-
HTA	1,21	(1,02–1,43)	0,028	-	-	-
Diabète	1,34	(1,14–1,58)	0,001	1,33	(1,13–1,58)	0,001
Dyslipidémie	0,97	(0,84–1,13)	0,742	-	-	-
IMC ≥ 30 kg/m ²	1,02	(0,87–1,21)	0,778	-	-	-
IRC ≥ stade III	2,13	(1,55–2,92)	<0,0001	1,85	(1,34–2,56)	<0,001
BPCO	1,33	(1,11–1,59)	0,002	1,33	(1,11–1,60)	0,002
SAOS	1,44	(0,99–2,09)	0,057	-	-	-
ATCD Cancer	1,23	(0,99–1,52)	0,056	-	-	-

MAP : maladie artérielle périphérique, MC : maladie coronarienne, MCV : maladie cérébrovasculaire, HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle, IRC : insuffisance rénale chronique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ATCD : antécédent, HR_a : hazard ratio ajusté.

*Stratification du modèle multivarié sur la variable Sexe (variable ne respectant pas l'hypothèse de proportionnalité des risques).

IV.3.2.2.2. Modèle avec prise en compte du terme d'interaction « MAP * Diabète »

Il existait une seule interaction significative dans le modèle précédemment retenu, à savoir entre les variables « MAP » et « Diabète ». La synthèse des résultats du modèle retenu prenant en compte le terme d'interaction « MAP * Diabète » est présentée sur le Tableau 4.

À partir du modèle, il est observé que les sujets « MAP + » également atteints de diabète présentaient une augmentation significative du risque instantané de décès de 2,84 (IC 95% : 2,00–4,03, $p < 0,0001$) comparativement aux sujets indemnes de MAP. Les sujets « MAP + » et indemnes de diabète de type 2 présentaient, quant à eux, un risque instantané de décès 1,16 (IC 95% : 0,84–1,58) fois supérieur à celui des sujets « MAP - ». Cette augmentation du risque n'était pas statistiquement significative ($p = 0,365$).

Les résultats détaillés du modèle avec prise en compte du terme d'interaction « MAP * Diabète » sont présentés dans l'Annexe 8.

Tableau 4. Résultats de l'analyse de survie par la méthode des risques proportionnels évaluant la relation entre la MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical ajustés sur les variables MC, Âge > 75 ans, Diabète, IRC \geq stade III, BPCO, sur le terme d'interaction « MAP * Diabète » et avec stratification sur la variable Sexe (n=1 462)

Diabète	Variable*	HR _a	IC 95%	p-value
Oui	MAP +	2,84	(2,00–4,03)	<0,0001
Non	MAP +	1,16	(0,84–1,58)	0,365

HR_a : hazard ratio ajusté.

* vs. MAP-

IV.3.3. Analyses en sous-groupes

IV.3.3.1. Estimation des fonctions de survie

IV.3.3.1.1. Sous-groupe « MC - »

La courbe de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meier en fonction de la présence d'une MAP des sujets du sous-groupe « MC - » est présentée sur la Figure 6. Les médianes de survie sans évènement étaient respectivement de 8,54 ans (IC 95% : 6,20–11,10) et de 11,36 ans (IC 95% : 10,50–NA) pour les sujets atteints de MAP et pour les sujets indemnes de MAP.

La survie sans évènement à 1 an pour les sujets du groupe « MAP + » et les sujets du groupe « MAP - » étaient respectivement de 97,2% (IC95% : 92,0–100,0) et de 96,1% (IC95% : 95,4–98,0). Les survies sans évènement à 5 et 10 ans étaient quant à elles respectivement de 72,0% (IC95% : 58,7–88,4) vs. 83,9% (IC95% : 81,3–86,6) et de 41,9% (IC95% : 27,1–64,9) vs. 57,7% (IC95% : 53,8–61,8).

La p-value issue du test du log-rank indique que les distributions de survie diffèrent significativement selon la présence d'une MAP ($p = 0,023$).

Dans le groupe « MC - » (n=769), la probabilité de décès était significativement supérieure parmi les sujets atteints de MAP comparativement à celle observée parmi les sujets indemnes de MAP (58,3% [n=21/36] vs. 43,8% [n=321/733], HR_a, 1,66 [IC 95% : 1,07–2,58], p=0,024).

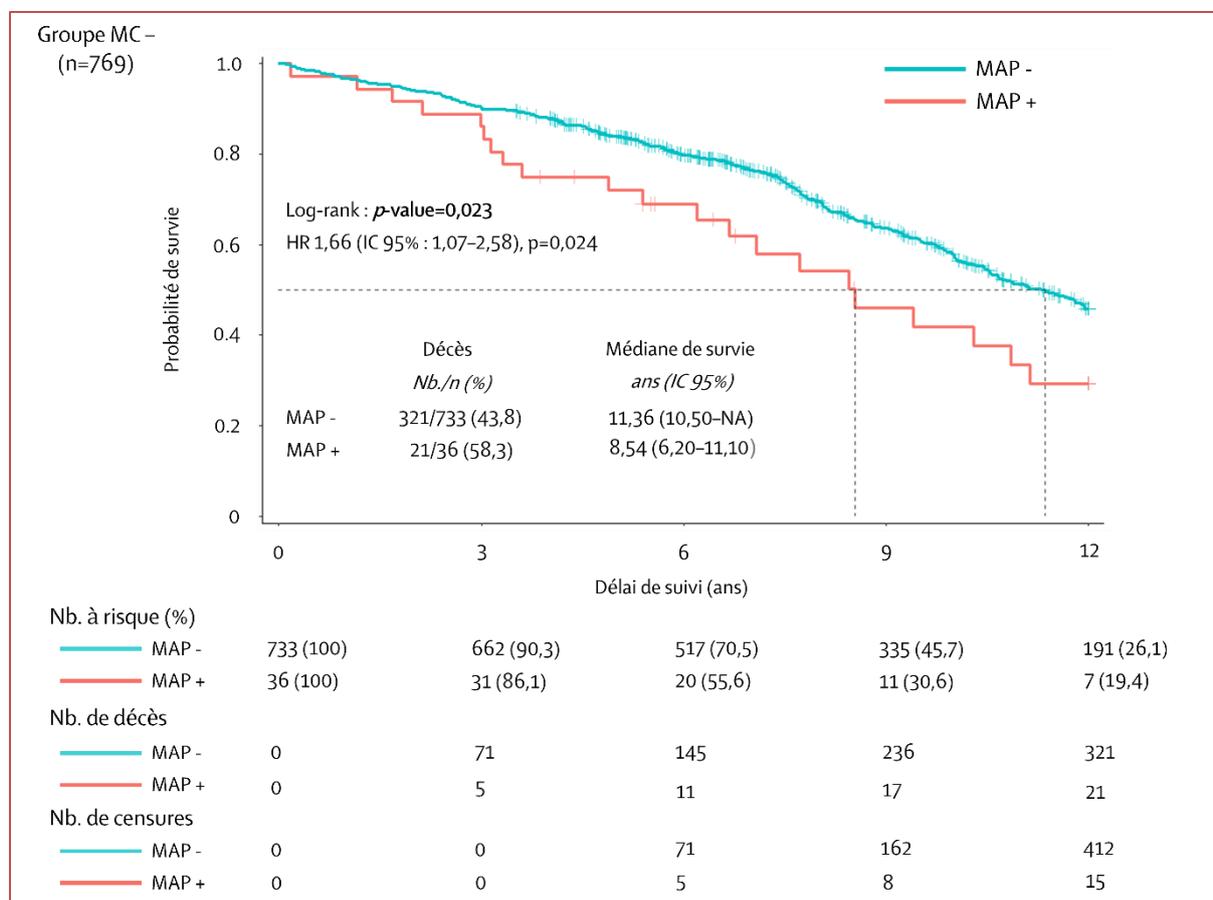


Figure 6. Estimation de la fonction de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meier en fonction de la présence d’une MAP dans le sous-groupe « MC - ». MC : maladie coronarienne, MAP : maladie artérielle périphérique, HR : hazard ratio

IV.3.3.1.2. Sous-groupe « MC + »

La courbe de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meier en fonction de la présence d’une MAP des sujets du sous-groupe « MC + » est présentée sur la Figure 7.

Les médianes de survie sans évènement étaient respectivement de 7,43 ans (IC 95% : 6,80–8,76) et de 9,49 ans (IC 95% : 8,81–10,13) pour les sujets atteints de MAP et pour les sujets indemnes de MAP.

La survie sans évènement à 1 an pour les sujets du groupe « MAP + » et les sujets du groupe « MAP - » étaient respectivement de 89,4% (IC95% : 83,3%–95,8%) et de 97,5% (IC95% : 96,3%–98,8%). Les survies sans évènement à 5 et 10 ans étaient, quant à elles, respectivement de 68,0% (IC95% : 59,2%–78,1%) vs. 79,4% (IC95% : 76,1%–82,7%) et de 34,2% (IC95% : 25,3%–46,3%) vs. 46,7% (IC95% : 42,3%–51,6%).

Dans le groupe « MC + » (n=693), la probabilité de décès est significativement supérieure parmi les sujets atteints de MAP comparativement à celle observée parmi les sujets indemnes de MAP (70,2% [n=66/94] vs. 50,4% [n=302/599], HR_a, 1,57 [IC 95% : 1,20–2,05], p=0,001).

La p-value issue du test du log-rank indique que les distributions de survie diffèrent significativement selon la présence d'une MAP (p=0,001).

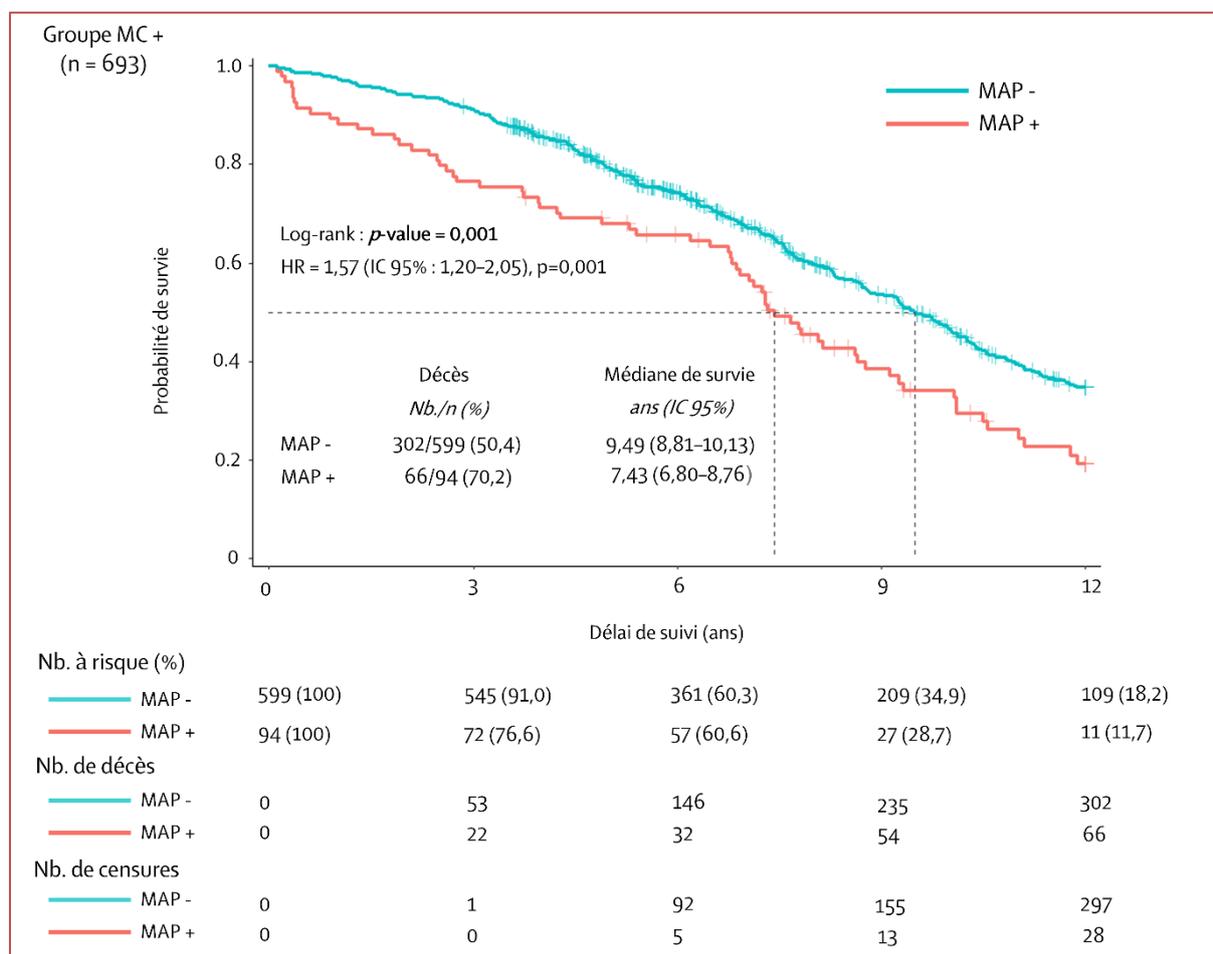


Figure 7. Estimation de la fonction de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan-Meier en fonction de la présence d'une MAP dans le sous-groupe « MC + ».

MC : maladie coronarienne, MAP : maladie artérielle périphérique, HR : hazard ratio

Il est observé que la médiane de survie des sujets atteints de MAP dans le sous-groupe « MC + » était inférieure comparativement à celle des sujets atteints de MAP dans le sous-groupe « MC - » (7,43 ans vs. 8,54 ans). Bien que l'effectif des sujets présentant une MAP était plus faible dans le sous-groupe « MC - », la courbe de survie sans évènement des sujets atteints de MAP diminue plus rapidement dans le sous-groupe « MC + » par rapport à celle des mêmes sujets dans le sous-groupe « MC - ». En effet, la différence entre distributions de survie selon la présence d'une MAP était plus importante dans le sous-groupe « MC + » par rapport à celle du sous-groupe « MC - » selon la p-value issue du test du log-rank (0,001 vs. 0,023). En l'absence d'ajustement, les fonctions de risque instantané des sujets atteints de MAP et des

sujets indemnes de MAP étaient similaires dans les sous-groupes « MC + » et « MC - » (1,57 vs. 1,66).

IV.3.3.2. Modèles à risques proportionnels

IV.3.3.2.1. Modèle sans prise en compte d'interaction

Les résultats des modèles retenus estimant la relation entre la présence d'une MAP et la survie des sujets opérés d'un RVA chirurgical selon l'existence d'une MC concomitante sont présentés dans la Tableau 5.

Le modèle de Cox estimant l'association la MAP et le risque de décès a mis en évidence que la présence d'une MAP avait un effet significatif sur la mortalité globale dans le sous-groupe « MC + » mais pas dans le sous-groupe « MC - ». En effet, dans le sous-groupe « MC + », les sujets atteints d'une MAP avaient un risque instantané de mortalité globale significativement plus élevé comparativement aux sujets ne présentant pas de MAP (HR_a , 1,66, [IC 95% : 1,27–2,18], $p < 0,001$). Dans le sous-groupe « MC - », la présence d'une MAP était associée à un risque instantané de mortalité globale multiplié par 1,47 (IC 95% : 0,94–2,29). Cette augmentation du risque instantané de décès n'était pas statistiquement significative ($p = 0,094$).

La présence d'un âge > 75 ans avait un effet indépendant et statistiquement significatif sur la mortalité quel que soit le sous-groupe considéré (HR_a , 2,99 [IC 95% : 2,39–3,75], $p < 0,0001$ et HR_a , 2,13 [IC 95% : 1,71–2,67], $p < 0,0001$), respectivement dans les sous-groupes « MC - » et « MC + ». Le risque était légèrement inférieur dans le sous-groupe « MC + ». En ce qui concerne le diabète de type 2, indépendamment, il présentait également un effet significatif sur la mortalité globale dans les deux sous-groupes (HR_a , 1,34 [IC 95% : 1,03–1,74], $p = 0,027$ et HR_a , 1,32 [IC 95% : 1,06–1,64], $p = 0,013$, respectivement dans les sous-groupes « MC - » et « MC + »). Il existait une augmentation statistiquement significative entre la présence d'une IRC de stade ≥ 3 et la mortalité globale parmi les sujets des sous-groupes « MC - » et « MC + », respectivement multiplié par 2,39 (IC 95% : 1,45–3,94, $p = 0,001$) et par 1,62 (IC 95% : 1,06–2,47, $p = 0,025$). Cette augmentation du risque était moins marquée dans le sous-groupe « MC + ». Les sujets atteints de BPCO avaient un risque significativement augmenté de 44% par rapport aux sujets ne présentant pas de BPCO, et ce, uniquement dans le groupe « MC - » (HR_a , 1,44 [IC 95% : 1,12–1,86], $p = 0,005$).

Tableau 5. Résultats des modèles à risques proportionnels évaluant la relation entre la présence d'une MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical selon la présence d'une MC.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC à 95%	p-value	HR _a	IC à 95%	p-value
MC - (n=769)*						
MAP	1,66	(1,07-2,58)	0,024	1,47	(0,94-2,29)	0,094
MCV	1,26	(0,95-1,67)	0,104	-	-	-
Âge > 75 ans	2,95	(2,36-3,70)	<0,0001	2,99	(2,39-3,75)	<0,0001
Homme*	1,22	(0,99-1,51)	0,069	-	-	-
Tabagisme	0,81	(0,64-1,03)	0,087	-	-	-
HTA	1,13	(0,90-1,42)	0,306	-	-	-
Diabète	1,33	(1,03-1,73)	0,032	1,34	(1,03-1,74)	0,027
Dyslipidémie	0,95	(0,77-1,58)	0,649	-	-	-
IMC ≥ 30 kg/m ²	1,01	(0,80-1,28)	0,932	-	-	-
IRC ≥ stade III	2,52	(1,54-4,12)	0,001	2,39	(1,45-3,94)	0,001
BPCO	1,37	(1,06-1,76)	0,016	1,44	(1,12-1,86)	0,005
SAOS	1,67	(0,96-2,91)	0,094	-	-	-
ATCD Cancer	1,28	(0,93-1,76)	0,146	-	-	-
MC + (n=693)**						
MAP	1,57	(1,20-2,05)	0,001	1,66	(1,27-2,18)	<0,001
MCV	1,12	(0,89-1,42)	0,320	-	-	-
Âge > 75 ans	2,02	(1,62-2,52)	<0,0001	2,13	(1,71-2,67)	<0,0001
Homme	0,96	(0,77-1,19)	0,687	-	-	-
Tabagisme	1,07	(0,86-1,33)	0,563	-	-	-
HTA	1,22	(0,95-1,56)	0,120	-	-	-
Diabète	1,22	(0,98-1,51)	0,070	1,32	(1,06-1,64)	0,013
Dyslipidémie	0,91	(0,73-1,13)	0,402	-	-	-
IMC ≥ 30 kg/m ²	1,08	(0,85-1,38)	0,507	-	-	-
IRC ≥ stade III	1,76	(1,16-2,67)	0,008	1,62	(1,06-2,47)	0,025
BPCO	1,33	(1,03-1,72)	0,032	-	-	-
SAOS	1,21	(0,73-1,99)	0,464	-	-	-
ATCD Cancer	1,14	(0,86-1,52)	0,371	-	-	-

MAP : maladie artérielle périphérique, MC : maladie coronarienne, MCV : maladie cérébrovasculaire, HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle, IRC : insuffisance rénale chronique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ATCD : antécédent, HR_a : hazard ratio ajusté.

*Stratification du modèle multivarié sur la variable Sexe.

** Stratification du modèle multivarié sur la variable Sexe et la variable Dyslipidémie.

IV.3.3.2.2. Modèle avec prise en compte du terme d'interaction « MAP * Diabète »

Il existait aussi une interaction significative entre variables MAP et « Diabète » dans les modèles précédemment retenus, que cela concerne le sous-groupe « MC - » ou « MC + ». La synthèse des résultats des modèles retenus prenant en compte le terme d'interaction « MAP * Diabète » est présentée sur le Tableau 6.

Dans le sous-groupe « MC - », les sujets « MAP + » également atteints de diabète de type 2 présentaient une augmentation significative du risque instantané de décès de 3,11 (IC 95% : 1,62-5,98, p=0,001) comparativement aux sujets indemnes de MAP. Les sujets « MAP + » et indemnes de diabète de type 2 présentaient, quant à eux, un risque instantané de décès 0,93 (IC 95% : 0,50-1,76) fois supérieur à celui des sujets « MAP - ». Cette augmentation du risque n'était pas significative (p=0,820).

De même, dans le sous-groupe « MC + », les sujets « MAP + » étant également atteints de diabète de type 2 présentaient une augmentation significative du risque instantané de décès de 2,99 (IC 95% : 1,97–4,54, $p < 0,0001$) comparativement aux sujets indemnes de MAP. Les sujets « MAP + » et indemnes de diabète de type 2 présentaient, quant à eux, un risque instantané de décès 1,18 (IC 95% : 0,82–1,76) fois supérieur à celui des sujets « MAP - ». Cette augmentation du risque n'était pas significative ($p = 0,336$).

Les résultats détaillés de ces modèles avec prise en compte du terme d'interaction « MAP * Diabète » sont présentés dans l'Annexe 9.

Tableau 6. Résultats de l'analyse de survie par la méthode des risques proportionnels évaluant la relation entre la MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical avec prise en compte du terme d'interaction « MAP * Diabète » en fonction de la présence d'une MC (n=1 462).

Sous-groupe	Diabète	Variable	HR _a	IC 95%	p-value
MC- (n=769)*	Oui	MAP +	3,11	(1,62–5,98)	0,001
	Non	MAP +	0,93	(0,50–1,76)	0,820
MC+ (n=693)**	Oui	MAP +	2,99	(1,97–4,54)	<0,0001
	Non	MAP +	1,18	(0,82–1,70)	0,336

HR_a : hazard ratio ajusté.

* vs. MAP -

**Stratification du modèle multivarié sur la variable Sexe.

***Stratification du modèle multivarié sur la variable Sexe et la variable Dyslipidémie.

Les résultats des analyses en sous-groupes de l'effet de la MAP sur la mortalité toutes causes confondues parmi les sujets atteints d'une maladie coronaire « MC + » sont présentés dans l'Annexe 10. Ces résultats montraient de la même manière, que parmi les sujets « MC + », les sujets atteints d'une MAP et d'un diabète de type 2 associé présentaient une augmentation significative de la mortalité globale. Ce risque était multiplié par 2,96 (IC 95% : 1,96–4,46).

IV.3.4. Analyses complémentaires

IV.3.4.1. Nombres d'atteintes athéromateuses

IV.3.4.1.1. Estimation de la fonction de survie

La courbe de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meier en fonction de la présence du nombre d'atteintes athéromateuses est présentée sur la Figure 8.

Les médianes de survie sans évènement étaient respectivement de 8,1 ans (IC 95% : 7,29–9,28), de 9,84 ans (IC 95% : 9,22–10,45) et de 11,49 (IC 95% : 10,52–NA), respectivement pour les sujets atteints de ≥ 2 atteintes vasculaires, pour les sujets atteints d'une 1 atteinte vasculaire et pour les sujets indemnes d'atteinte athéromateuse.

La p-value issue du test du log-rank global indique que les distributions de survie différaient significativement selon la présence d'une MAP ($p < 0,0001$). Les tests du log-rank par comparaisons multiples paire par paire avec correction de l'inflation du risque α par la méthode conservatrice de Bonferroni rapportaient toutes des p-values $< 0,001$.

Aussi, le risque instantané de mortalité globale était significativement supérieur pour les sujets qui présentaient une atteinte vasculaire comparativement à celui observé parmi les sujets n'ayant pas d'atteinte vasculaire (HR_a , 1,32 [IC 95% : 1,12–1,56], $p = 0,001$). Comparativement aux sujets n'ayant pas d'atteinte vasculaire, le risque instantané de mortalité globale était significativement supérieur pour les sujets qui présentaient 2 atteintes vasculaires (HR_a , 1,87 [IC 95% : 1,52–2,27], $p < 0,0001$).

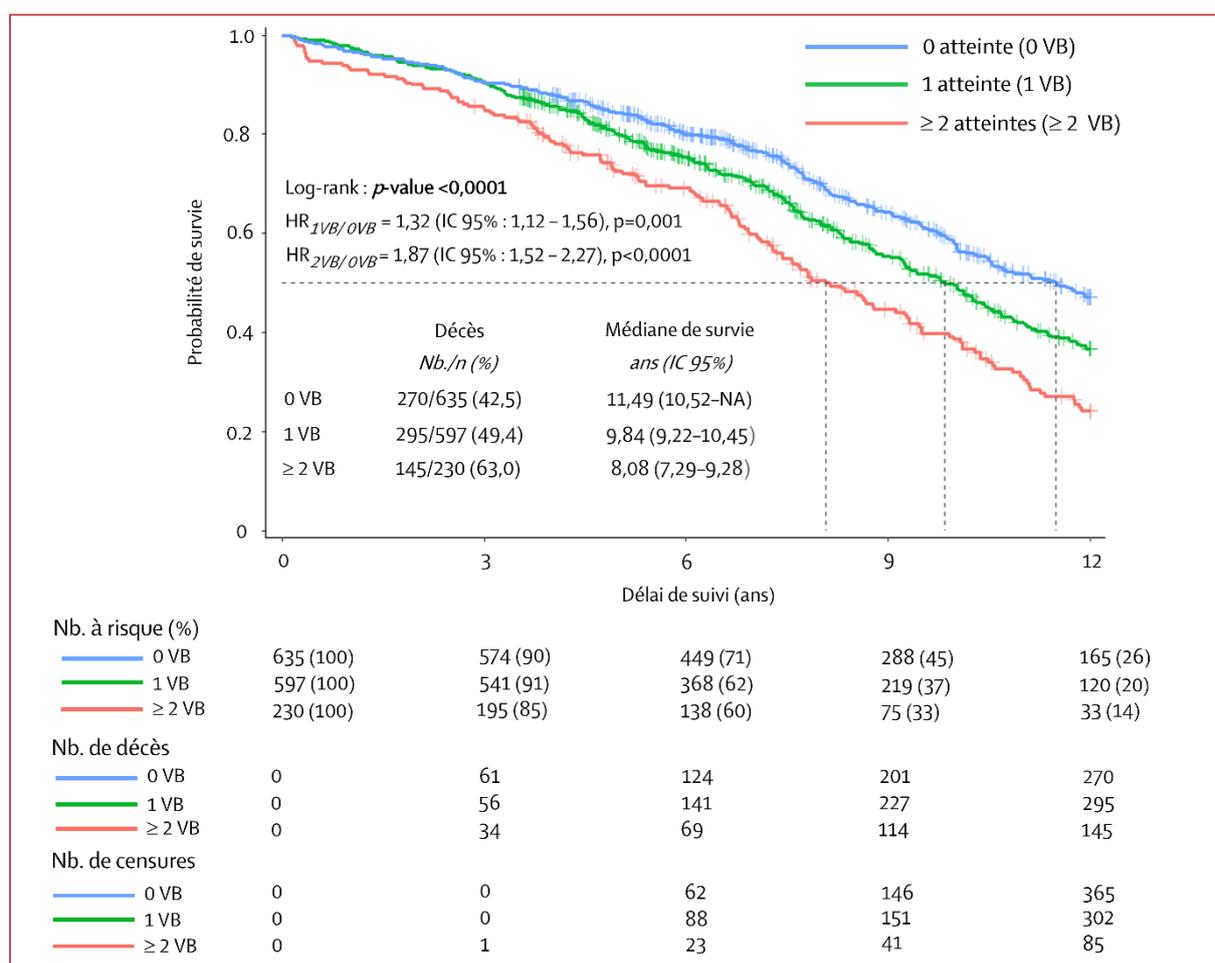


Figure 8. Estimation de la fonction de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan-Meier en fonction du nombre d'atteintes athéromateuses.

MC : maladie coronarienne, MCV : maladie cérébrovasculaire, MAP : maladie artérielle périphérique, HR : hazard ratio, VB : vascular bed (pour « vascular bed affect » ou encore atteinte vasculaire).

IV.3.4.1.2. Modèle à risques proportionnels

Les résultats du modèle retenu estimant la relation entre le nombre d'atteintes vasculaires et la survie des sujets opérés d'un RVA chirurgical sont présentés sur le Tableau 7.

Le modèle de Cox a mis en évidence que le nombre d'atteintes athéromateuses avait un effet statistiquement significatif sur la mortalité globale. Plus un sujet présentait des atteintes athéromateuses, plus son risque de décès toutes causes confondues était significativement augmenté. En effet, les sujets qui présentaient une atteinte athéromateuse avaient un risque instantané de mortalité globale significativement plus élevé comparativement aux sujets qui ne présentaient pas de lésion athéromateuse (HR_a , 1,19 [IC 95% : 1,01–1,40], $p=0,037$) après ajustement sur les déterminants inclus dans le modèle. De même, les sujets qui présentaient deux atteintes athéromateuses avaient un risque instantané de mortalité globale significativement plus élevé comparativement aux sujets qui ne présentaient pas de lésion athéromateuse (HR_a , 1,55 [IC 95% : 1,27–1,88], $p<0,0001$), toujours après ajustement.

L'âge > 75 ans, le diabète de type 2, l'IRC de stade ≥ 3 et la BPCO étaient encore des déterminants indépendamment associés à une augmentation statistiquement significative de la mortalité globale avec des HR_a respectifs de 2,38 (IC 95% : 2,05–2,75), de 1,30 (IC 95% : 1,11–2,75), de 2,09 (IC 95% : 1,11–2,75) et 1,37 (IC 95% : 1,15–1,63).

Tableau 7. Résultats du modèle à risques proportionnels évaluant la relation entre le nombre d'atteintes vasculaires et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical avec ajustement sur l'âge, le diabète, l'IRC de stade ≥ 3 et la BPCO.

	HR_a	IC 95%	p -value
Nb. d'atteintes			
1 atteinte	1,19	(1,01-1,40)	0,037
≥ 2 atteintes	1,55	(1,27-1,88)	<0,0001
Âge > 75 ans	2,38	(2,05-2,75)	<0,0001
Diabète	1,30	(1,11-1,53)	0,001
IRC \geq stade III	2,09	(1,57-2,79)	<0,0001
BPCO	1,37	(1,15-1,63)	<0,0001

HR_a : hazard ratio ajusté, Nb : nombre, IRC : insuffisance rénale chronique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

IV.3.4.2. La maladie polyathéromateuse

Les analyses en sous-groupes de la mortalité toutes causes confondues des sujets opérés d'un RVA chirurgical selon l'existence d'une atteinte isolée d'une artère ou des différentes combinaisons de la MPV sont présentées sur la Figure 9. Chaque analyse en sous-groupes a été ajustée sur les variables qui apportaient une information statistiquement significative pour expliquer un effet sur la mortalité globale (p -value significative du test de Wald propre à chaque variable).

Les sujets atteints d'une MC et d'une MAP de manière simultanée étaient les sujets les plus à risque de mortalité globale à long terme comparativement aux sujets atteints d'un RAC isolé (HR_a , 2,50 [IC 90% : 1,91–3,47], $p<0,0001$). Les sujets atteints d'une triple atteinte athéromateuse (MC + MCV + MAP) présentaient également une augmentation statistiquement significative du risque de mortalité toutes causes confondues par rapport aux sujets atteints d'un RAC isolé (HR_a , 1,51 [IC 95% 1,03 : 2,20], $p=0,022$).

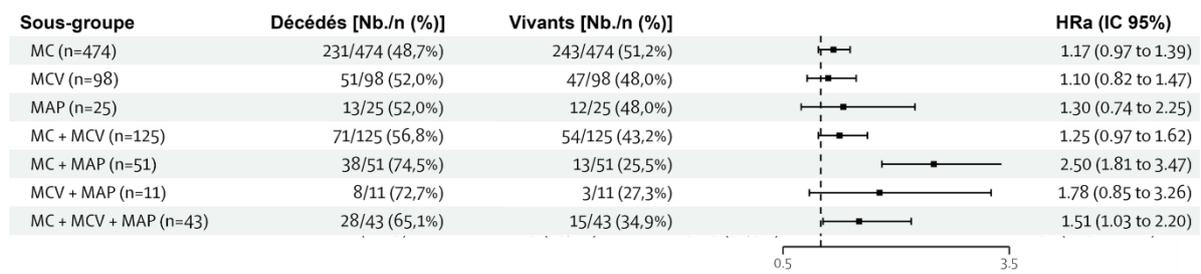


Figure 9. Analyses en sous-groupes de l'influence de la MC, de la MCV, de la MAP et de toutes les combinaisons de MPV sur la mortalité globale (n=1 462).

V. Discussion

V.1. Objectif principal

Dans cette cohorte rétrospective, la prévalence de la MAP dans la population totale était de 8,9%. Il est estimé que seulement environ 10% des sujets atteints de MAP présentent les symptômes classiques du stade clinique II de l'AOMI, à savoir une claudication intermittente. De plus, à partir des codes diagnostics de la CIM-10 des données nationales du PMSI issues de Medicare et de Medicaid entre 2003 et 2008, la prévalence de la MAP était estimée à 12,0% chez les sujets âgés ≥ 40 ans (34). Selon une autre étude, la prévalence de l'AOMI était 1,6 à 1,7 fois plus élevée chez les sujets âgés atteints d'un RAC par rapport aux sujets sans RAC, ce qui représente 42,0% des sujets âgés ≥ 40 ans (61). De même, dans l'étude de Thomas M. *et al.*, s'appuyant sur la 1^{ère} cohorte du registre SOURCE, le 1^{er} grand registre TAVR établi en 2010, qui s'intéressait à la mortalité à 30 jours, la prévalence de la MAP était bien supérieure à celle de la cohorte de ce travail. En effet, dans l'étude de Thomas M. *et al.*, environ 20% des sujets opérés d'un TAVR présentaient une MAP (62). Il est établi que la MAP est couramment présente chez les sujets présentant une autre localisation de la maladie athéromateuse, et ce, d'autant plus que les facteurs de risque se chevauchent avec ceux du RAC. Pourtant la MAP semblerait encore souvent sous-diagnostiquée de nos jours au vu de la prévalence qui est retrouvée dans ce travail et de la fréquence de réalisation d'un EDAMI dans le cadre du bilan pré-opératoire d'un RVA, à savoir ici seulement 5,1% des sujets de la cohorte (Annexe 5). Il est observé que la prévalence de la MAP diffère de manière sensible entre les études. La prévalence de la MAP dans le RAC ne semble pas encore totalement établie, tant les études s'intéressent à des populations pouvant varier significativement entre elles.

La définition de la MAP utilisée dans ce travail était la même que celle définie par la Society of Thoracic Surgeons (STS) et l'American College of Cardiology (ACC) du Transcatheter Valve Therapy Registry (TVT), à l'exception de la prise en compte des anévrismes de l'aorte abdominale (63). Le choix de la définition de la MAP utilisée dans cette étude n'a pas du influencer l'estimation de la prévalence rapportée.

Diverses études avaient pour objectif de définir la prévalence des sujets atteints d'une double atteinte athéromateuse, à savoir, la combinaison d'une MAP et d'une MC. La prévalence des sujets atteints d'une MC et d'une MAP concomitante est bien définie. Dans l'étude d'Hirsch A.T. *et al.*, cette prévalence est estimée entre 15% et 40% (64). L'étude de Dieter R.S. *et al.*, quant à elle, retrouvait une prévalence de la MAP de 40% chez des sujets hospitalisés également atteints d'une MC (65). Dans ce travail, la proportion de sujets atteints d'une MAP et d'une MC concomitante étaient de 72,3%.

Cependant, dans ce travail, la possibilité d'identifier les sujets atteints d'une MAP, dépendait de manière non négligeable de l'exhaustivité des DPI, notamment dans les sections relatives à l'anamnèse et aux antécédents. En effet, concernant l'extraction depuis le PMSI, seuls quatre codes CIM-10 permettaient de considérer un sujet comme atteint d'une MAP, à savoir les codes I70.20 : « Athérosclérose des artères distales, sans gangrène », I70.21 : « Athérosclérose des artères distales, avec gangrène », E11.50 : « Diabète sucré de type 2 insulino-traité, avec complications vasculaires périphériques », E11.58 « Diabète sucré de type 2 non insulino-traité ou sans précision, avec complications vasculaires périphériques ». L'absence de mention explicite d'AOMI ou de diabète de type 2 avec complication vasculaires des membres inférieurs ne permet pas aux techniciens TIM de coder ces pathologies. Ainsi,

l'existence d'un recueil d'anamnèse incomplet, des erreurs ou des oublis de codage par les TIM peuvent fournir une explication concernant une potentielle sous-estimation de la prévalence de la MAP dans ce travail. C'est notamment le cas en ce qui concerne la période avant 2005 où le logiciel métier Web100T® qui alimente le PMSI n'existait pas. Cela concernait aussi la période entre 2005 et 2008 où pouvait exister l'absence de compte-rendu d'hospitalisation, de compte-rendu opératoire, de compte-rendu d'EDAMI informatisés et accessibles sur CROSSWAY®. Cette absence d'exhaustivité pouvait être pourvoyeuse d'un biais de classification concernant le statut de MAP, et par conséquent d'une potentielle sous-estimation de la prévalence de la MAP dans cette cohorte. De même, depuis les années 2000, du fait de l'informatisation du PMSI, de l'évolution des pratiques au sein du SIME et de l'appropriation du codage des actes CCAM au sein du logiciel métier du bloc opératoire par les praticiens, il pouvait arriver que certains actes CCAM soient absents ou erronés. Aussi, certains actes pouvaient ne pas « remonter » informatiquement depuis le logiciel métier du bloc opératoire ou depuis le noyau de convergence du PMSI vers le logiciel métier Web100T® utilisé par les TIM. Ces actes n'étaient donc pas visualisables et n'apparaissaient pas dans l'infocentre du PMSI. De même, l'évolution régulière des actes CCAM pouvait introduire des erreurs de codage des actes CCAM. En effet, l'évolution des actes CCAM pouvait ne pas être actualisée dans le logiciel métier du bloc-opératoire, et par conséquent des erreurs de codage par les chirurgiens étaient possibles et ne pouvaient pas toujours être corrigées par les TIM. Cet aspect avait pu être observé lors du recueil de données « manuel » et la confrontation avec les données issues de la manipulation des données du PMSI à l'aide de l'infocentre BO-SAP WebIntelligence® et du logiciel métier Web100T®. Aussi, lors du recueil de données, plus l'on remontait rétrospectivement dans la cohorte, plus la fréquence du dépistage d'une MAP diminuait.

Dans la présente étude, parmi les sujets atteints d'une MAP, la proportion des sujets présentant également une MCV était de 41,5% ([n=54/130], [IC 95% : 33,1–50,0]). Des études ont déjà démontré que les sujets atteints d'une MAP présentent une proportion élevée de sténose carotidienne > 50% (66). Une étude s'était intéressée à l'importance de cette relation. Elle avait mis en évidence une corrélation d'intensité faible entre la présence d'une MAP et la présence d'une sténose de l'artère carotidienne ($p=0,23$; $p=0,001$) ainsi que des corrélations d'intensités variables selon la présence d'antécédents d'AVC ou d'AIT (respectivement $p=0,55$ et $p=-0,11$) (67). Ici, la MCV est définie par la présence d'un antécédent d'AVC, d'AIT, d'endartériectomie avec ou sans pose de stent ou la présence d'une sténose carotidienne > 50%. Cette définition de la MCV, comme souvent retrouvée dans la littérature, peut expliquer l'importance de la relation retrouvée entre la MAP et la MCV dans la cohorte à partir du modèle de régression logistique retenu ($OR_a, 2,95$ [IC 95% : 1,98-4,37], $p<0,0001$).

V.2. MAP

V.2.1. Déterminants

Cette étude portant sur le RAC sévère a retrouvé les associations connues entre les facteurs de risque de la maladie athérosclérotique et la MAP. Les résultats de cette étude ont retrouvé que plus de 92,3% des sujets atteints d'un RAC sévère et d'une MAP étaient des hommes ou présentaient une dyslipidémie. Aussi, ces sujets présentaient plus fréquemment d'autres comorbidités telles qu'un diabète de type 2 ou une IRC de stade ≥ 3 , respectivement 41,5% et 12,3% des sujets de la cohorte. Ces déterminants étaient significativement associés à la

présence d'une MAP. La MC, la MCV et l'IRC de stade ≥ 3 étaient notamment associées à la présence d'une MAP avec respectivement des OR_a de 2,31 (IC 95% : 1,54–3,54, $p < 0,0001$), de 2,95 (IC 95% : 1,98–4,37, $p < 0,0001$) et de 2,83 (IC 95% : 1,64–5,25, $p = 0,003$).

La MAP constitue une atteinte localisée spécifique de la maladie athérosclérotique dont la prévalence s'accroît avec l'âge (68). Les études qui initialement ont étudié cette association prenaient le plus souvent des sujets ≥ 60 ans. Étant donné que dans cette étude, la variable âge a été dichotomisée selon la médiane de la population totale (âge > 75 ans) afin de satisfaire les conditions d'application des modélisations statistiques, cette transformation, par perte d'information, peut expliquer que l'âge n'ait pas été retrouvé comme un déterminant associé à la présence d'une MAP dans le RAC sévère.

De manière non surprenante, presque la moitié des sujets atteints de MAP étaient également atteints d'un diabète de type 2, dont quasiment $\frac{3}{4}$ d'entre eux présentaient au moins une complication micro-angiopathique.

De même, sans surprise, la MC et la MCV coexistaient avec la présence d'une MAP, ces pathologies étant des entités de la maladie athérosclérotique. Ces résultats sont concordants avec ceux d'études préalables (46). Même si la variable « dyslipidémie » ne différenciait pas les hypercholestérolémies, leurs sous-groupes et les hypertriglycéridémies, ces résultats étaient en accord avec ceux issus d'autres études, comme celle de Ridker P.M. *et al.* (69). En effet, il avait déjà été mis en évidence un lien entre un taux de LDL-c élevé et le développement d'une MAP (56). De même, le ratio entre le cholestérol total et les lipoprotéines de type HDL-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) est connu pour être un déterminant associé à la survenue d'une MAP (69). Il n'a pas été retrouvé d'association entre un IMC ≥ 30 et la présence d'une MAP. Cette association n'est pas toujours retrouvée dans la littérature (46), et même une relation inverse est retrouvée dans de nombreuses études (66). Étant donné qu'un ajustement sur des variables telles que la présence d'une MC ou d'une MCV a été réalisé, cela pourrait expliquer que l'association entre un IMC ≥ 30 kg/m² et la présence d'une MAP n'ait pas été retrouvée. La potentielle véritable association a pu être atténuée par les variables MC et MCV qui partagent l'IMC comme un même facteur de risque traditionnel de la maladie athéromateuse. Une étude avait montré que l'obésité était un facteur de risque important de RAC avec un effet d'autant plus marqué que l'IMC augmente (70). Dans cette même étude, presque $\frac{1}{4}$ des sujets atteints d'une MAP présentaient une IRC de stade ≥ 3 associée. Ces données sont concordantes avec d'autres données de la littérature ainsi qu'avec ce travail (71).

V.2.2. Survie

Dans la population totale, 710 (48,6%) sujets sont décédés. Parmi les sujets « MAP + », 66,9% ($n=87/130$) sont décédés. Dans les sous-groupes « MC - » et « MC + », respectivement 58,3% ($n=21/36$) et 70,2% ($n=66/94$) sujets sont décédés.

Cette étude a mis en évidence que les sujets atteints d'une MAP et également atteints d'une MPV présentaient une augmentation du risque de mortalité globale, et ce, en accord avec la littérature (40).

Dans le sous-groupe « MC + », les sujets atteints d'une MAP présentaient un risque significativement plus élevé de mortalité toutes causes confondues comparativement aux sujets indemnes de MAP (HR_a 1,66 [IC 95% : 1,27–2,18], $p < 0,001$), ce qui n'était pas le cas

des sujets du sous-groupe « MC - » lorsque l'on ne prenait pas en compte l'interaction avec le diabète de type 2 (HR_a , 1,47 [IC 95% : 0,94–2,29], $p=0,094$). Les sujets atteints d'une MAP mais indemnes d'une MC présentaient cependant une tendance en faveur d'une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues. L'absence de significativité statistique de cette tendance peut s'expliquer par la prévalence de la MAP dans le sous-groupe « MC - » (4,6% [$n=36/769$]).

Il est licite de se demander si l'augmentation significative de la mortalité post-opératoire des sujets simultanément atteints d'une MAP et d'une MC pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de ces sujets aient été opérés d'un ou plusieurs PAC de manière concomitante au RVA (67,0% [$n=63/94$]). Il ne semblerait pas que cela ne soit le cas puisqu'une étude a mis en évidence des résultats post-opératoires bénéfiques sur le long-terme parmi les sujets âgés ayant été opérés conjointement d'un RVA chirurgical et d'un ou plusieurs PAC (72). Cette mortalité plus importante des sujets atteints de MAP dans le groupe « MC + » semblerait traduire la sévérité de la maladie athérosclérotique et de la mortalité CV qui lui est associée (45).

Aussi, les sujets atteints d'une MAP symptomatique peuvent présenter une MC beaucoup plus avancée. Dans cette étude, les sujets atteints d'une AOMI de stade I représentaient 27,8% ($n=10/36$) de l'ensemble des sujets atteints de MAP dans le sous-groupe « MC - » vs. 22,3% ($n=21/94$) dans le sous-groupe « MC + ». En effet, la diminution du périmètre de marche des sujets atteints de MAP sans claudication intermittente caricaturale pourrait les limiter dans la réalisation d'un effort physique et pourrait les empêcher de présenter des symptômes de la MC tels que l'angor ou la dyspnée. L'absence de signes fonctionnels de la MC chez ces sujets atteints de MAP pourrait les « priver » de présenter des signes fonctionnels permettant de motiver une consultation médicale afin de poser le diagnostic de MAP chez ces sujets également atteints d'une MC, qu'elle soit diagnostiquée ou non.

Dans cette présente étude, en considérant l'interaction entre la MAP et le diabète de type 2, les sujets atteints de MAP présentaient une augmentation significative du risque instantané de mortalité globale, et ce, en présence et en l'absence de MC associée. En effet, il a été montré que le diabète de type 2, en présence d'autres facteurs de risque CV, augmentait le risque de mortalité, y compris en l'absence de MC (73). De plus, il a été décrit que le RAC était associé à une augmentation du risque de mortalité en présence d'un diabète de type 2 (74). Comme déjà vu, l'inflammation constitue un élément fondamental dans la physiopathologie du RAC. Le diabète de type 2 induit également une réponse inflammatoire qui entretient, comme dans le RAC, une accumulation très importante de lipides et augmente la perméabilité endothéliale (75). Aussi, certaines études retrouvent une prévalence plus élevée de RAC parmi les sujets atteints de diabète de type 2 (76). Certaines études ont rapporté que la MAP était associée à une augmentation de la mortalité globale dans le RAC (77), à la lueur des éléments présentés ci-dessus, il est possible que le diabète de type 2 multiplie le risque de décès chez les sujets atteints de MAP dans le RAC sévère.

Toujours en s'intéressant à l'effet de la MAP sur la mortalité toutes causes confondues, dans la population totale et quel que soit le sous-groupe « MC - » ou « MC + » considéré, la présence d'une MCV n'était pas un facteur de risque indépendant entraînant une augmentation du risque instantané de décès toutes causes confondues. Ce résultat est concordant avec l'étude récente de Yamawaki M. *et al.* (78). Celui-ci pourrait s'expliquer, d'une part, par une éventuelle sous-estimation de la prévalence de la MCV dans la cohorte du fait de la fréquence du dépistage de celle-ci, et d'autre part, par le fait que le profil des sujets

atteints de MCV pourrait être le même que celui des sujets atteints de MAP, c'est-à-dire celui d'une maladie athérosclérotique avancée (12,79). En effet, des études ont montré que la calcification des artères coronariennes (ou coronary artery calcification (CAC)) et carotidiennes, symptomatique ou asymptomatique, est fortement associée à la survenue de MACE (80). La prévalence d'un diabète de type 2 chez les sujets atteints de telles calcifications est très élevée (81,82). Les déterminants associés à ces calcifications, notamment dans la CAC, incluent l'âge et l'IRC, déterminants eux-mêmes associés au diabète de type 2. Cette calcification des artères coronaires et carotidiennes, notamment dans le diabète de type 2, sont la conséquence d'un processus athéromateux plus sévère et agressif (83). De même, la prévalence du RAC est très élevée parmi les sujets atteints d'une IRC, tout en sachant que l'IRC est associée à l'athérosclérose (84). Tous ces déterminants sont le reflet du fardeau direct ou indirect de la maladie athérosclérotique et sont des facteurs de risque de décès. Par conséquent, la présence de calcifications dans les artères carotidiennes non prises en compte en l'absence de sténose significative associée pourrait aussi expliquer l'absence d'augmentation du risque de décès toutes causes confondues chez les sujets « MCV + ». En effet, des calcifications ont été détectées sur certains sujets de la cohorte ayant réalisé un EDTSA mais celles-ci ne définissaient pas ces sujets comme atteints d'une MCV dans cette étude. Dans la population totale, les sujets atteints de MCV présentaient une survie sans événement plus faible que les sujets indemnes de MCV (Annexe 12). Cependant, il peut s'agir du reflet de l'effet de la présence d'une MC ou d'une MAP concomitantes à la MCV.

La dyslipidémie et le tabac sont des facteurs de risque communs de la MAP et de la MC. L'effet de ces facteurs de risque semblerait plus important dans la MAP que dans la MC (46). Dans les modèles à risques proportionnels de cette étude, quel que soit le sous-groupe considéré, ces facteurs de risque ne sont pas retrouvés comme associés à une augmentation du risque instantané de décès toutes causes confondues. L'explication pourrait venir des profils similaires des sujets « MAP + » avec ceux « MC + » et de la taille de l'effectif de la population « MAP + ». Les estimations des HR_a peuvent être différentes de celles de la population cible du fait de la prévalence relativement faible de la MAP dans ce travail en comparaison avec les données de la littérature.

Dans cette étude, il a été observé que l'IRC était un déterminant indépendamment associé à la mortalité toutes causes confondues. Une récente étude observationnelle a montré que l'existence d'une IRC de stade modéré ou sévère était associée à une augmentation du risque de développer un RAC. Le taux d'incidence brut de survenue d'un RAC augmente linéairement avec la décroissance du débit de filtration glomérulaire estimé à l'aide de l'équation CDK-EPI (85). L'IRC, notamment en phase terminale, partage des facteurs de risque communs avec l'athérosclérose et avec la MAP (66). Aussi, l'insuffisance terminale accélère le processus athéromateux. De même, l'IRC augmente le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire et toutes causes confondues (86). Les données de la cohorte UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study comprenant 5 097 patients atteints d'un diabète de type 2 avec un suivi médian de 10,4 ans) indiquent que le risque de décès parmi les sujets atteints d'une IRC de stade ≥ 4 est augmenté par rapport aux sujets atteints d'un diabète de type 2 sans néphropathie (87). De manière similaire, dans ce travail que le diabète de type 2 et l'IRC de stade ≥ 3 sont indépendamment associés à la survenue de décès toutes causes confondues. Aussi, Arita Y. *et al.* (84) ont montré que l'IRC était indépendamment associée au RAC (OR_a, 3,37 [IC 95% : 1,43–7,95]) et que l'IRC était indépendamment associée à la présence d'une MAP (OR_a, 1,76 [IC 95% : 1,10–2,81]). Cette association est considérée comme étant le reflet des facteurs de risque communs entre ces différentes comorbidités. De plus, Arita Y. *et al.*

rappellent, d'une part que les sujets atteints d'IRC ont un risque élevé de mortalité cardiovasculaire (88), et d'autre part, que la prévalence du RAC est importante et associée à une surmortalité chez les patients atteints d'IRC (89).

Dans ce travail, la BPCO apparaît comme un déterminant ayant un effet sur la mortalité dans la population totale ainsi que dans le sous-groupe « MC - », et ce, indépendamment de la MAP. Une étude avait mis en évidence une prévalence élevée d'AOMI parmi les sujets atteints d'une BPCO modérée et sévère (respectivement 61.9% et 41.7%, $p=0.004$) (90). L'effet de la MAP sur la mortalité des sujets atteints de BPCO peut s'expliquer par le fait que ces deux comorbidités limitent l'activité physique et augmentent le risque de mortalité CV, y compris dans le cadre du RAC.

V.3. Analyses complémentaires

Dans cette étude, il a été retrouvé que le risque instantané de mortalité globale était significativement plus élevé en présence d'une MPV. En effet, en présence de deux atteintes athéromateuses, le risque de mortalité était multiplié par 1,55 (IC 95% : 1,27–1,88, $p<0,0001$). Les combinaisons d'atteintes athéromateuse MC + MAP et MC + MCV + MAP présentaient une augmentation significative du risque de mortalité, respectivement avec un HR_a de 2,50 (IC 90% : 1,91–3,47, $p<0,0001$) et un HR_a de 1,51 (IC 95% : 1,03–2,20, $p=0,022$). Ces résultats sont similaires avec l'étude récente de Yamawaki M. *et al.* qui retrouvait une augmentation du risque de mortalité CV à 2 ans chez les sujets atteints simultanément d'un RAC et de plusieurs atteintes athéromateuses. En ce qui concerne la combinaison MC + MAP et la combinaison MC + MCV + MAP, les HR_a rapportés étaient respectivement de 1,93 (IC 95% : 1,06–3,53, $p<0,05$) et de 2,61 (IC 95% : 1,21–5,62, $p<0,05$) (78).

V.4. Forces

Les principales forces de cette étude comprennent, entre autres, la taille de la population étudiée et la durée médiane d'observation (7,67 ans, IQR : 4,93–11,4). Le RAC et la MAP étant des pathologies chroniques, l'évaluation de l'effet de la MAP sur la mortalité toutes causes confondues dans le RAC sévère sur une telle durée d'observation a une pertinence clinique. Le corollaire de l'étendue de cette période étudiée est l'existence d'évolutions des pratiques en termes de prises en charge chirurgicales et pharmacologiques, d'évolutions démographiques de la MAP et du RAC, ainsi que d'évolutions de la distribution de leurs facteurs de risque communs et respectifs.

Une autre force de cette étude est qu'elle rapporte une estimation de l'effet de la MAP sur la mortalité toutes causes confondues en prenant en compte l'interaction avec la présence d'un diabète de type 2. À notre connaissance, aucune étude s'intéressant au pronostic des sujets opérés d'un RVA et atteints d'une MAP ou d'une MPV n'a rapporté un HR_a prenant en compte le terme interaction entre la MAP et le diabète de type 2 pour estimer l'effet de la MAP sur la mortalité globale.

La prise en compte de la mortalité globale comme critère de jugement pour l'objectif secondaire n°2 et son mode de recueil est une force. Ce critère de jugement diminue de manière importante l'existence d'un biais de classification et contribue à estimer avec précision l'association entre la présence d'une MAP et la mortalité dans la population cible.

Même si les résultats rapportés dans cette étude ne sont pas complètement inattendus et corroborent certaines données de la littérature sur le sujet, l'effet de la MAP sur la mortalité après RVA chirurgical a été estimé sur une population française. À ce jour, l'effet de la présence de la MAP sur la mortalité a surtout été évaluée chez les sujets ayant été opérés par TAVR. Certes les RVA par TAVR devancent ceux chirurgicaux aux États-Unis et en Europe et cette tendance va probablement continuer d'augmenter du fait de l'indication du TAVR dans le RAC sévère chez les sujets à faible risque de mortalité (91). Conjointement, les pathologies chroniques augmentent dans les pays occidentaux et la MAP sera par conséquent de plus en plus présente parmi les sujets éligibles à un RVA par TAVR (92). Cependant, l'estimation de l'effet de la MAP sur une période aussi importante, période où le RVA chirurgical restait prépondérant, constitue en soi une force.

Le fait de ne pas avoir inclus les sujets opérés par TAVR n'a pas dû influencer de manière importante l'estimation de l'association entre la MAP et la mortalité globale après RVA. Les sujets opérés par TAVR, à partir de 2013, n'auraient pas permis de réaliser des estimations précises concernant la population cible. Par conséquent, ce critère de non-inclusion a pu « lisser » une potentielle hétérogénéité des profils des sujets et probablement un déséquilibre des prévalences de la MAP entre les 2 périodes, non pas du fait d'une évolution démographique, mais du fait de l'autorisation de l'activité de TAVR à partir de 2013.

Autrement dit, s'intéresser aux sujets opérés d'un RVA chirurgical au sein du CHU de Limoges a eu pour intérêt de disposer d'une longue période d'observation afin d'étudier les sujets atteints d'un RAC sévère. En effet, une très grande partie des sujets atteints d'un RAC sévère ont été opérés par RVA chirurgical pendant la période étudiée, l'autorisation de TAVR ayant été obtenue en 2013. Jusqu'en 2013, au CHU de Limoges, les sujets atteints d'un RAC sévère étaient opérés d'un RVA chirurgical en l'absence de contre-indication. Aussi, il a été vu que de nombreux sujets atteints de MAP étaient également atteints d'une MC (72,3%). En l'absence de contre-indication, les sujets atteints d'une MAP et d'une MC étaient opérés d'un RVA chirurgical afin de réaliser un ou plusieurs PAC simultanés. Ces deux éléments ont contribué à analyser une cohorte de taille importante. Quoiqu'il en soit, il n'aurait pas été possible d'extraire depuis la base de données du PMSI les sujets atteints d'un RAC sévère et ayant présenté une contre-indication au RVA chirurgical. Ces sujets atteints d'un RAC sévère mais n'ayant pas pu être opérés, en dehors des sujets dont le diagnostic de RAC sévère n'a pas été posé, font partie des sujets qui ne peuvent pas être analysés et qui éloignent les valeurs estimées de celles de la population cible.

V.5. Limites

Plusieurs limites doivent être reconnues dans les analyses et les résultats de cette étude. Les limites de cette étude sont liées, entre autres, à la conception observationnelle, rétrospective et monocentrique de l'étude.

En raison de la nature observationnelle de l'étude, il s'agit uniquement d'une estimation de la prévalence de la MAP et de l'estimation de l'effet de la MAP sur la mortalité globale, et ce, sans qu'aucune conclusion concernant un éventuel lien de causalité puisse être établi.

Aussi cette étude, les définitions de la MC, de la MCV et de la MAP peuvent différer de celles d'autres études, ce qui pourrait limiter les comparaisons avec la littérature et la validation externe des résultats observés ici.

Malgré l'ajustement sur différents déterminants afin de tenir compte de potentiels facteurs de confusion, il ne peut pas être exclu que l'association observée entre la MAP et la mortalité puisse être biaisée par d'autres facteurs de risque de mortalité non pris en compte dans les modèles de Cox.

Cependant, compte tenu de l'intensité de l'effet de la MAP sur la mortalité, et ce, particulièrement lorsque l'interaction avec la présence d'un diabète de type 2 est considérée, les facteurs de risque non pris en compte dans les modèles de Cox devraient être fortement liés à la mortalité pour perturber l'estimation de l'association entre la MAP et la mortalité.

De manière plus négligeable, l'absence de données concernant la consommation de traitements pharmacologiques à l'inclusion, particulièrement les traitements hypolipémiants, les traitements antihypertenseurs tels que les inhibiteurs de l'IEC, les bêta-bloquants, les inhibiteurs sélectifs et non-sélectifs des canaux calciques les différentes classes pharmacologiques de diurétiques et toutes leurs combinaisons peut constituer une limite. Néanmoins, ces traitements pouvaient être modifiés lors du suivi externe après RVA chirurgical en fonction de l'évolution du résultat chirurgical et de l'évolution de tous les facteurs de risque et des comorbidités associées. Il s'agit de paramètres très difficilement mesurables. Le critère de jugement étant la mortalité globale après RVA chirurgical, même si celle-ci est très probablement d'origine CV, du fait de la durée d'observation, par conséquent, les traitements observés à l'inclusion pourraient présenter un effet modeste sur l'estimation de la durée de survie sans évènement.

Toujours concernant les variables recueillies, les données hémodynamiques n'ont pas été intégrées dans les analyses multivariées. Cela est justifié, d'une part, par le nombre élevé de données manquantes dans les DPI, et d'autre part, de la possibilité d'un biais d'évaluation du à la reproductibilité inter-évaluateurs et à l'hétérogénéité des méthodes utilisées au cours de la période étudiée (échocardiographie transthoracique ou cathétérisme cardiaque avec ventriculographie). Toutefois, tous les sujets opérés d'un RVA chirurgical sont atteints d'un RAC symptomatique ou sévère sur le plan échocardiographique, ce qui pourrait faiblement influencer les estimations des HR_a.

La prévalence de la MAP dans cette étude est probablement sous-estimée. En effet, étant donné la longue période d'observation, les pratiques de dépistage ont pu différer selon les périodes considérées. La fréquence du dépistage d'une MAP par EDAMI au cours du bilan pré-opératoire d'un RVA a une conséquence directe sur le diagnostic de cette entité de la maladie athérosclérotique (93). Il existe probablement un biais de classification en ce qui concerne les sujets atteints de MAP. De même, la MAP et la MCV, peuvent rester longtemps asymptomatiques, ce qui concourt à sous-estimer leur prévalence respective (94). De plus, le déséquilibre d'effectifs entre les groupes comparés (ici, « MAP - » et « MAP + ») est un facteur pouvant biaiser les estimations des modèles multivariés (95,96).

V.6. Perspectives

Les recommandations de l'ESC et de l'ESVS de 2017 relatives aux maladies artérielles périphériques, dont la MAP, accordent de plus en plus d'importance aux prises en charge des atteintes athéromateuses autres que coronariennes dans le cadre du RAC. Une attention particulière est portée à la MAP, considérée comme une entité à part entière dans la prise en charge du RAC. La MAP présente une importance particulière dans le cadre du traitement du

RAC par TAVR, notamment afin de cartographier les accès vasculaires (31). L'artère fémorale commune représente l'accès privilégié dans la grande majorité des procédures par TAVR. Une attention est portée sur la présence d'une calcification atteignant l'artère fémorale. L'existence d'une calcification de celle-ci peut motiver une endartériectomie ou un accès vasculaire alternatif pour l'implantation de la valve. La méthode d'imagerie recommandée est un angioscanner avec reconstruction 3D, examen permettant une visualisation de l'anneau aortique jusqu'à l'artère fémorale superficielle (97). Cependant, il n'explore pas l'état vasculaire en distalité et ne permet pas de diagnostiquer une atteinte athéromateuse distale des membres inférieurs.

Initialement, les RVA par TAVR ont été développés pour les sujets atteints d'un RAC symptomatique ou sévère à haut risque chirurgical (29,41). Les indications de RVA par TAVR augmentent du fait de l'extension d'indication du TAVR dans le RAC chez les sujets à risque intermédiaire de complication chirurgicale et encore plus récemment chez les sujets à faible risque (91,98,99). Compte tenu de l'évolution démographique des pathologies chroniques ainsi que du RAC dans les pays occidentaux (9), la MAP sera de plus en plus présente parmi les sujets éligibles à un RVA. Comme vu, les sujets atteints d'une MAP présentent plus souvent une autre atteinte athéromateuse ainsi qu'un diabète de type 2. Il s'agit d'une population fragile pouvant présenter un risque chirurgical élevé et pour laquelle un RVA par TAVR a toute son indication. Quoi qu'il en soit, les résultats présentés dans le cadre de ce travail indiquent que l'existence d'une MAP avant la réalisation d'un RVA chirurgical augmenterait la mortalité toutes causes confondues. Le dépistage d'une MAP par EDAMI ou par la mesure de l'IPS à l'occasion du bilan pré-interventionnel pour un RVA pourrait davantage susciter un intérêt particulier. Des études émergent de plus en plus à partir de cohortes de sujets opérés par TAVR afin d'évaluer l'effet de la MAP sur la survie sans événement. C'est le cas de la méta-analyse d'Ueshima D. *et al.*, datant de 2020, dont l'objectif était d'estimer la prévalence de la MAP et son effet sur la mortalité parmi les sujets opérés d'un RAC (39). Pour autant, l'estimation de la prévalence de la MAP parmi les sujets atteints d'un RAC sévère reste hétérogène dans la littérature. De plus, ces études s'appuient sur des sujets inclus dans des essais randomisés évaluant l'effet du TAVR qui peuvent différer de manière importante de la population cible, à savoir les sujets atteints d'un RAC sévère (cf. « The protocol-mandated selection criteria excluded important patient subgroups, such as patients requiring treatment of coronary stenoses and patients with severe peripheral vascular disease ») (41).

Cependant, au vu des différents résultats discutés, il semble important de consolider et d'actualiser la prévalence de la MAP dans le RAC au vu des évolutions démographiques et des indications du TAVR, tant sur le profil des sujets à risque que sur la sévérité du RAC.

De plus, étant donné que le dépistage de la MAP revêt une importance particulière dans le bilan pré-interventionnel d'un TAVR pour définir l'accès vasculaire, il ne faudrait pas oublier l'importance du dépistage et la prise en charge de la MAP chez les sujets dont le choix de la procédure du RVA sera celle chirurgicale, et ce, à la lumière des résultats de cette étude. Certes, les sujets atteints d'une MAP étant souvent atteints de plusieurs comorbidités font le plus souvent partie des sujets opérés par TAVR. Pourtant, même si la surmortalité après TAVR est connue chez les sujets atteints de MAP, d'après les recommandations relatives à la prise en charge du RAC établies par l'ESC et l'EACTS en 2021, la MAP ne fait toujours pas l'objet d'un dépistage systématique et explicitement préconisé.

VI. Conclusion

En conclusion, dans cette cohorte rétrospective de sujets opérés d'un RVA chirurgical dans le cadre de la prise en charge d'un RAC sévère, la prévalence de la MAP dans la population totale était de 8,9%. Parmi les sujets atteints de MAP, 72,3% présentaient également une MC et 33,1% présentaient une triple atteinte (MAP + MC + MCV). Dans cette étude, la MAP était un facteur associé à la mortalité toutes causes confondues. Cette propension à augmenter le risque de mortalité globale était encore plus élevée en présence d'une MC associée, et ce, indépendamment d'autres déterminants tels que les facteurs de risque CV traditionnels. De manière encore plus marquée, les sujets atteints d'une MAP, d'une MC mais aussi d'un diabète de type 2 associé semblent être disposés à un risque encore plus accru de mortalité. La MAP et par extension la MPV, considérées en tant que des entités à part entière, semblent mettre en perspective le fardeau de la maladie athérosclérotique chez les sujets atteints d'un RAC et opérés d'un RVA chirurgical.

Dans la lignée des résultats rapportés à travers ce travail, des études évaluant l'effet de la réalisation d'un EDAMI ou d'une mesure de l'IPS de manière systématique dès le diagnostic d'un RAC, et plus particulièrement ciblant les sujets également atteints d'une MC, d'un diabète de type 2 et d'une IRC de stade ≥ 3 pourraient être envisagées. Le dépistage d'une MAP dès le diagnostic d'un RAC, y compris sans indication initiale ou à court terme de RVA, pourrait impliquer une prise en charge plus agressive de la MAP et un suivi plus rapproché.

De même, l'amélioration de l'identification précoce de ces profils de sujets pourrait ouvrir la voie d'une médecine encore plus personnalisée dans le RAC afin de développer des essais cliniques étant donné que le RAC, la MAP et le diabète de type 2 présentent des mécanismes physiopathologiques similaires qui impliquent l'accumulation de lipoprotéines identiques.

En outre, ces résultats accentuent l'importance du dépistage, de l'évaluation minutieuse et du traitement des facteurs de risque CV, et plus particulièrement chez les sujets atteints conjointement d'un RAC et d'une MAP. Dans le RAC, tous ces éléments peuvent permettre d'établir une stratification du risque de mortalité encore plus précise pour orienter le clinicien vers une prise en charge spécifique, un suivi et une stabilisation accrue des facteurs de risque CV et de la MAP.

Lorsqu'une qu'une MAP ou une MPV est présente chez un sujet atteint d'un RAC sévère présentant une indication de RVA, elle est le reflet d'un fardeau athérosclérotique majeur à prendre en charge dans le cadre d'une prévention secondaire. En effet, la présence de ces entités traduit la sévérité de la maladie athérosclérotique, peut potentiellement affecter les résultats à long terme après RVA, notamment en ce qui concerne la mortalité globale.

Références bibliographiques

1. Collège national des enseignants de médecine cardiovasculaire. Athérome, facteurs de risques cardiovasculaires, maladie coronarienne, artériopathie. In: Isnard R, Lacroix D, Trochu JN, editors. Médecine cardiovasculaire. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. p. 33-43.
2. Collège national des enseignants de médecine cardiovasculaire. Rétrécissement aortique. In: Isnard R, Lacroix D, Trochu JN, editors. Médecine cardiovasculaire. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. p. 138-51.
3. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer*. 3 mars 2016;2(1):16006.
4. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. oct 2019;140(14):1156-69.
5. Logeais Y, Leguerrier A, Rioux C, Corbineau H, Langanay T, Verhoye JP, et al. Résultats du traitement chirurgical du rétrécissement valvulaire aortique calcifié : à propos d'une série de 4 129 interventions. *Bull Académie Natl Médecine*. janv 2001;185(1):163-75.
6. Falk V, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
7. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. sept 2006;368(9540):1005-11.
8. Carabello BA. Introduction to Aortic Stenosis. *Circ Res*. 5 juill 2013;113(2):179-85.
9. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: The AGES–Reykjavík study. *Int J Cardiol*. oct 2014;176(3):916-22.
10. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis—A Disease of the Valve and the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. nov 2012;60(19):1854-63.
11. Warboys CM, Amini N, Luca AD, Evans PC. The role of blood flow in determining the sites of atherosclerotic plaques. *F1000 Med Rep*. 2011;3:5.
12. Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, Hoeks SE, Flu WJ, van Kuijk JP, et al. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. oct 2009;38(4):435-40.
13. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. nov 2006;48(9):A33-46.
14. Libby P, Aikawa M, Jain MK. Vascular Endothelium and Atherosclerosis. In: Moncada S, Higgs A, éditeurs. *The Vascular Endothelium II*. Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 285-306.

15. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E Accumulate in the Morphologically Early Lesion of 'Degenerative' Valvular Aortic Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* avr 1996;16(4):523-32.
16. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol.* nov 2002;40(10):1723-30.
17. Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* mars 2017;69(12):1523-32.
18. De Oliveira Sá MP, Cavalcanti LRP, Perazzo ÁM, Gomes RAF, Clavel MA, Pibarot P, et al. Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification. *Curr Atheroscler Rep.* 7 janv 2020;22(2):2.
19. Larsson SC, Wolk A, Bäck M. Alcohol consumption, cigarette smoking and incidence of aortic valve stenosis. *J Intern Med.* oct 2017;282(4):332-9.
20. Guedeney P, Collet JP. Rétrécissement aortique : mise au point. *Rev Médecine Interne.* mars 2022;43(3):145-51.
21. Ramaraj R, Sorrell V. Degenerative aortic stenosis. *BMJ.* 8 mars 2008;336(7643):550-5.
22. Coisne A, Montaigne D, Aghezzaf S, Ridon H, Mouton S, Richardson M, et al. Association of Mortality With Aortic Stenosis Severity in Outpatients. *JAMA Cardiol.* déc 2021;6(12):1-8.
23. 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.* 2000;343(9):611-7.
24. 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.* 6 mai 1997;95(9):2262-70.
25. Chua D, Kalb K. Statins and progression of calcified aortic stenosis. *Ann Pharmacother.* déc 2006;40(12):2195-9.
26. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 21 sept 2021;42(36):3599-726.
27. Yu Chen H, Dina C, Small AM, Shaffer C, Levinson R, Helgadóttir A, et al. Dyslipidemia, inflammation, calcification, and adiposity in aortic stenosis: a genome-wide study. *Eur Heart J.* 1 juin 2023;44(21):1927-39.
28. Kraler S, Blaser M, Aikawa E, Camici G, Lüscher T. Calcific aortic valve disease: from molecular and cellular mechanisms to medical therapy. *Eur Heart J.* 25 nov 2021;43(7):683-97.

29. 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). *Eur Heart J.* févr 2022;75(7):545-9.
30. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* oct 2012;33(19):2451-96.
31. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 1 mars 2018;39(9):763-816.
32. Criqui M, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med.* 6 févr 1992;326(6):381-6.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lower Extremity Disease Among Persons Aged >40 Years With and Without Diabetes—United States, 1999–2002. *Morb Mortal Wkly Rep.* nov 2005;54(45):1158-60.
34. Benjamin E, Muntner P, Alonso A, Bittencourt M, Callaway C, Carson A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association: Chapter 23. *Circulation.* mars 2019;139(10):426-9.
35. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation.* 10 août 2004;110(6):738-43.
36. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Stefanadis C. How to Identify Subjects with Poly-Vascular Disease? *Curr Vasc Pharmacol.* 1 oct 2012;10(6):728-30.
37. Welten GMJM, Schouten O, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, Van Domburg RT, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Peripheral Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol.* avr 2008;51(16):1588-96.
38. Cacoub PP, Abola MTB, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liao CS, et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis.* juin 2009;204(2):e86-92.
39. Ueshima D, Barioli A, Nai Fovino L, D'Amico G, Fabris T, Brener S, et al. The impact of pre-existing peripheral artery disease on transcatheter aortic valve implantation outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95(5):993-1000.

40. Adam L, Strickler E, Borozadi MK, Bein S, Bano A, Muka T, et al. Prognostic Role of Polyvascular Involvement in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *J Clin Med*. 11 mai 2023;12(10):3410.
41. Leon M, Smith C, Mack M, Miller D, Moses J, Svensson L, 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.
42. Popma J, Deeb G, Yakubov S, 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*. 2 mai 2019;380(18):1706-15.
43. Krajcer Z, Postalian A. Peripheral arterial disease and transcatheter valve replacement outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. juin 2020;95(7):1336-7.
44. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou FS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2 mai 2009;30(10):1195-202.
45. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-206.
46. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res*. 11 juin 2021;128(12):1818-32.
47. Nashef S, Roques F, Sharples L, Nilsson J, Smith C, Goldstone A, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. avr 2012;41(4):734-45.
48. Perez S, Thielhelm T, Cohen M. To revascularize or not before transcatheter aortic valve implantation? *J Thorac Dis*. nov 2018;10(Suppl 30):S3578-87.
49. Côté N, Clavel M. Sex Differences in the Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Aortic Stenosis. *Cardiol Clin*. févr 2020;38(1):129-38.
50. Back M, Larsson SC. Risk factors for aortic stenosis. *E-J Cardiol Pract*. févr 2023;18(11).
51. Smith C, Leon M, Mack M, Miller D, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
52. Adams D, Popma J, Reardon M, Yakubov S, Coselli J, Deeb G, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
53. Ayari R. Distribution of Atherosclerotic Burden and Associated Risk Factors in Patients with Severe Aortic Stenosis [Mémoire de Master]. [Limoges]: Université de Limoges; 2021.
54. Nguer PO. Déterminants et pronostic de l'association entre la sténose aortique sévère et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs [Mémoire de Master]. [Limoges]: Université de Limoges; 2021.
55. Lux G. Sténose aortique « très sévère » et « PAD » : intérêt d'un dépistage ? [Mémoire de Master]. [Limoges]: Université de Limoges; 2022.

56. Cané M. Caractéristiques des patients opérés pour une sténose aortique : analyse en fonction du sexe [Mémoire de Master]. [Limoges]: Université de Limoges; 2022.
57. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. Third edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2013. 508 p.
58. Barker C. The Mean, Median, and Confidence Intervals of the Kaplan-Meier Survival Estimate—Computations and Applications. *Am Stat.* févr 2009;63(1):78-80.
59. Appelman Y, van Rijn BB, ten Haaf ME, Boersma E, Peters SAE. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis.* 1 juill 2015;241(1):211-8.
60. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 1 janv 2020;41(1):111-88.
61. Aronow W, Ahn C, Kronzon I. Association of valvular aortic stenosis with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *Am J Cardiol.* 1 nov 2001;88(9):1046-7.
62. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2010;122(1):62-9.
63. Fanaroff A, Manandhar P, Holmes D, Cohen D, Harrison J, Hughes G, et al. Peripheral artery disease and transcatheter aortic valve replacement outcomes: a report from the STS/TVT Registry. *J Am Coll Cardiol.* mars 2017;69(11):991.
64. Hirsh A, Criqui M, Treat-Jacobson D. Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA.* 2001;283:1317-24.
65. Dieter R, Tomasson J, Gudjonsson T, Brown R, Vitcenda M, Einerson J, et al. Lower extremity peripheral arterial disease in hospitalized patients with coronary artery disease. *Vasc Med.* nov 2003;8(4):233-6.
66. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2015;(116):1509-26.
67. Long TH, Criqui MH, Vasilevskis EE, Denenberg JO, Klauber MR, Fronck A. The correlation between the severity of peripheral arterial disease and carotid occlusive disease. *Vasc Med.* 1999;4:135-45.
68. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of Peripheral Arterial Disease and Risk Factors in Persons Aged 60 and Older: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *J Am Geriatr Soc.* avr 2007;55(4):583-9.
69. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 16 mai 2001;285(19):2481-5.

70. Larsson SC, Wolk A, Håkansson N, Bäck M. Overall and abdominal obesity and incident aortic valve stenosis: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 21 juill 2017;38(28):2192-7.
71. Rajagopalan S, DelleGrottaglie S, Furniss A, Gillespie B, Satayathum S, Lameire N, et al. Peripheral Arterial Disease in Patients With End-Stage Renal Disease. *Circulation*. 31 oct 2006;114(18):1914-22.
72. Sasaki Y, Hirai H, Hosono M, Bito Y, Nakahira A, Suehiro Y, et al. Adding coronary artery bypass grafting to aortic valve replacement increases operative mortality for elderly (70 years and older) patients with aortic stenosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 1 nov 2013;61(11):626-31.
73. Wilcox T, Newman J, Maldonado T, Rockman C, Berger J. Peripheral vascular disease risk in diabetic individuals without coronary heart disease. *Atherosclerosis*. août 2018;275:419-25.
74. Ko TY, Lin TT, Hsu J, Yang YY, Chuang SL, Lin LY, et al. Incidence, risk factors and predictors of cardiovascular mortality for aortic stenosis among patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. sept 2022;191:110050.
75. Wang Z, Jiang Y, Liu N, Ren L, Zhu Y, An Y, et al. Advanced glycation end-product Nε-carboxymethyl-Lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes. *Atherosclerosis*. 1 avr 2012;221(2):387-96.
76. Roderburg C, Loosen S, Luedde T, Kostev K, Luedde M. Diabetes mellitus is associated with an increased incidence of aortic valve stenosis. *Diab Vasc Dis Res*. oct 2021;18(5):1-8.
77. Regazzoli D, Leone P, Ancona M, Colombo A. Peripheral artery disease and transcatheter aortic valve implantation: The tip of the atherosclerotic iceberg. *Int J Cardiol*. mars 2018;255:213-4.
78. Yamawaki M, Honda Y, Makino K, Nakano T, Iida Y, Mizutani K, et al. Influence of polyvascular disease on clinical outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation via transfemoral access. *PLoS One*. 2021;16(12).
79. Przewłocki T, Kabłak-Ziembicka A, Kozanecki A, Rzeźnik D, Pieniazek P, Musiałek P, et al. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease. *Kardiol Pol*. août 2009;67(8A):978-84.
80. Yahagi K, Kolodgie F, Lutter C, Mori H, Romero M, Finn A, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 2017;37(2):191-204.
81. Friedlander A, Maeder L. The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. avr 2000;89(4):420-4.
82. De Angelis M, Scrucca L, Leandri M, Mincigrucci S, Bistoni S, Bovi M, et al. Prevalence of carotid stenosis in type 2 diabetic patients asymptomatic for cerebrovascular disease. *Diabetes Nutr Metab*. févr 2003;16(1):48-55.

83. Yahagi K, Kolodgie F, Lutter C, Mori H, Romero M, Finn A, et al. ATVB in Focus series on « Vascular Calcification in Diabetes ». *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* févr 2017;37(2):191-204.
84. Arita Y, Nakayama M, Matsukuma Y, Yoshitomi R, Seki M, Fukui A, et al. Association of aortic valve calcification with carotid artery lesions and peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* déc 2020;21(1):203.
85. Vavilis G, Bäck M, Occhino G, Trevisan M, Bellocco R, Evans M, et al. Kidney Dysfunction and the Risk of Developing Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* janv 2019;73(3):305-14.
86. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *The Lancet.* mai 2014;383(9931):1831-43.
87. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 9 oct 2008;359(15):1565-76.
88. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* sept 2011;80(6):572-86.
89. Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and Outcomes of Left-Sided Valvular Heart Disease Associated With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 11 oct 2017;6(10):e006044.
90. Pecci R, De La Fuente Aguado J, Sanjurjo Rivo AB, Sanchez Conde P, Corbacho Abelaira M. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Angiol J Int Union Angiol.* oct 2012;31(5):444-53.
91. Young M, Malenka DJ, Kearing SA, Skinner JS, Iribarne A. Have TAVR volumes finally outpaced SAVR volumes among Medicare beneficiaries in the United States? *J Am Coll Cardiol.* mars 2020;75(11):1465.
92. Criqui M, Matsushita K, Aboyans V, Hess C, Hicks C, Kwan T, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 31 août 2021;144(9):e171-91.
93. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, Twillman G, Treat-Jacobson D, Harwood EM, et al. Gaps in Public Knowledge of Peripheral Arterial Disease: The First National PAD Public Awareness Survey. *Circulation.* 30 oct 2007;116(18):2086-94.
94. Zhang Q, Wang A, Zhang S, Li N, Chen S, Zhang Y, et al. Asymptomatic polyvascular disease and the risks of cardiovascular events and all-cause death. *Atherosclerosis.* juill 2017;262:1-7.
95. King G, Zeng L. Logistic Regression in Rare Events Data. *Polit Anal.* janv 2001;9(2):137-63.
96. Fox J, Weisberg S. Bootstrapping Regression Models in R. In: *An R Companion to Applied Regression*, Third edition. 2018. p. 608. (SAGE).

97. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, Faletra F, Moccetti T, Petracca F, et al. Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 17 juill 2018;5:88.
98. Mack M, Leon M, Thourani V, Makkar R, Kodali S, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2 mai 2019;380(18):1695-705.
99. Forrest J, Deeb G, Yakubov S, Rovin JD, Mumtaz M, Gada H, et al. 2-Year Outcomes After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol.* 8 mars 2022;79(9):882-96.

Annexes

Annexe 1. Recommandations de prise en charge d'un RA sévère ou pseudo-sévère, 2021 ESC/EACTS Guidelines of valvular heart disease.	86
Annexe 2. Section « Mode d'intervention » des recommandations relatives aux indications de RVA dans les RA symptomatiques et asymptomatiques, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.....	87
Annexe 3. Actes CCAM ayant permis d'extraire les sujets ayant été opérés d'un RVA entre le 26/05/2000 et le 01/01/2020 (logiciel BO-SAP WebIntelligence®).....	88
Annexe 4. Fiche ENNOV RC-DS-058 B, Information des professionnels de santé pour le recueil de l'opposition du patient sur la réutilisation des données de santé ou reliquat d'échantillons biologiques.	89
Annexe 5. Caractéristiques complémentaires de la maladie athérosclérotique en fonction de la présence d'une MAP.	90
Annexe 6. Caractéristiques hémodynamiques et échocardiographiques en fonction de la présence d'une MAP.....	91
Annexe 7. Caractéristiques détaillées des groupes à l'inclusion en fonction de la localisation athéromateuse.	92
Annexe 8. Résultats de l'analyse de survie par la méthode des risques proportionnels évaluant la relation entre la MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical ajustés sur les variables MC, Âge > 75 ans, Diabète, IRC ≥ stade III, BPCO, sur le terme d'interaction « MAP * Diabète » et avec stratification sur la variable Sexe (n=1 462).	93
Annexe 9. Résultats de l'analyse de survie par la méthode des risques proportionnels évaluant la relation entre la MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical en prenant en compte le terme d'interaction « MAP * Diabète » selon la présence d'une MC.....	94
Annexe 10. Analyses en sous-groupe de l'effet de la MAP sur la mortalité toutes causes confondues parmi les sujets atteints d'une maladie coronaire « MC + ».	95
Annexe 11. Courbe de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meier selon la présence d'une MC.....	96
Annexe 12. Courbe de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meier selon la présence d'une MCV.	97

Annexe 1. Recommandations de prise en charge d'un RA sévère ou pseudo-sévère, 2021 ESC/EACTS Guidelines of valvular heart disease.

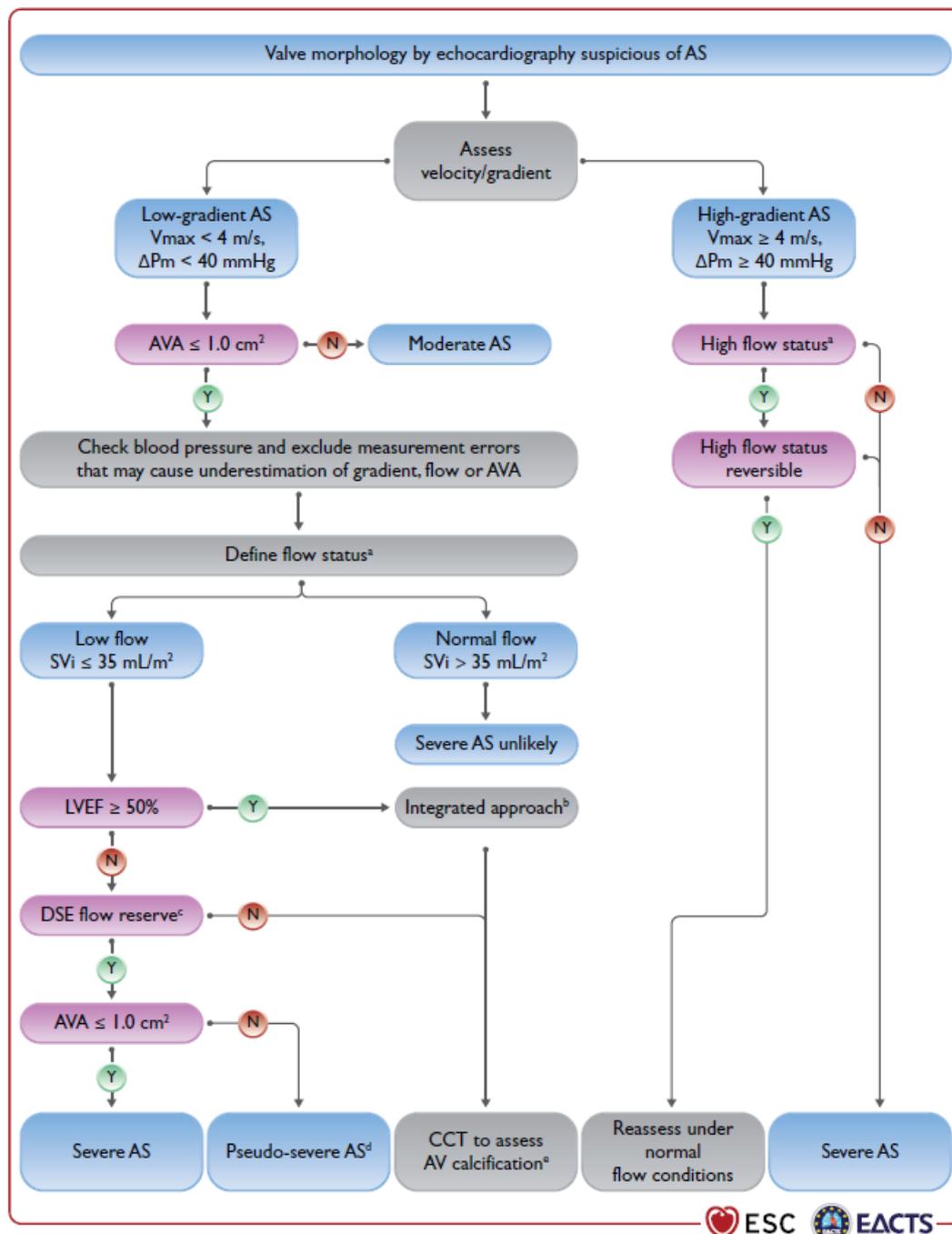


Figure 3 Integrated imaging assessment of aortic stenosis. AS= aortic stenosis; AV = aortic valve; AVA = aortic valve area; CT = computed tomography; ΔP_m = mean pressure gradient; DSE = dobutamine stress echocardiography; LV = left ventricle/left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; SV_i = stroke volume index; V_{max} = peak transvalvular velocity. ^aHigh flow may be reversible in patients with anaemia, hyperthyroidism or arterio-venous fistulae, and may also be present in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Upper limit of normal flow using pulsed Doppler echocardiography: cardiac index 4.1 L/min/m^2 in men and women, SV_i 54 mL/m^2 in men, 51 mL/m^2 in women). ^bConsider also: typical symptoms (with no other explanation), LV hypertrophy (in the absence of coexistent hypertension) or reduced LV longitudinal function (with no other cause). ^cDSE flow reserve = $>20\%$ increase in stroke volume in response to low-dose dobutamine. ^dPseudo-severe aortic stenosis = AVA $>1.0 \text{ cm}^2$ with increased flow. ^eThresholds for severe aortic stenosis assessed by means of CT measurement of aortic valve calcification (Agatston units): men >3000 , women >1600 = highly likely; men >2000 , women >1200 = likely; men <1600 , women <800 = unlikely.

Annexe 2. Section « Mode d'intervention » des recommandations relatives aux indications de RVA dans les RA symptomatiques et asymptomatiques, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.

C) Mode of intervention		
Aortic valve interventions must be performed in Heart Valve Centres that declare their local expertise and outcomes data, have active interventional cardiology and cardiac surgical programmes on site, and a structured collaborative Heart Team approach.	I	C
The choice between surgical and transcatheter intervention must be based upon careful evaluation of clinical, anatomical, and procedural factors by the Heart Team, weighing the risks and benefits of each approach for an individual patient. The Heart Team recommendation should be discussed with the patient who can then make an informed treatment choice.	I	C
SAVR is recommended in younger patients who are low risk for surgery (<75 years ^e and STS-PROM/EuroSCORE II <4%) ^{e,f} , or in patients who are operable and unsuitable for transfemoral TAVI. ²⁴⁴	I	B
TAVI is recommended in older patients (≥75 years), or in those who are high risk (STS-PROM/EuroSCORE II ^f >8%) or unsuitable for surgery. ^{197–206,245}	I	A
SAVR or TAVI are recommended for remaining patients according to individual clinical, anatomical, and procedural characteristics. ^{202–205,207,209,210,212 f,g}	I	B
Non-transfemoral TAVI may be considered in patients who are inoperable and unsuitable for transfemoral TAVI.	IIb	C
Balloon aortic valvotomy may be considered as a bridge to SAVR or TAVI in haemodynamically unstable patients and (if feasible) in those with severe aortic stenosis who require urgent high-risk NCS (Figure 11).	IIb	C

^eSTS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>.

^fIf suitable for surgery (see Table 6).

^gIf suitable for transfemoral TAVI (see Table 6).

^hModerate aortic stenosis is defined as a valve area of 1.0–1.5 cm² (or mean aortic gradient of 25–40 mmHg) in normal flow conditions—clinical assessment is essential to determine whether SAVR is appropriate for an individual patient.

Annexe 3. Actes CCAM ayant permis d'extraire les sujets ayant été opérés d'un RVA entre le 26/05/2000 et le 01/01/2020 (logiciel BO-SAP WebIntelligence®).

Acte CCAM	Intitulé de l'acte
DBKA001	Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC

CEC : circulation extracorporelle.

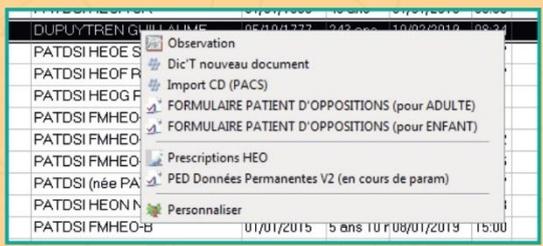
Annexe 4. Fiche ENNOV RC-DS-058 B, Information des professionnels de santé pour le recueil de l'opposition du patient sur la réutilisation des données de santé ou reliquat d'échantillons biologiques.



UTILISATION DE DONNÉES DE SANTÉ ET D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES POUR LA RECHERCHE, LES ÉTUDES ET L'ÉVALUATION

Information des professionnels de santé pour le recueil de l'opposition du patient sur la réutilisation des données de santé ou reliquat d'échantillons biologiques.

- Inviter le patient à se connecter sur le site du CHU et télécharger le formulaire d'opposition (à retourner conformément aux consignes indiquées).
- Il faut prendre en compte son opposition en renseignant le Formulaire d'opposition, disponible en cliquant droit sur le RV ou l'hospitalisation du patient (dans le planning).



Selon que le patient est un adulte **A** ou un enfant **B**, un formulaire adapté est disponible ; dans le cas d'un enfant, c'est l'opposition d'un des deux parents qui est recueillie.

A Opposition à l'utilisation des données à caractère personnel et reliquats d'échantillons biologiques

Le patient s'oppose, hors obligation légale, à l'utilisation des données de santé à caractère personnel et des reliquats d'échantillons biologiques recueillis dans le cadre des soins au CHU de Limoges, à des fins de recherche, d'études et d'évaluation.

Date du recueil

Représentant légal en qualité de tuteur/tutrice (le cas échéant)

Nom Prénom

Date de naissance

Opposition du patient à l'utilisation de l'application MyGHT Limousin

Le patient (ou son représentant légal) s'oppose Date du recueil

B Opposition à l'utilisation des données à caractère personnel et reliquats d'échantillons biologiques

Parent 1

Nom usuel

Prénom

Nom Naissance

Date naissance

Parent 2

Nom usuel

Prénom

Nom Naissance

Date Naissance

Un (ou les) parent(s) s'oppose(nt), hors obligation légale, à l'utilisation des données de santé à caractère personnel et des reliquats d'échantillons biologiques recueillis dans le cadre des soins au CHU de Limoges, à des fins de recherche, d'études et d'évaluation.

Date du recueil Parent 1 Date du recueil Parent 2

Opposition des parents à l'utilisation de l'application MyGHT Limousin

Un (ou les) parent(s) s'oppose(nt) Date du recueil

RC-DS-058 B



Annexe 5. Caractéristiques complémentaires de la maladie athérosclérotique en fonction de la présence d'une MAP.

	Total n=1 462	MAP + n=130 (8,9)	MAP - n=1 332 (91,1)	<i>p</i> -value
Type de MAP				
AOMI de stade I*	31 (2,1)	31 (23,8)	-	-
AOMI de stade II	62 (4,2)	62 (47,2)	-	-
ATCD interventionnel**	37 (2,5)	37 (28,5)	-	-
EDAMI pré-opératoire	74 (5,1)	24 (18,5)	50 (3,8)	<0,0001
MC	693 (47,4)	94 (72,3)	599 (45,5)	<0,0001
PAC	480 (32,8)	63 (48,5)	417 (31,3)	<0,0001
PAC ≥ 3	97 (6,6)	18 (13,8)	79 (5,9)	<0,0001
MCV	277 (18,9)	54 (41,5)	223 (16,7)	<0,0001

MAP : maladie artérielle périphérique, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ATCD : antécédent, EDAMI : échodoppler artériel des membres inférieurs, MC : maladie coronarienne, PAC : pontage aorto-coronarien, MCV : maladie cérébrovasculaire.

*Une AOMI de stade I correspond à une sténose > 50% connue ou découverte sur un EDAMI pré-opératoire ou à la mention d'AOMI ou d'IPS < 0,9 sur un compte-rendu.

**Parmi les antécédents d'actes interventionnels étaient comptabilisés les thromboartériectomie avec ou sans pose de stent, les pontages artériels et les amputations dues à une insuffisance artérielle.

Annexe 6. Caractéristiques hémodynamiques et échocardiographiques en fonction de la présence d'une MAP.

	Total n=1 462	MAP + n=130 (8,9)	MAP - n=1 332 (91,1)	p-value
SVA (cm ²)	0,7 (0,6-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,007
<i>Manquant</i>	469	39	430	
Gmoy (mmHg)	50,0 (42,0-59,0)	45,0 (39,0-55,0)	50,0 (42,0-60,0)	0,002
<i>Manquant</i>	115	13	102	
Vmax (m/sec)	4,3 (4,0-4,8)	4,3 (4,0-4,8)	4,3 (4,0-4,8)	0,968
<i>Manquant</i>	1 088	101	987	
FEVG > 50%, n (%)	1 287 (93,0)	112 (92,6)	1 175 (93,0)	0,846
<i>Manquant</i>	78	9	69	
HVG, n (%)	873 (62,6)	71 (58,2)	802 (63,1)	0,290
<i>Manquant</i>	68	8	60	
IA ≥ grade 3, n (%)	220 (15,0)	24 (18,5)	196 (14,7)	0,254
IM ≥ grade 3, n (%)	175 (12,0)	17 (13,1)	158 (11,9)	0,671
RM ou IT ≥ grade 3, n (%)	6 (0,4)	1 (0,8)	5 (0,4)	0,429

Les données quantitatives sont exprimées à l'aide de la médiane et de l'intervalle interquartile (Q1-Q3). SVA : surface valvulaire aortique (centimètre carré), Gmoy : gradient de pression ventricule gauche-aorte moyen (*millimètre de mercure*), Vmax : vitesse maximale transaortique (mètre par seconde), FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche (pourcentage), HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, IA : insuffisance aortique, IM : insuffisance mitrale, RM : rétrécissement mitral, IT : insuffisance tricuspideenne.

Annexe 7. Caractéristiques détaillées des groupes à l'inclusion en fonction de la localisation athéromateuse.

	Total n=1 462	MC + n=693 (47,4)	MC - n=769 (52,6)	p-value	MCV + n=277 (18,9)	MCV - n=1 185 (81,1)	p-value	MAP + n=130 (8,9)	MAP - n=1 332 (91,1)	p-value
Âge > 75 ans, n (%)	742 (50,8)	389 (56,1)	353 (45,9)	<0,0001	155 (56,0)	587 (49,5)	0,054	67 (51,5)	675 (50,7)	0,851
Homme, n (%)	887 (60,7)	466 (67,2)	421 (54,7)	<0,0001	189 (68,2)	698 (58,9)	0,004	100 (76,9)	787 (59,1)	<0,0001
Facteurs de risque										
HTA, n (%)	1 054 (72,1)	535 (77,2)	519 (67,5)	<0,0001	215 (77,6)	839 (70,8)	0,023	98 (75,4)	956 (71,8)	0,381
Dyslipidémie, n (%)	906 (62,0)	471 (68,0)	435 (56,6)	<0,0001	196 (70,8)	710 (59,9)	0,001	100 (76,9)	806 (60,5)	<0,001
Tabagisme, n (%)	473 (32,4)	228 (32,9)	245 (31,9)	0,671	93 (33,6)	380 (32,1)	0,629	58 (44,8)	415 (31,2)	0,002
IMC ≥ 30 kg/m ² , n (%)	388 (26,5)	174 (25,1)	214 (27,8)	0,240	60 (20,8)	350 (28,5)	0,008	41 (31,5)	347 (26,1)	0,176
Comorbidités										
Diabète, n (%)	377 (25,8)	227 (32,8)	150 (19,5)	<0,0001	76 (27,4)	301 (25,4)	0,486	54 (41,5)	323 (24,2)	<0,0001
IRC ≥ stade III, n (%)	68 (4,7)	40 (5,8)	28 (3,6)	0,053	15 (5,4)	53 (4,5)	0,502	16 (12,3)	52 (3,9)	<0,0001
BPCO, n (%)	249 (17,0)	108 (15,6)	141 (18,3)	0,162	62 (22,4)	187 (15,8)	0,008	29 (22,3)	220 (16,5)	0,094
SAOS, n (%)	58 (4,0)	33 (4,8)	25 (3,3)	0,139	13 (4,7)	45 (3,8)	0,492	12 (9,2)	46 (3,5)	0,001
ATCD Cancer, n (%)	191 (13,1)	101 (14,6)	90 (11,7)	0,104	39 (14,1)	152 (12,8)	0,578	14 (10,8)	177 (13,3)	0,416
Clinique										
Symptômes, n (%)	1 311 (89,7)	627 (90,5)	684 (88,9)	0,337	257 (92,8)	1 054 (88,9)	0,059	124 (95,4)	1 187 (89,1)	0,025
NYHA ≥ III, n (%)	507 (34,7)	249 (35,9)	258 (33,6)	0,340	87 (31,4)	420 (35,4)	0,204	45 (34,6)	462 (34,7)	0,987
FA, n (%)	512 (35,0)	251 (36,2)	261 (33,9)	0,362	110 (39,7)	402 (33,9)	0,069	51 (39,2)	461 (34,6)	0,292
IC Globale, n (%)	168 (11,5)	89 (12,8)	79 (10,3)	0,124	31 (11,2)	137 (11,6)	0,862	18 (13,8)	150 (11,3)	0,378
IC Gauche, n (%)	52 (3,6)	34 (4,9)	18 (2,3)	0,008	14 (5,1)	38 (3,2)	0,135	8 (6,2)	44 (3,3)	0,129
FEVG ≥ 50%, n (%)	1 287 (93,0)	599 (92,6)	688 (93,4)	0,575	244 (93,5)	1 043 (92,9)	0,728	112 (92,6)	1 175 (93,0)	0,846
<i>Manquant</i>	78	46	32		16	62		9	69	
HVG, n (%)	873 (62,6)	397 (61,0)	476 (64,1)	0,235	162 (62,1)	711 (62,8)	0,837	71 (58,2)	802 (63,1)	0,290
<i>Manquant</i>	68	42	26		16	52		8	60	

HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle, IRC : insuffisance rénale chronique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ATCD : antécédent, NYHA : New York Heart Association, FA : fibrillation atriale, IC : insuffisance cardiaque, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche.



Annexe 8. Résultats de l'analyse de survie par la méthode des risques proportionnels évaluant la relation entre la MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical ajustés sur les variables MC, Âge > 75 ans, Diabète, IRC ≥ stade III, BPCO, sur le terme d'interaction « MAP * Diabète » et avec stratification sur la variable Sexe (n=1 462).

	HR _a	IC 95%	p-value
MAP	1,16	(0,84-1,58)	0,365
MC	1,19	(1,02-1,38)	0,028
Âge > 75 ans	2,52	(2,15-2,95)	<0,0001
Diabète	1,17	(0,97-1,41)	0,091
IRC ≥ stade III	1,74	(1,26-2,41)	0,001
BPCO	1,31	(1,09-1,57)	0,004
MAP * Diabète	2,46	(1,55-3,91)	<0,0001

MAP : maladie artérielle périphérique, MC : maladie coronarienne, IRC : insuffisance rénale chronique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, HR_a : hazard ratio ajusté.

L'HR_a du terme d'interaction « MAP * Diabète » représente l'effet global de l'interaction. Il ne permet pas de représenter la différence de l'effet de la MAP sur la mortalité toutes causes confondues selon la présence ou l'absence de diabète.



Annexe 9. Résultats de l'analyse de survie par la méthode des risques proportionnels évaluant la relation entre la MAP et la mortalité globale des sujets opérés d'un RVA chirurgical en prenant en compte le terme d'interaction « MAP * Diabète » selon la présence d'une MC.

	HR _a	IC 95%	p-value
MC + (n=769)*			
MAP	0,93	(0,49-1,76)	0,820
Âge > 75 ans	2,97	(2,37-3,72)	<0,0001
Diabète	1,21	(0,91-1,60)	0,182
IRC ≥ stade III	2,56	(1,55-4,23)	<0,001
BPCO	1,39	(1,08-1,80)	0,011
MAP * Diabète	3,35	(1,34-8,39)	0,010
MC + (n=693)**			
MAP	1,18	(0,82-1,70)	0,366
Âge > 75 ans	2,10	(1,68-2,63)	<0,0001
Diabète	1,11	(0,87-1,42)	0,402
IRC ≥ stade III	1,43	(1,51-4,09)	0,103
MAP * Diabète	2,53	(1,45-4,39)	0,001

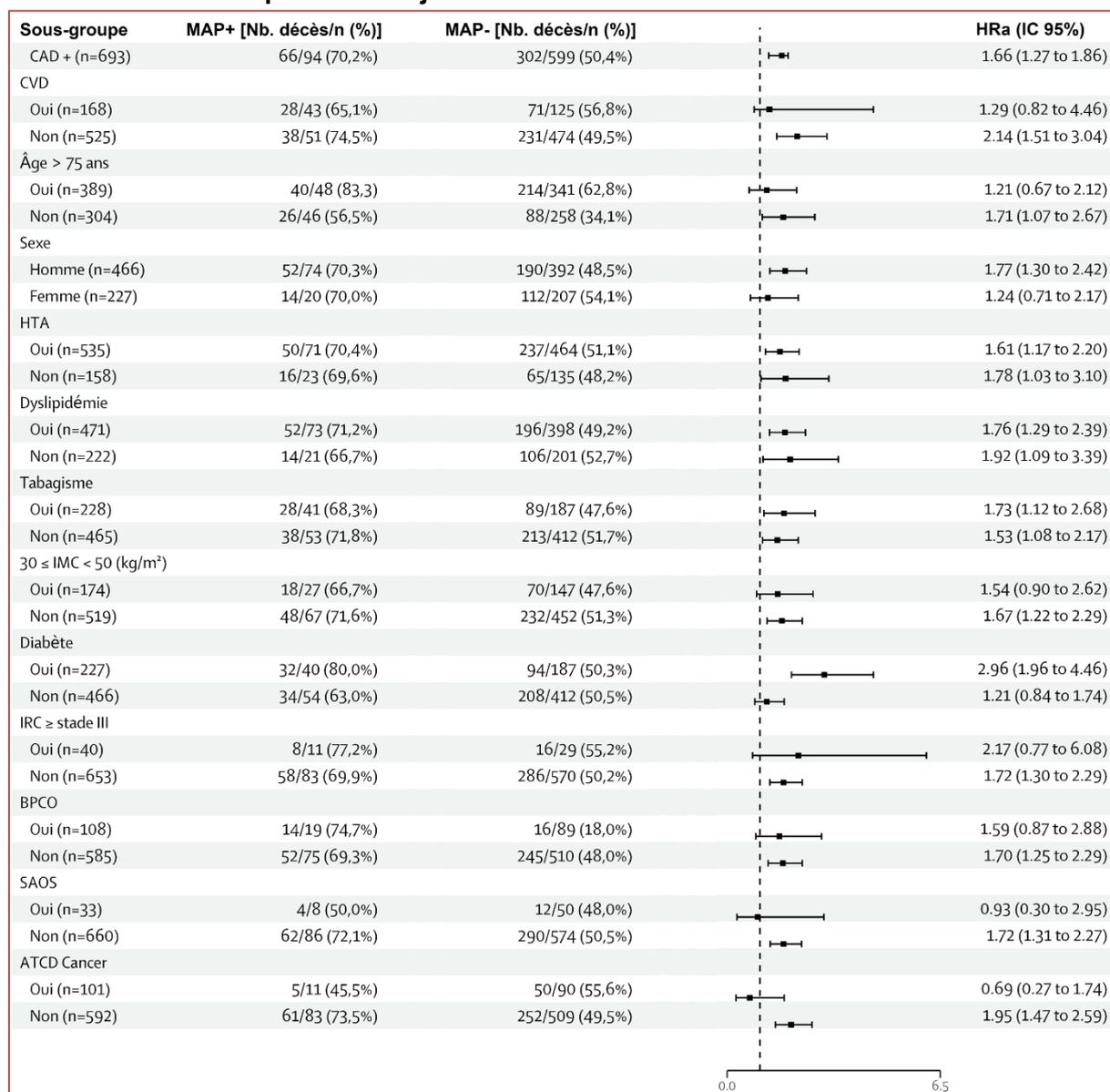
MAP : maladie artérielle périphérique, MC : maladie coronarienne, IRC : insuffisance rénale chronique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, HR_a : hazard ratio ajusté.

*Stratification du modèle multivarié sur la variable Sexe.

**Stratification du modèle multivarié sur les variables Sexe et Dyslipidémie.

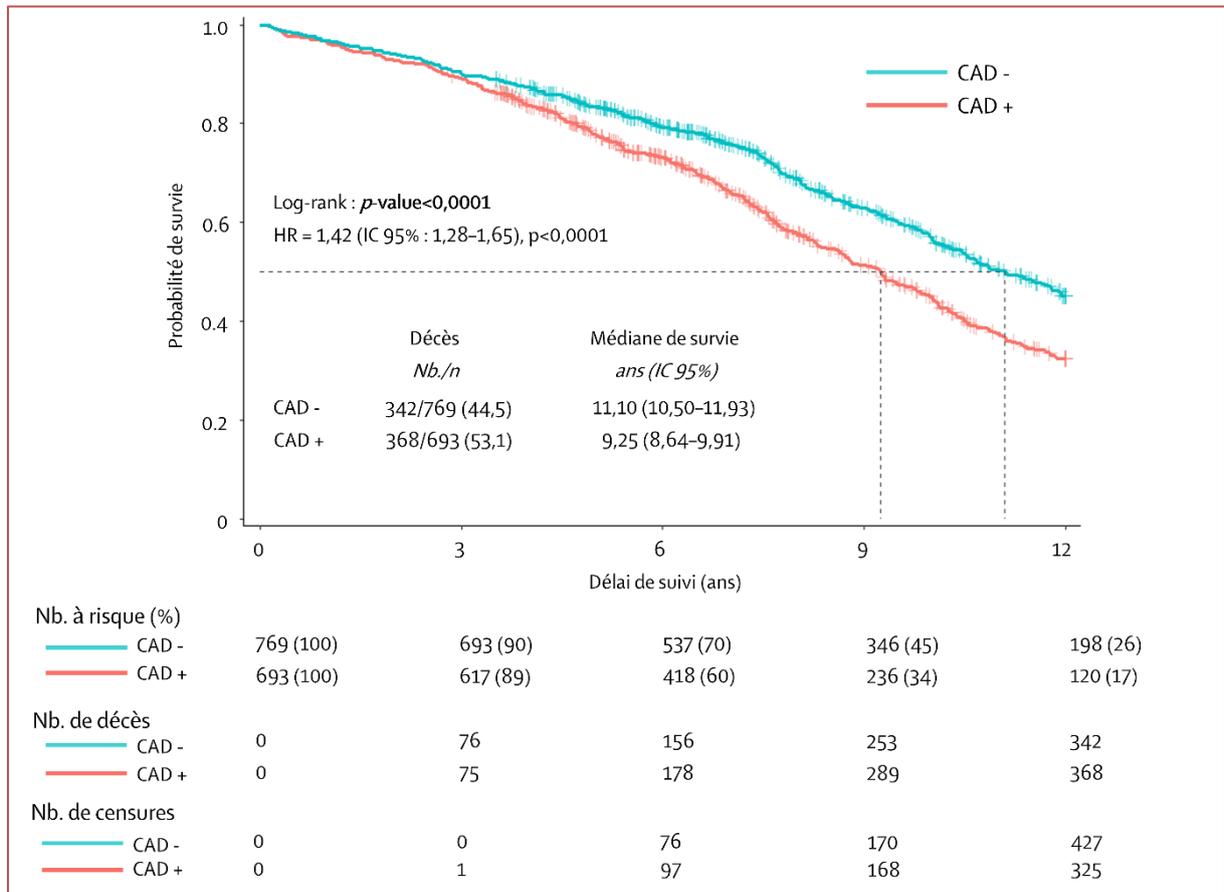
Les HR_a du terme d'interaction « MAP * Diabète » dans les deux modèles de Cox représentent l'effet global de l'interaction. Ils ne permettent pas de représenter la différence de l'effet de la MAP sur la mortalité toutes causes confondues selon la présence ou l'absence de diabète.

Annexe 10. Analyses en sous-groupe de l'effet de la MAP sur la mortalité toutes causes confondues parmi les sujets atteints d'une maladie coronaire « MC + ».



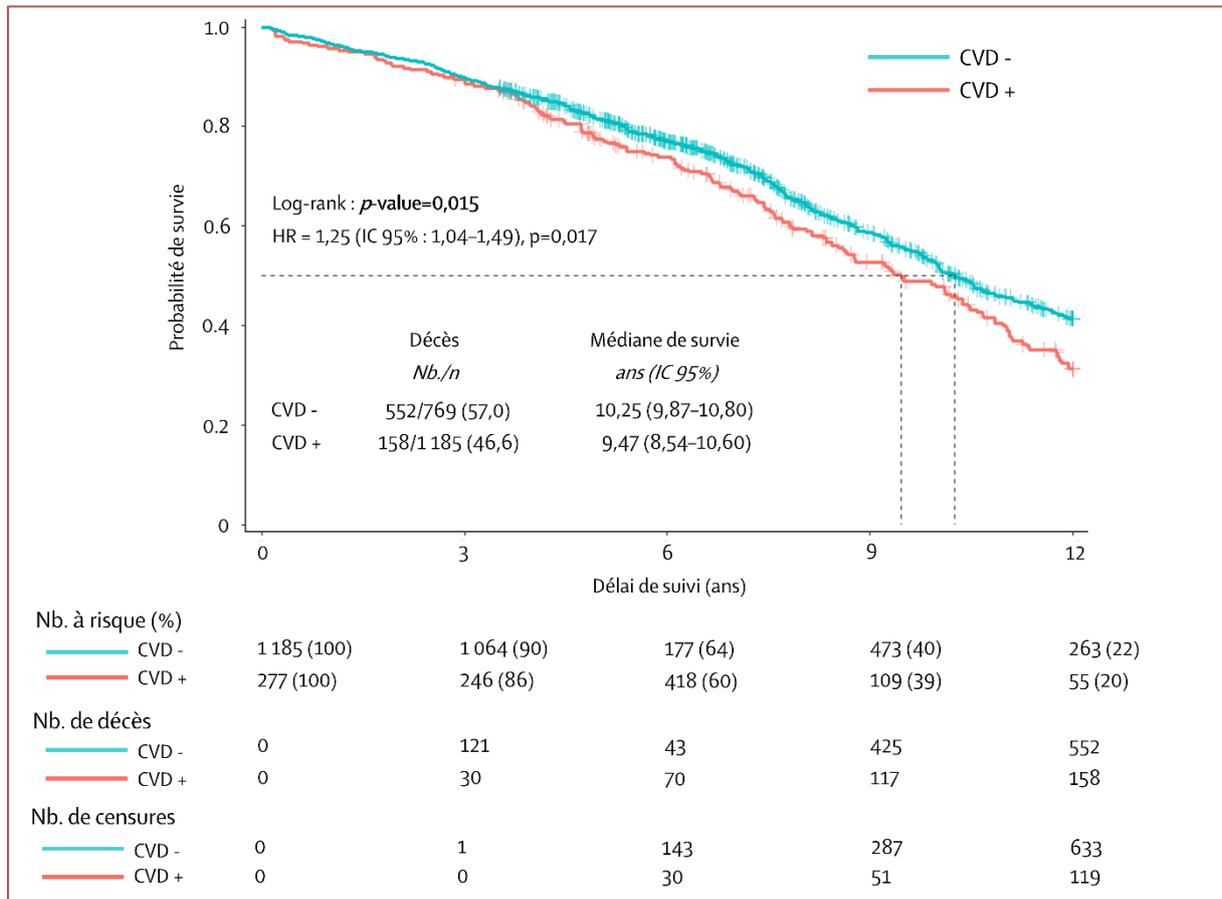
CAD : coronary artery disease (ou maladie coronarienne), CVD : cerebrovascular disease (ou maladie cérébrovasculaire), HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle, IRC : insuffisance rénale chronique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ATCD : antécédent.

Annexe 11. Courbe de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meier selon la présence d'une MC.



CAD : coronary artery disease (ou MC : maladie coronarienne), HR : hazard ratio.

Annexe 12. Courbe de survie sans évènement selon la méthode de Kaplan–Meier selon la présence d'une MCV.



CVD : cerebrovascular artery disease (ou MCV : maladie cérébrovasculaire), HR : hazard ratio.

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

Association entre la maladie artérielle périphérique et le rétrécissement aortique calcifié : quelle influence sur la mortalité globale à long terme après remplacement valvulaire chirurgical ?

Contexte : La maladie artérielle périphérique (MAP) est fréquemment présente chez les sujets présentant un rétrécissement aortique calcifié (RAC) sévère. Des études antérieures ont montré que la MAP augmente la mortalité. Étant donné que la MAP et le RAC partagent une physiopathologie commune, il est possible que la MAP ait un effet sur la mortalité globale dans le RAC. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence de la MAP dans le RAC sévère et d'évaluer l'association entre la MAP et la mortalité globale.

Méthodes : De juin 2000 à décembre 2019, les sujets ayant été opérés d'un remplacement valvulaire aortique (RVA) chirurgical au CHU de Limoges ont été inclus dans une cohorte observationnelle, rétrospective et monocentrique. Un total de 1 462 sujets a été étudié sur une durée d'observation médiane de 7,6 ans (intervalle interquartile (IQR) : 4,9–11,4).

Résultats : Les sujets atteints de MAP représentaient 8,9% (130 sujets). Les sujets atteints de MAP présentaient une augmentation du risque de mortalité globale (hazard ratio ajusté [HR_a], 1,62 [intervalle de confiance [IC] à 95% : 1,28–2,04], p<0,0001). Cette association était encore plus marquée parmi les sujets atteints d'une coronaropathie et d'un diabète de type 2 concomitants (HR_a, 2,99 [IC 95% : 1,97–4,54], p<0,0001).

Conclusion : La MAP était significativement associée à une augmentation de la mortalité. Compte tenu de cette augmentation du risque de décès, l'effet d'un dépistage systématique de la MAP avant un RVA sur la mortalité pourrait être évalué. Cela permettrait de réduire la mortalité chez ces sujets à haut risque à l'aide d'une prise en charge plus intensive de la MAP.

Mots-clés : rétrécissement aortique calcifié, maladie aortique périphérique, maladie coronarienne, prévalence, remplacement valvulaire aortique chirurgical, mortalité.

Association between peripheral arterial disease and calcified aortic stenosis: is there an influence on overall long-term mortality after surgical valve replacement?

Background: Peripheral artery disease (PAD) is frequently present among subjects with severe calcific aortic stenosis (AS). Previous studies have shown that PAD increases the risk of mortality. Given that PAD and calcific AS share a common physiopathology, it is possible that PAD has an effect on global mortality in severe calcific AS. The purpose of this study was to determine the prevalence of PAD in severe calcific AS and to assess the association between PAD and overall mortality.

Methods: From June 2000 to December 2019, subjects who underwent surgical aortic valve replacement (SAVR) at the Limoges University Hospital were enrolled in a single-center retrospective cohort. A total of 1,462 subjects was studied over a median observational period of 7.6 years (interquartile range (IQR) : 4.9–11.4).

Results: Subjects with PAD accounted 8.9% (130 subjects). Subjects with PAD had an increased risk of overall mortality (adjusted hazard ratio [HR_a], 1.62 [95% confidence interval [CI], 1.28–2.04], p<0.0001). This association was even more marked among subjects with concomitant coronary artery disease and diabetes mellitus (HR_a, 2.99 [95% CI: 1.97–4.54], p<0.0001).

Conclusion: PAD was significantly associated with increased overall mortality. Given this increased risk of death, the effect of systematic screening for PAD prior to SAVR on mortality could be evaluated. This would make it possible to reduce excess risk of long-term mortality in these high-risk subjects through more intensive management of PAD.

Keywords: calcific aortic stenosis, peripheral artery disease, coronary artery disease, prevalence, surgical aortic valve replacement, mortality.

