



**HAL**  
open science

# Déterminants, mécanismes et conséquences de la dysfonction et du remodelage ventriculaire après remplacement valvulaire aortique : rôle des phénomènes inflammatoires

Augustin Coisne

► **To cite this version:**

Augustin Coisne. Déterminants, mécanismes et conséquences de la dysfonction et du remodelage ventriculaire après remplacement valvulaire aortique : rôle des phénomènes inflammatoires. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2018. Français. NNT : 2018LILUS005 . tel-02303036

**HAL Id: tel-02303036**

**<https://theses.hal.science/tel-02303036>**

Submitted on 2 Oct 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE LILLE  
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE D'UNIVERSITE

*Déterminants, mécanismes et conséquences de la dysfonction et du remodelage ventriculaire après remplacement valvulaire aortique : rôle des phénomènes inflammatoires*

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2018 à 14 heures  
au Pôle Recherche

**Par Augustin COISNE**

**JURY**

**Madame le Professeur Anne Bernard  
Monsieur le Professeur Erwan Donal  
Monsieur le Professeur Dominique Lacroix  
Monsieur le Professeur Patrizio Lancellotti  
Monsieur le Professeur Bart Staels**

**DIRECTEUR DE THESE**

**Monsieur le Professeur David MONTAIGNE**

## REMERCIEMENTS

---

A Anne. Ta rencontre a été la plus belle chose de ma vie. Je mesure chaque jour la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés et je n'aurais pas pu réaliser ce travail sans ton aide, ta gentillesse et ton amour au quotidien. Je t'aime tellement.

A Léontine, petite merveille qui a changé ma vie il y a bientôt 3 mois. En toute objectivité, tu es vraiment la plus belle. Merci d'avoir été si sage pendant la réalisation et la rédaction de cette Thèse. Tu as le droit de continuer. Je t'aime.

A mes parents, Catherine et Bernard, qui ont fait de moi l'homme et donc le médecin que je suis. Votre amour et votre aide m'ont guidé depuis le premier jour et me guident chaque jour. Je vous dois tout. Je ne vous remercierai jamais assez. Je vous aime.

A mes frères et sœurs, Ophélie, Théophile et Aristide. Merci pour votre présence à mes côtés depuis toutes ces années. Rien ne remplacera les petits déjeuners du dimanche matin. Je vous aime.

A mes amis de toujours qui viennent d'horizons très variés et qui se reconnaîtront. Merci pour votre amitié si précieuse, si joyeuse et tellement indispensable.

Au Professeur David Montaigne. C'est un vrai plaisir de travailler chaque jour à tes côtés. Je te suis profondément reconnaissant pour tout ce que tu m'as appris, pour tes précieux conseils et pour ton encadrement durant cette thèse. Je suis conscient de la chance que j'ai d'avoir pu accrocher mon wagon à une telle locomotive.

Au Professeur Dominique Lacroix. Merci pour votre soutien et votre bienveillance depuis le début de mon cursus. Que ce travail soit l'expression de mon respect et de mes remerciements les plus sincères.

Aux Professeurs Bernard, Donal, Lancellotti et Staels. Vous me faites l'honneur de juger ma thèse. Que ce travail soit l'expression de ma plus grande gratitude et de mon profond respect.

A toute l'équipe d'EFCV pour ces 5 années passées ensemble (déjà !). Nous partons de loin et l'avenir s'annonce très beau. Ensemble, tâchons de maintenir la qualité de travail et l'exigence de notre beau service hospitalo-universitaire.

A toutes les équipes de l'Institut Cœur Poumon, en particulier aux équipes de chirurgie cardiaque, d'imagerie cardiaque, et aux équipes de l'INSERM UMR 1011 qui m'ont permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions. Merci pour votre compétence et votre accueil.

A toutes les équipes soignantes et de recherche que j'ai pu croiser tout au long de mon parcours. Vous faites un travail dur et exigeant dans une période difficile. N'oubliez jamais que vous faites un métier extraordinaire. Que s'occuper de la santé et de la vie humaine est par essence complexe mais mérite toutes les louanges. Je voulais vous témoigner mon plus profond respect et ma plus grande admiration.

## TABLE DES MATIERES

---

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES PUBLICATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>11</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>1. Généralités sur la valve aortique .....</b>	<b>17</b>
<b>2. Epidémiologie et santé publique .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Rétrécissement aortique, fonction et remodelage ventriculaire .....</b>	<b>18</b>
a. Fonction et remodelage ventriculaire gauche dans le Rao.....	18
b. Méthodes d'évaluation du remodelage ventriculaire gauche.....	21
i. Echographie cardiaque .....	21
ii. IRM cardiaque .....	22
c. Facteurs influençant le remodelage ventriculaire.....	26
d. Valeur pronostique du remodelage ventriculaire dans le RAo .....	28
e. Remodelage VG et thérapeutiques médicamenteuses .....	29
f. Voies de signalisation de l'HVG dans le RAo .....	30
g. Remodelage cardiaque et horloge biologique .....	34
h. Fonction et remodelage ventriculaire droit dans le Rao .....	35
i. Méthodes d'évaluation de la fonction et du remodelage ventriculaire droit .....	36
i. Echographie cardiaque .....	36
ii. IRM cardiaque .....	38
<b>4. Le remplacement valvulaire aortique .....</b>	<b>39</b>
a. Remplacement chirurgical vs percutané.....	39
b. Résultats du RVAo chirurgical en 2018.....	41
i. Mortalité postopératoire .....	41
ii. Morbidité postopératoire .....	42

iii. Facteurs associés à la morbi mortalité postopératoire .....	44
iv. Résultats sur le statut fonctionnel .....	45
<b>5. Fonction et remodelage ventriculaire après RVAo .....</b>	<b>46</b>
a. Le VG après RVAo .....	46
i. Histoire naturelle du remodelage inverse après RVAo .....	46
ii. Facteurs influençant le remodelage inverse .....	48
iii. Remodelage inverse et thérapies médicamenteuses .....	49
b. Le VD après RVAo.....	50
i. Histoire naturelle de la fonction et du remodelage VD après RVAo .....	50
ii. Mécanismes de la dysfonction VD.....	50
iii. Impact pronostic et fonctionnel .....	51
<b>6. Graisse épigardique, inflammation, fonction et remodelage ventriculaire.....</b>	<b>51</b>
a. Généralités sur le tissu adipeux .....	51
b. Caractéristiques du tissu adipeux épigardique .....	53
c. Méthodes d'évaluation du tissu adipeux épigardique .....	55
i. Evaluation quantitative.....	55
i. Evaluation qualitative.....	56
d. Tissu adipeux et masse ventriculaire .....	58
<b>7. Hypothèses de travail.....</b>	<b>60</b>
<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>61</b>
<b>1. Population étudiée.....</b>	<b>61</b>
<b>2. Imagerie Cardiaque .....</b>	<b>61</b>
a. Evaluation du remodelage ventriculaire .....	61
b. Evaluation du mismatch patient-prothèse.....	62
c. Evaluation de la fonction ventriculaire droite.....	62
d. Evaluation du tissu adipeux .....	63
<b>3. Prélèvements biologiques .....</b>	<b>63</b>
a. Analyse du phénotype immunologique préopératoire des cellules sanguines circulantes.....	63
b. Analyse transcriptomique du tissu adipeux .....	65
<b>4. Suivi de la population.....</b>	<b>65</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>66</b>
<b>PARTIE 1. Tissu adipeux épigardique et histoire naturelle du remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique .....</b>	<b>66</b>
a. Introduction.....	66
b. Publication N°1: <i>Epicardial Adipose Tissue and the Natural Course of Cardiac Remodeling in Aortic Stenosis</i> .....	66

c. Résultats complémentaires.....	93
d. Perspectives .....	95
<b>PARTIE 2. Le paradoxe de l'obésité dans l'impact pronostique de la surface fonctionnelle aortique après remplacement valvulaire aortique .....</b>	<b>96</b>
a. Introduction.....	96
b. Publication N°2: <i>Obesity paradox in the Clinical Significance of Effective Prosthetic Orifice Area after Aortic Valve Replacement</i> .....	96
c. Perspectives .....	134
<b>PARTIE 3. Effet du moment de la journée sur la lésion myocardique secondaire à une chirurgie cardiaque et sa prévention par un antagonisme Rev-Erb<math>\alpha</math> .....</b>	<b>135</b>
a. Introduction.....	135
b. Publication N°3: <i>Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erba antagonism : a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study</i> .....	135
c. Perspectives .....	147
<b>PARTIE 4. Impact du moment de la journée sur les lésions rénales aiguës péri-opératoires associées à la chirurgie cardiaque .....</b>	<b>148</b>
a. Introduction.....	148
b. Publication N°4: <i>Peri-operative acute kidney injury upon time-of-day cardiac surgery</i> .....	148
c. Perspectives .....	175
<b>PARTIE 5. Impact pronostique des paramètres de fonction ventriculaire droite longitudinale après remplacement valvulaire aortique.....</b>	<b>176</b>
a. Introduction.....	176
b. Publication N° 5: <i>Clinical Significance of Right Ventricular Longitudinal Function Parameters After Aortic Valve Replacement</i> .....	176
c. Perspectives .....	179
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>180</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>181</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>201</b>
<b>NOTES.....</b>	<b>205</b>

## **LISTE DES PUBLICATIONS**

---

### **PREMIER AUTEUR**

- **Coisne A**, Modine T, Outteryck F, Mouton S, Pilato R, Ridon H, Richardson M, Duva-Pentiah A, Madika AL, Ledieu G, Boutie B, Jacquelinet M, Ninni S, Klein C, Ortmans S, Classeau A, Koussa M, Fayad G, Edmé JL, Lancellotti P, Montaigne D. Clinical Significance of Right Ventricular Longitudinal Function Parameters After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 ; 936-878X(17)30708-8.
- **Coisne A**, Ninni S, Edmé J-L, Modine T, Mouton S, Pilato R, Ridon H, Richardson M, Klein C, Ortmans S, Seunes C, Madika A-L, Ledieu G, Jacquelinet M, Boutie B, Altes A, Vincent F, Koussa M, Jegou B, Vincentelli A, Juthier F, Robin E, Staels B, Lancellotti P, Montaigne D. Obesity paradox in the Clinical Significance of Effective Prosthetic Orifice Area after Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. In press

### **AUTRES**

- Montaigne D, Marechal X, Modine T, **Coisne A**, Mouton S, Fayad G, Ninni S, Klein C, Ortmans S, Seunes C, Potelle C, Berthier A, Gheeraert C, Piveteau C, Deprez R, Eeckhoutte J, Duez H, Lacroix D, Deprez B, Jegou B, Koussa M, Edme JL, Lefebvre P, Staels B. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erba antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *Lancet*. 2017 Oct 26. pii: S0140-6736(17)32132-3



## SOU MIS

- **Coisne A**, Ortmans S, Ninni S, Pontana F, Seunes C, Modine T, Klein C, Noirot-Cosson B, Koussa M, Edmé J-L, Lancellotti P, Staels B, Montaigne D. Epicardial Adipose Tissue and the Natural Course of Cardiac Remodeling in Aortic Stenosis. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2018
- Ninni S, Seunes C, Ortmans S, Mouton S, Modine T, Koussa M, Edmé J-L, Staels B, Montaigne D, **Coisne A**. Peri-operative acute kidney injury upon time-of-day cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2018

## LISTE DES ABBREVIATIONS

---

3D : 3 dimensions  
AG : Acides gras  
CD : cluster de différenciation  
CEC : Circulation extra corporelle  
CMD : Cardiomyopathie dilatée  
CMH : Cardiomyopathie hypertrophique  
DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche  
DTI : Doppler tissulaire  
ECG : Electrocardiogramme  
EPR : Epaisseur pariétale relative  
ETO : Echocardiographie transoesophagienne  
ETT : Echocardiographie transthoracique  
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche  
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche  
IC : Insuffisance cardiaque  
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine  
IDM : Infarctus du myocarde  
IMC : Indice de masse corporelle  
IL-6 : Interleukine-6  
IRMc : Imagerie par résonance magnétique cardiaque  
IT : Insuffisance tricuspide  
MVG : Masse ventriculaire gauche  
MVGi : Masse ventriculaire gauche indexée  
NYHA : New york heart association  
PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique  
PP : Paroi postérieure  
POAF : Fibrillation atriale postopératoire  
PPM : Prosthesis-patient mismatch  
RAo : Rétrécissement aortique  
RVAo : Remplacement valvulaire aortique  
SC : Surface corporelle

SFAOi : Surface fonctionnelle aortique indexée

SIV : Septum interventriculaire

TAC : Transverse aortic constriction

TAE : Tissu adipeux épicardique

TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion

TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor  $\alpha$

VEC : Volume extracellulaire

VG : Ventricule gauche

VD : Ventricule droit

## LISTE DES FIGURES

---

**Figure 1.** Photographie d'une valve aortique normale.

**Figure 2.** Photographie d'une valve aortique explantée calcifiée (Maladie de Mönckeberg).

**Figure 3.** Photographie d'une bicuspidie aortique.

**Figure 4.** Photographie d'une valve aortique rhumatismale.

**Figure 5.** Comparaison de souris SHAM vs TAC (transverse aortic constriction). A) exemple de cardiomyocyte isolé en microscopie B) coupe histologique avec coloration de la fibrose en sirius red, d'après Toischer et al.

**Figure 6.** Corrélation entre la FEVG et le pourcentage de fibrose myocardique, d'après Hein et al.

**Figure 7.** Réponse myocardique à une augmentation chronique de postcharge, d'après Rassi et al.

**Figure 8.** Coupe parasternale grand axe en ETT.

**Figure 9.** Types de remodelage ventriculaire, d'après Rassi et al.

**Figure 10.** Technique de quantification de la MVG en IRM, d'après Armstrong et al.

**Figure 11.** A) prises de contraste focales (flèches blanches) et B) corrélation entre le pourcentage de fibrose en histologie et en en IRM cardiaque, d'après Azevedo et al.

**Figure 12.** Caractérisation du myocarde en IRM cardiaque, d'après Treibel et al.

**Figure 13.** Types de remodelage ventriculaire en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC), d'après Lund et al.

**Figure 14.** Impact de l'insulinorésistance sur l'évolution du remodelage ventriculaire dans le RAo modéré, d'après Capoulade et al.

**Figure 15.** Différence de contenu en collagène entre les hommes et femmes, sains et avec un RAo serré.

**Figure 16.** Impact pronostique de la MVG dans A) le RAo modéré et B) le RAo serré asymptomatique

**Figure 17.** Comparaison de la diminution de la MVG après traitement randomisé par ramipril vs. placebo chez des patients asymptomatiques porteurs d'un RAo, d'après Bull et al.

**Figure 18.** Voies de signalisations activées par la liaison IL6 – gp130, d'après Fischer et al.

**Figure 19.** Diminution de l'HVG et du contenu en collagène chez des souris TNF-KO systémique, d'après Sun et al.

**Figure 20.** Corrélation entre MVGi et le taux de lymphocytes CD4+, d'après Hsue et al.

**Figure 21.** Rôle des macrophages CCR2+ dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaque secondaire à une augmentation de postcharge VG, d'après Patel et al.

**Figure 22.** Impact pronostique du TAPSE (A) et de l'onde S TDI (B) dans le RAo, Galli et al.

**Figure 23.** Analyse de la fonction ventriculaire droit longitudinale par la mesure de TAPSE (A) et de l'onde S TDI (B).

**Figure 24.** Exemple de reconstruction 3D du VD, permettant l'analyse de ses volumes et sa fonction, d'après Lang et al.

**Figure 25.** Remplacement valvulaire chirurgical.

**Figure 26.** Remplacement valvulaire par voie percutanée.

**Figure 27.** Représentation d'une circulation extracorporelle.

**Figure 28.** ECG d'un patient présentant une HVG et un aspect typique d'ECG Strain, d'après Guinot et al.

**Figure 29.** Remodelage cellulaire et matriciel 1 an après RVAo, d'après Treibel et al.

**Figure 30.** Principaux facteurs sécrétés par le tissu adipeux, d'après Hassan et al.

**Figure 31.** Caractéristiques du tissu adipeux chez le patient obèse, d'après Catalan et al.

**Figure 32.** Différence entre le tissu adipeux péricardique (a) et le tissu adipeux épicardique (b) d'après Hassan et al.

**Figure 33.** Tissu adipeux épicardique (contour en rouge) sur une coupe ETT parasternale grand axe.

**Figure 34.** Scanner cardiaque représentant les régions d'intérêt et les pixels attribués au TAE (zones roses).

**Figure 35.** Comparaison de la MVGi en fonction de l'IMC et du ratio tissu adipeux viscéral/total, d'après Capoulade et al.

**Figure 36.** Corrélation entre la MVGi et l'épaisseur de TAE, d'après Iacobellis et al.

**Figure 37.** Exemple de séparation de 2 populations distinctes en cytométrie en flux, CD45RA- et CD45RA+.

**Figure 38.** Comparaison des groupes de gènes dysrégulés dans le tissu adipeux épicardique entre les tertiles extrêmes de MVGi.

**Figure 39.** Populations cellulaires sanguines générales selon la MVGi.

## RESUME (en Français)

---

Le rétrécissement aortique (RAo) est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays industrialisés. Il entraîne une augmentation chronique de la postcharge imposée au ventricule gauche (VG) se caractérisant par une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), une ischémie et une fibrose myocardique, une dysfonction diastolique et à long terme une insuffisance cardiaque. Indépendamment de la sévérité de la valvulopathie, plusieurs facteurs comme l'obésité, le diabète, l'insulinorésistance semblent influencer le remodelage ventriculaire dans cette condition. Ces troubles métaboliques sont associés à un état pro-inflammatoire, notamment du tissu adipeux, impliquant des médiateurs également associés à l'hypertrophie cardiomyocytaire et la fibrose myocardique. A l'heure actuelle, le remplacement valvulaire aortique (RVAo) chirurgical est le seul traitement ayant montré son impact sur la diminution de la morbi mortalité dans le RAo. Cette chirurgie est devenue peu risquée de nos jours et permet une diminution conséquente de la masse ventriculaire gauche (MVG) dans la première année. Néanmoins certains facteurs, en particulier un remodelage important en préopératoire et l'existence d'un mismatch patient-prothèse (PPM), semblent influencer le remodelage inverse après la chirurgie pouvant expliquer la persistance d'une fibrose myocardique ou de symptômes après l'opération.

Nous avons émis les hypothèses suivantes : a) un état pro inflammatoire médié par le tissu adipeux épicaudique (TAE) et les leucocytes circulants serait associé à un remodelage pathologique dans l'histoire naturelle du RAo, b) l'existence d'un PPM après RVAo serait associé à un moins bon pronostic indépendamment du poids corporel, c) l'horloge biologique jouerait un rôle dans la modulation de la réponse myocardique à un stimulus hypertrophique et à l'ischémie myocardique, d) l'apparition d'une dysfonction ventriculaire droite (VD) postopératoire, serait associée à un mauvais pronostic après RVAo.

Nous avons donc inclus prospectivement les patients porteurs d'un RAo serré sans dysfonction VG, sans autre valvulopathie, adressés depuis 2009 au Centre des Valvulopathies du CHRU de Lille pour un premier RVAo. Une évaluation clinique, biologique ainsi qu'une échocardiographie transthoracique (ETT) pré et postopératoire (avant la sortie) ont été réalisées. Pour une partie de la population, différents prélèvements biologiques (sang et TAE) ont été effectués au moment du bloc opératoire afin de réaliser des analyses de transcriptomique sur le TAE et de cytométrie en flux sur les cellules sanguines circulantes.

Une partie de la population a également été revue en ETT à 1 an et tous les patients ont été suivis à distance.

Nous avons pu montrer que : a) la quantité de TAE était indépendamment associée à un remodelage VG plus sévère dans le RAO mais n'était pas associée à l'importance du remodelage inverse après RVAo. D'après nos premiers résultats, ce remodelage VG plus sévère semble associé à une dysrégulation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire adaptative, dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'activation des cellules lymphocytaires T et également à un nombre de leucocytes et de monocytes circulants plus important, b) une surface fonctionnelle indexée de la prothèse aortique implantée lors du RVAo de moins de 0,85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> était le paramètre valvulaire le plus puissant pour prédire les événements cardiovasculaires à distance de l'opération chez les patients non obèses. De manière surprenante, chez les patients obèses aucune association n'était retrouvée entre cette surface fonctionnelle et le devenir des patients après RVAo, c) il existe une variation circadienne de la tolérance à l'ischémie-reperfusion imposée lors du RVAo, médiée par les gènes de l'horloge biologique avec une moins bonne tolérance chez les patients opérés le matin, d) une insuffisance cardiaque à distance de l'opération est plus fréquemment observée chez les patients opérés le matin, sans lien avec la survenue d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire, e) il existe une diminution précoce et importante des paramètres de fonction longitudinale du VD après RVAo qui s'améliore la première année mais qui n'est pas prédictive d'événements cardiovasculaires à long terme.

Par la suite, nous poursuivrons l'exploration du lien entre le tissu adipeux et l'histoire naturelle du remodelage VG, des événements cardiovasculaires après RVAo notamment de l'impact des variations circadiennes sur la survenue d'insuffisance cardiaque et de la fonction VD après RVAo.

## **RESUME (en Anglais)**

---

Aortic stenosis (AS) is the most common valvular heart disease (VHD) in Western countries. It causes a chronic increase in left ventricular (LV) afterload characterized by left ventricular hypertrophy (LVH), ischemia and myocardial fibrosis, diastolic dysfunction and long-term heart failure. Regardless of the severity of stenosis, several factors such as obesity, diabetes, insulin resistance seems to impact the LV remodeling in this condition. These metabolic disorders are associated with a pro-inflammatory state, including adipose tissue, involving mediators perceived in cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis. To date, surgical aortic valve replacement (SAVR) is the only option that has shown an impact on mortality. This surgery has become less risky and leads to a significant decrease in the left ventricular mass (LVM) in the first year. Nevertheless, some factors, including the existence of a patient-prosthesis mismatch (PPM), seem to influence this reverse remodeling after surgery, which may explain the persistence of myocardial fibrosis or symptoms after the surgery.

We have made the following hypotheses: a) a pro-inflammatory state mediated by epicardial adipose tissue (EAT) and circulating leukocytes would be associated with pathological remodeling in the natural history of AS, b) the existence of a PPM after SAVR would be associated with a poorer prognosis regardless of body weight status, c) the circadian clock would play a role in modulating the myocardial response to a hypertrophic stimulus and myocardial ischemia, d) the onset of postoperative right ventricular (RV) dysfunction, would be associated with poorer prognosis after SAVR.

We therefore prospectively included patients with severe AS without LV dysfunction, or another VHD, referred to our Heart Valve Center in Lille University Hospital since 2009 for a first SAVR. Clinical and biological evaluation and pre- and postoperative (before discharge) trans-thoracic echocardiography (TTE) were performed for all patients. In a sub-group of patients, biological samples (blood and TAE) were collected at the time of surgery to perform transcriptomic analysis on EAT and flow cytometry on the circulating blood cells. TTE was also performed 1-year after SAVR in a sub-group and all patients were followed-up for cardiovascular events.

We found that: a) the amount of EAT was independently associated with worse LV remodeling in AS but not with the magnitude of reverse remodeling after SAVR. According to our first results, this more severe LV remodeling seems to be associated with dysregulation of genes involved in the adaptive immune response, in the regulation of the immune response and in the activation of T lymphocyte cells and also with a number of circulating leukocytes



and monocytes more important, b) the indexed effective orifice area of the aortic prosthesis calculated by TTE with the unique cut-off of  $0.85\text{cm}^2/\text{m}^2$  showed the best accuracy to predict major events after SAVR in lean or overweight patients but not in obese, c) perioperative myocardial injury is transcriptionally orchestrated by the circadian clock in patients undergoing SAVR, with poorer tolerance in patients operated on in the morning, d) heart failure is more frequently observed in patients operated on in the morning, unrelated to the occurrence of acute kidney injury after SAVR, e) the early and severe post-operative decline in RV longitudinal function reverses within a year and is not predictive of long-term outcomes after SAVR.

Subsequently, we will continue to explore the link between adipose tissue and the natural course of LV remodeling, cardiovascular events after SAVR in particular the impact of circadian variations on the occurrence of heart failure and the RV function after SAVR.

## INTRODUCTION

---

### **1. Généralités sur la valve aortique**

La valve aortique sépare le ventricule gauche (VG) de l'aorte, elle s'ouvre lors de la contraction et se ferme lors de la relaxation, faisant office de soupape afin d'empêcher le sang de revenir à rétro dans le VG et de permettre une bonne perfusion diastolique des artères coronaires qui naissent des sinus de Valsalva.

Elle est constituée généralement de 3 cuspides semi-lunaires, replis d'endocarde sur une lame fibreuse attachée à la paroi sans appareil sous-valvulaire (Figure 1).



*Figure 1 : Photographie d'une valve aortique normale*

### **2. Epidémiologie et santé publique**

La diminution de surface de la valve aortique est appelée rétrécissement aortique (RAo). On parle de RAo serré lorsque la surface devient inférieure à  $1\text{cm}^2$  ou  $0,6\text{cm}^2$  (2). Cette valvulopathie est la plus fréquente dans les pays industrialisés et représente plus de 25 % des valvulopathies de l'adulte, touchant préférentiellement les hommes âgés de plus de 70 ans (3). Elle touche par ailleurs 20 à 30 % de la tranche d'âge allant de 65 à 80 ans avec 2 à 3% des patients qui évolueront vers une sténose nécessitant un remplacement valvulaire aortique (RVAo). L'étude de son impact et de son évolution présente donc un vrai intérêt de santé publique.

L'étiologie la plus fréquente du Rao est l'origine dégénérative aussi appelée maladie de Mönckeberg à l'origine de plus de 60 % des cas après 70 ans (Figure 2). Les dépôts calcaires

s'amassent progressivement sur les 3 feuillets composant la valve à l'origine d'un effet de sténose qui va se majorer au fil du temps jusqu'à devenir serré.



Figure 2 : Photographie d'une valve aortique explantée calcifiée (Maladie de Mönckeberg)

Les autres étiologies moins fréquentes sont la bicuspidie aortique, une maladie valvulaire congénitale liée à un défaut d'embryogenèse des feuillets valvulaires (Figure 3), ou la maladie rhumatismale responsable d'une fusion des commissures valvulaires secondaire à infection à Streptocoque ( $\beta$  hémolytique A) (Figure 4).



Figure 3 : Photographie d'une bicuspidie aortique

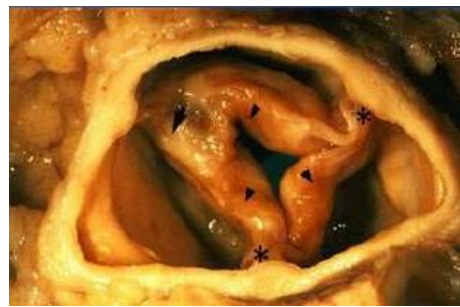


Figure 4 : Photographie d'une valve aortique rhumatismale

### **3. Rétrécissement aortique, fonction et remodelage ventriculaire**

#### **a. Fonction et remodelage ventriculaire gauche dans le RAO**

La sténose aortique constitue donc un obstacle à l'éjection du ventricule gauche (VG) (appelée postcharge). Cette augmentation de la postcharge aboutit à une augmentation des pressions imposées au cœur. On comprend donc bien, par la loi de Laplace, qu'une des

réponses du VG pour normaliser la contrainte appliquée sur ses parois est d'en augmenter son épaisseur i.e. une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

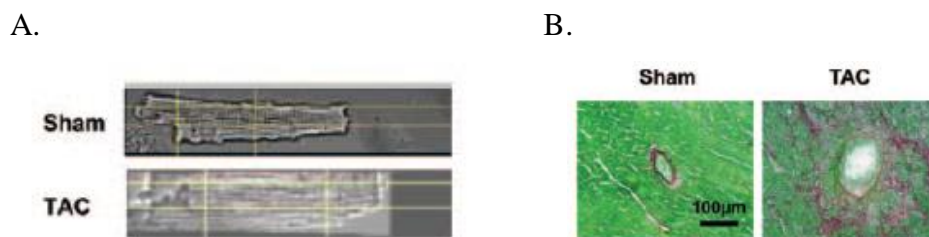
Loi de Laplace :

$$\text{Tension Pariétale} = (\text{Pression} \times \text{Rayon}) / 2 \times \text{épaisseur de la paroi}$$

Cette HVG est caractérisée par une hypertrophie des cardiomyocytes et non une hyperplasie. Cette hypertrophie est responsable d'une ischémie myocardique par défaut de diffusion de l'oxygène secondaire à l'augmentation de la distance inter-capillaire. Il existe par ailleurs une réduction du flux de réserve coronaire secondaire à une dysfonction micro vasculaire, une diminution de la pression de perfusion coronaire par augmentation des forces de compression extravasculaires et une diminution du temps de perfusion diastolique. (4,5)

Cette ischémie myocardique entraîne une fibrose interstitielle responsable d'une dysfonction diastolique présente dès le début de la maladie et qui serait la première cause de l'évolution vers une dysfonction systolique.

Sur le plan myocardique, l'HVG induite par une surcharge barométrique est ainsi caractérisée principalement par une hypertrophie des cardiomyocytes et une fibrose extracellulaire, notamment péri vasculaire (Figure 5) (6).



*Figure 5. Comparaison de souris SHAM vs TAC (transverse aortic constriction). A) exemple de cardiomyocyte isolé en microscopie B) coupe histologique avec coloration de la fibrose en sirius red, d'après Toischer et al. (6)*

Etudiant des biopsies myocardiques de patients adressés pour un RVAo pour prise en charge d'un RAo isolé, Hein et al. ont ainsi montré qu'il existait une corrélation inverse entre la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et le degré de fibrose myocardique

renforçant ainsi l'hypothèse d'un continuum dans la progression de la maladie ventriculaire secondaire à une postcharge élevée (Figure 6) (7).

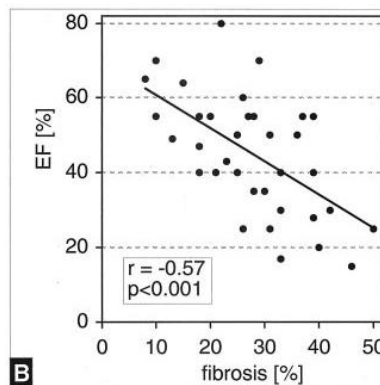


Figure 6. Corrélation entre la FEVG et le pourcentage de fibrose myocardique, d'après Hein et al. (7)

Si cette réponse est considérée dans un premier temps comme « compensatrice » ce remodelage VG peut devenir délétère à long terme et aboutir à une augmentation chronique des pressions intra ventriculaires, une altération de la contractilité, une dilatation ventriculaire et une insuffisance cardiaque. (7,8)

La réponse myocardique à une augmentation chronique de postcharge est ainsi résumée dans la Figure 7.

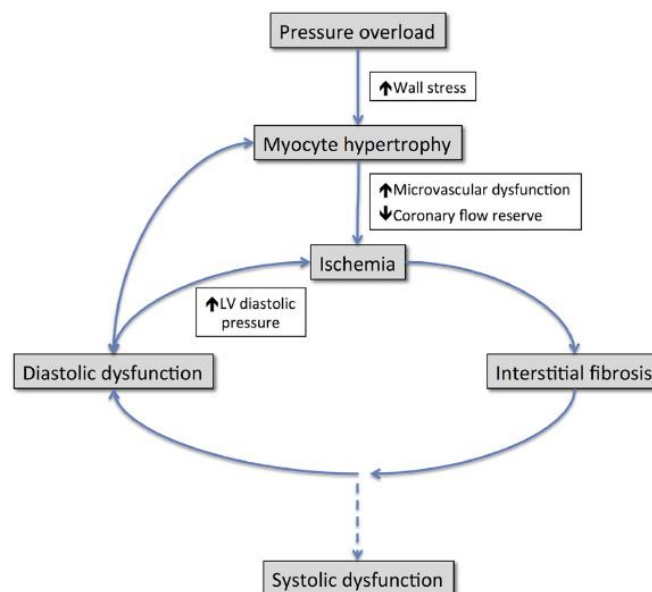
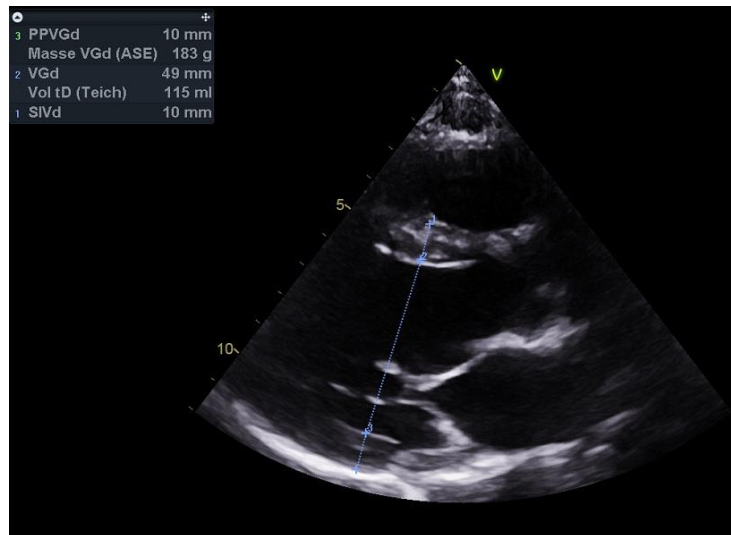


Figure 7. Réponse myocardique à une augmentation chronique de postcharge, d'après Rassi et al. (9)

*b. Méthodes d'évaluation du remodelage ventriculaire gauche*

*i. Echographie cardiaque*

L'évaluation du degré d'HVG et le calcul de la masse ventriculaire gauche (MVG) sont réalisés en pratique quotidienne grâce à l'échocardiographie trans thoracique (ETT). En effet la MVG peut être calculée grâce à une coupe parasternale grand axe, en mode TM ou à défaut en bidimensionnel, à partir de la mesure du septum interventriculaire (SIV), du diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) et de la paroi postérieure (PP) (Figure 8).



*Figure 8. Coupe parasternale grand axe en ETT avec mesures du SIV, du DTDVG et de la PP. ETT : échocardiographie transthoracique ; SIV : septum interventriculaire ; DTDVG : Diamètre télédiastolique du VG ; PP : paroi postérieure*

La formule, validée par l'ASE (American Society of Echocardiography) et l'EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging) (10), est :

$$\text{MVG (en gramme)} = 0.8 \times 1.04 [(\text{DTD. G} + \text{SIVd} + \text{PPd})^3 - (\text{DTDVG}^3)] + 0.6$$

Cette MVG est ensuite généralement indexée à la taille élevée à la puissance 2. Néanmoins certaines études ont montré l'intérêt de l'indexation à la taille élevée à la puissance 2.7 dans la population en surpoids ou obèse pour prédire les événements (11). On définit alors une HVG

par une MVG indexée (MVG<sub>i</sub>) supérieure à 46,7g/m<sup>2,7</sup> chez la femme ou supérieure à 49,2g/m<sup>2,7</sup> chez l'homme.

Ces mesures permettent également de calculer l'épaisseur pariétale relative (EPR) par la formule :

$$EPR = (2 \times PP / DTDVG)$$

Le remodelage ventriculaire peut ainsi être de 4 types : 1) normal : absence d'HVG et EPR<0,42 ; 2) remodelage concentrique : absence d'HVG et EPR≥0,42 ; 3) hypertrophie concentrique : HVG et EPR≥0,42 et 4) hypertrophie excentrique : HVG et EPR<0,42 (Figure 9).

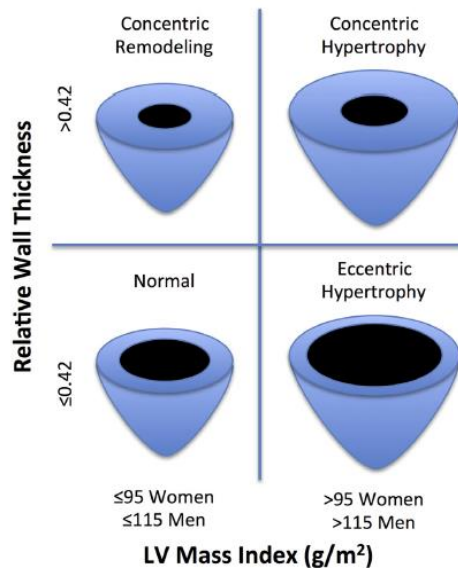


Figure 9. Types de remodelage ventriculaire, d'après Rassi et al. (6)

## ii. IRM cardiaque

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue depuis plusieurs années l'examen de référence pour l'évaluation de la fonction systolique globale, des volumes et de la MVG, notamment grâce à une bonne résolution temporelle et spatiale, à sa couverture anatomique exhaustive et à sa reproductibilité. Ainsi la variabilité inter observateurs est plus faible avec l'IRM cardiaque qu'avec l'ETT (respectivement 11,5% et 21,5%) (12). La technique de mesure de la MVG en IRM repose sur le contourage semi-automatique des endo et épicares

d'une série de coupes petit axe jointives couvrant l'intégralité du volume ventriculaire (Figure 10) (13).

Par la méthode de Simpson, le volume est calculé en multipliant la somme des surfaces des coupes par l'épaisseur des coupes.

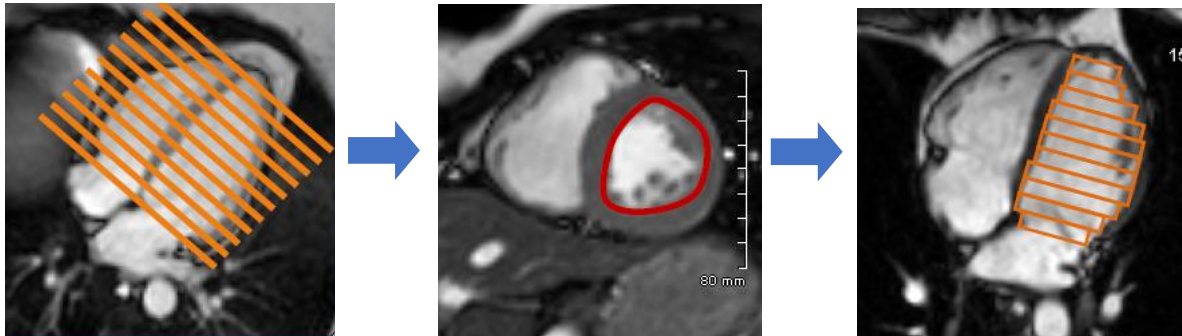


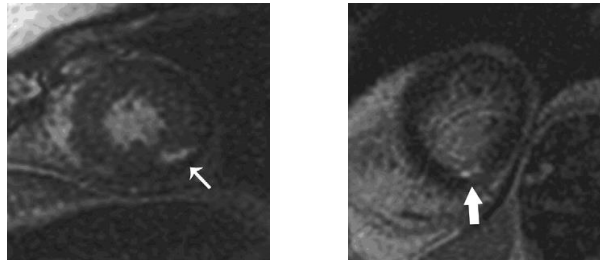
Figure 10. Technique de quantification de la MVG en IRM, d'après Armstrong et al. (13)

Par ailleurs l'IRM cardiaque a l'avantage de permettre une caractérisation tissulaire précise., La fibrose est caractérisée par une augmentation et une modification de la matrice extracellulaire et par conséquent une désorganisation du réseau de cardiomyocytes. Après injection de chélate de gadolinium et réalisation de séquence de rehaussement tardif, il est ainsi possible d'apprécier un degré de fibrose myocardique. En effet, en cas d'augmentation du volume extracellulaire, il existe une stase du produit de contraste en raison de sa diffusibilité. Pour augmenter le contraste entre le myocarde sain et le rehaussement tardif, on réalise une inversion du signal du myocarde sain. On estime ce temps d'inversion ( $T_i$ ) du signal du myocarde par une séquence IRM particulière appelée «  $T_i$  SCOUT ».

On peut ainsi rechercher des plages de rehaussement tardif après injection de gadolinium témoins de fibrose myocardique et réalisation d'une séquence dédiée (14). Azevedo et al. ont ainsi montré que la fibrose quantifiée par l'IRM était bien corrélée à la fibrose évaluée sur des biopsies myocardiques de patients porteurs d'un RAO serré adressés pour un remplacement valvulaire aortique (RVAo) (Figure 11) (15).



A.



B.

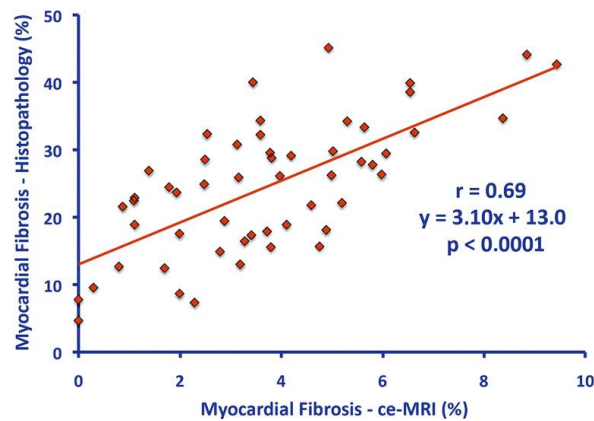


Figure 11. A) Prises de contraste focales (flèches blanches) et B) Corrélation entre le pourcentage de fibrose en histologie et en en IRM cardiaque, d'après Azevedo et al. (15)

Néanmoins, cette technique s'intéresse surtout à la présence de fibrose focale, plutôt présente en cas de séquelle ischémique ou de cardiomyopathie hypertrophique, mais rarement présente en cas de RAO où la fibrose est plus diffuse.

Plus récemment, une séquence appelée T1 mapping a été développée permettant l'étude du signal à différents temps d'inversion afin de reconstituer la courbe de croissance du signal et ainsi avoir une valeur de ce signal pour chaque pixel de l'image. (16)

Cette technique permet d'évaluer une fibrose diffuse en quantifiant le volume extracellulaire et en différenciant le compartiment cellulaire de l'extracellulaire. (1,17,18)

Le volume extracellulaire (VEC) peut être calculé par la formule (19) :

$$\text{VEC} = (1 - \text{hématocrite}) \times [\text{Delta R1 myocarde}] / [\text{Delta R1 sang}]$$

Delta R1 est la différence des temps de relaxation ( $1/T1$ ) pré et post injection de contraste (20). Cette fraction extracellulaire est généralement exprimée en % par rapport au volume total.

Elle est ensuite possible de calculer le volume cellulaire et le volume extracellulaire total par les formules suivantes :

$\text{Volume Cellulaire} = \text{Volume myocardique VG} \times (1 - \text{VEC})$ $\text{Volume Extracellulaire} = \text{Volume myocardique VG} \times \text{VEC}$
--

Le volume myocardique total est défini par la MVG divisée par la gravité spécifique du myocarde (1,05 g/ml). (1)

La valeur normale du VEC est de  $25 \pm 2$  % pour les patients  $< 40$  ans et de  $32 \pm 2$  % pour ceux  $> 60$  ans.

Les méthodes de caractérisation du myocarde en IRM cardiaque sont résumées dans la Figure 12.

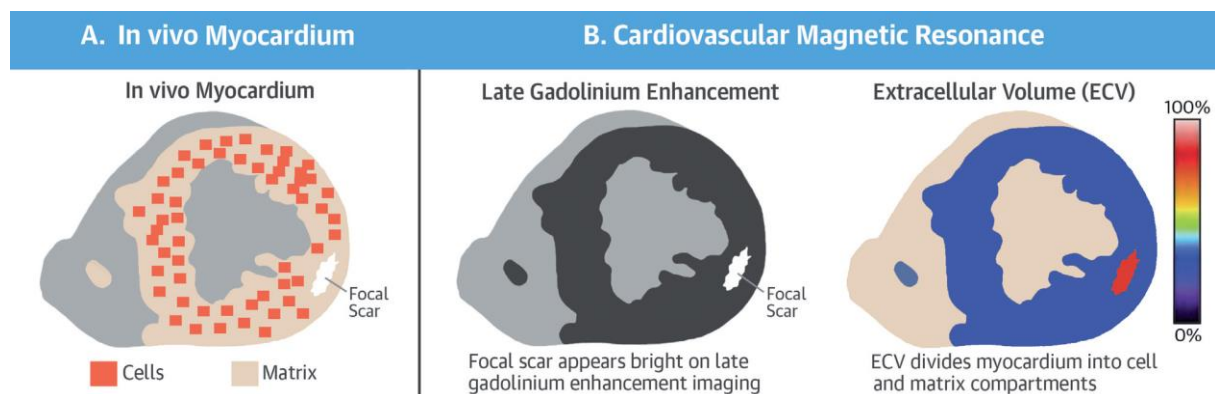


Figure 12. Caractérisation du myocarde en IRM cardiaque, d'après Treibel et al. (1)

Si l'IRM a prouvé sa supériorité sur l'ETT pour l'analyse de la MVG, son utilisation en pratique quotidienne est limitée par le temps d'examen, le coût et la disponibilité.

Enfin, l'analyse fine de la caractérisation tissulaire n'est pas réalisable dans tous les centres et reste actuellement réservée au domaine de la recherche.

### c. Facteurs influençant le remodelage ventriculaire

Les données de la littérature sont discordantes sur l'existence d'une corrélation franche entre la sévérité de la valvulopathie aortique et le degré d'HVG (21) ce qui suggère l'existence d'autres facteurs influençant l'hypertrophie cardiomyocytaire.

Rieck et al. ont montré sur 1720 patients porteurs d'une sténose aortique asymptomatique issus de l'étude SEAS (Simvastatine and Ezetimibe in Aortic Stenosis) que l'existence d'une hypertension artérielle (HTA) concomitante avait un impact sur la géométrie ventriculaire avec une MVG plus importante et une plus grande prévalence d'HVG. (22)

Par ailleurs, Lund et al. ont montré, toujours sur des patients issus de l'étude SEAS, qu'un indice de masse corporelle (IMC) plus important était associé à la présence d'HVG et à un remodelage ventriculaire pathologique, indépendamment de la sévérité de la valvulopathie ou de l'existence d'une HTA (Figure 13) (23).

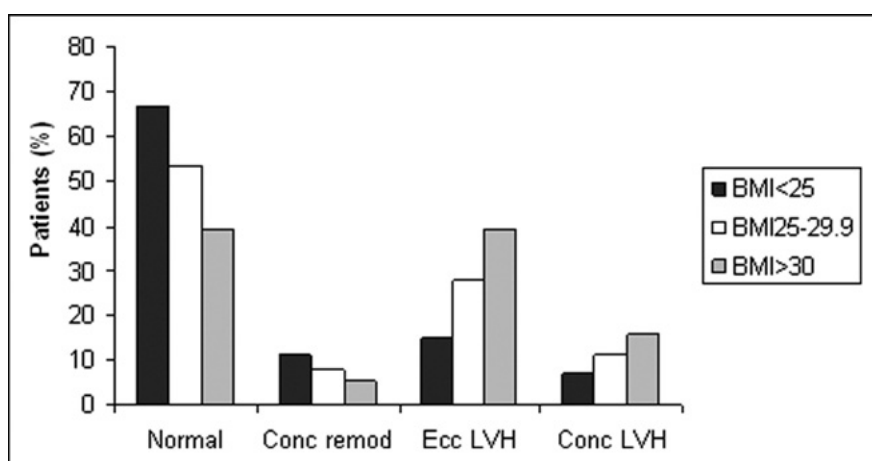


Figure 13. Types de remodelage ventriculaire en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC), d'après Lund et al. (23)

L'existence d'un syndrome métabolique était également associée à une fréquence plus importante d'hypertrophie concentrique dans une sous-étude d'ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation : Measuring Effects of Rosuvastatin) (24).

De même, Capoulade et al. ont mis en évidence qu'une insulino-résistance, définie par l'HOMA-index (Insulinémie x Glycémie /22.5), était un prédicteur puissant et indépendant de la progression de la MVG dans le RAo modéré (Figure 14) (25).

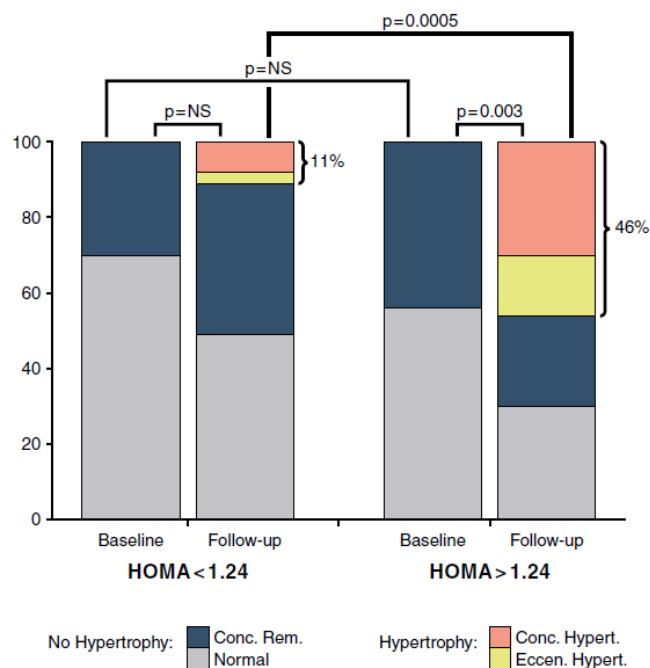


Figure 14. Impact de l'insulinorésistance sur l'évolution du remodelage ventriculaire dans le RAO modéré, d'après Capoulade et al. (25)

Cette même équipe a également montré que la quantité de tissu adipeux, notamment viscéral étaient indépendamment associé à la MVG dans cette population. (26)

Il a été mis en évidence également que la MVG est augmentée de manière significative chez des jeunes obèses asymptomatiques, sans notion d'hypertension artérielle ou de trouble métabolique. (27)

Enfin, le sexe féminin semble avoir un effet protecteur avec un remodelage considéré comme adaptatif plus fréquemment observé chez les femmes que chez les hommes (dans 75% vs 49%, des cas  $p=0.031$ ) et un contenu en collagène moins important (Figure 15) (28).

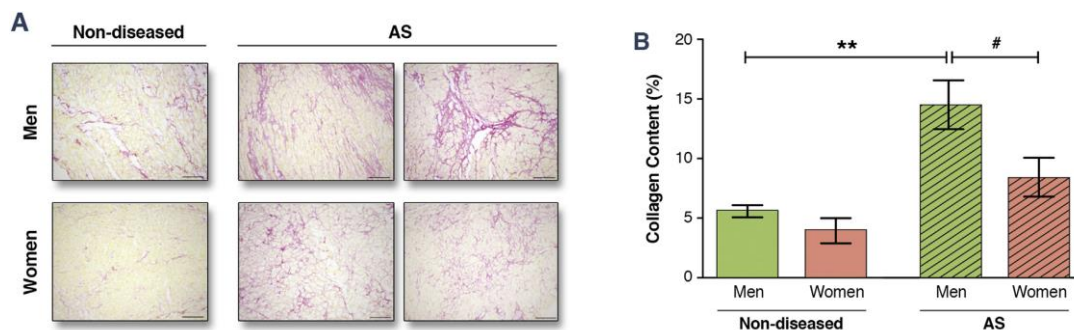


Figure 15. Différence de contenu en collagène entre les hommes et femmes, sains et avec un RAO serré (A) Représentation du contenu en collagène après coloration par Sirius Red, (B) Pourcentage de contenu en collagène, d'après Petrov et al. (28)

Il semble donc bien que l'HTA, l'obésité, l'insulinorésistance ou le sexe influencent la réponse du myocarde à une augmentation chronique de la postcharge et donc le degré d'hypertrophie ventriculaire

*d. Valeur pronostique du remodelage ventriculaire dans le RAO*

Différentes études issues de la cohorte Framingham ont révélé l'association entre MVG et événements cardio-vasculaires dans la population générale. Levy et al. ont ainsi montré qu'une augmentation de MVG de 50g/m était associée à 1,49 fois plus de risque d'évènement cardiovasculaire chez l'homme et 1,57 fois chez la femme. (29)

Concernant la valvulopathie aortique, plusieurs études ont récemment montré qu'une MVG augmentée était indépendamment associée à une augmentation de la morbi mortalité cardiovasculaire pré-opératoire chez les patients asymptomatiques porteurs d'un RAO modéré (30) ou serré (31) (Figure 16).

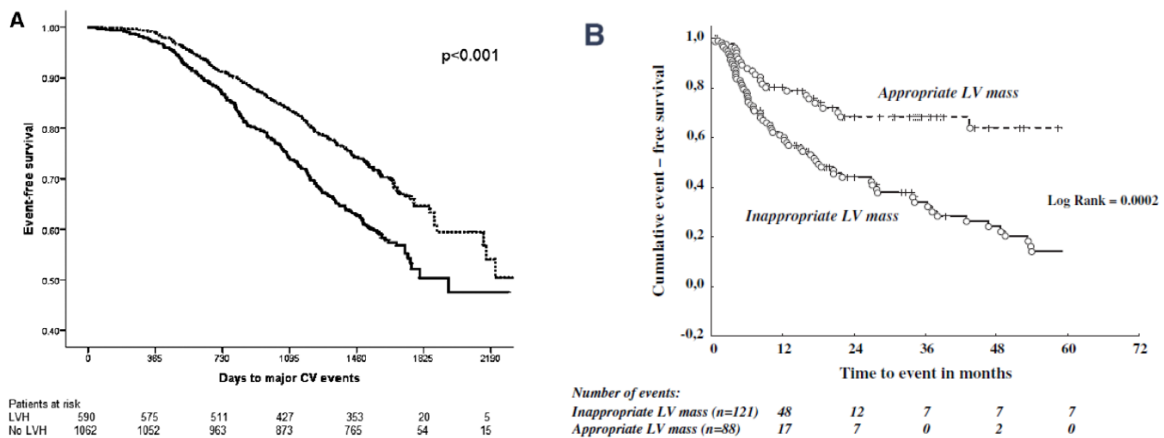


Figure 16. Impact pronostique de la MVG dans A) le RAO modéré, d'après Gerds et al. (30) et B) le RAO serré asymptomatique, d'après Cioffi et al. (31)

De plus, Lee et al. ont récemment montré qu'une augmentation du temps d'inversion en T1 mapping en IRM cardiaque et donc du volume extracellulaire était un marqueur indépendant d'évènements cardiovasculaires chez des patients asymptomatiques porteurs d'un RAO modéré à sévère. (32)

Dans des études rétrospectives, une augmentation de la MVGi était associée à une augmentation des complications postopératoires, de la durée de séjour en soins intensifs et de la mortalité intra hospitalière. (33,34). Orsinelli et al. ont montré qu'une hypertrophie concentrique était associée à une mortalité intra hospitalière (cardiovasculaire ou toutes causes) 2 fois plus importante. (35)

Enfin, Une et al. ont également mis en évidence une association entre une MVG augmentée et la mortalité cardiovasculaire après un RVAo chez des patients porteurs d'un RAo avec dysfonction ventriculaire gauche. (36)

*e. Remodelage VG et thérapeutiques médicamenteuses.*

Peu d'études se sont intéressées à la place des traitements médicamenteux pour moduler l'HVG dans la RAo. L'étude la plus robuste sur le plan méthodologique était l'étude RIAS (Ramipril in Aortic Stenosis) qui a montré qu'un traitement par ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) permettait une diminution de MVGi significative par rapport à un traitement par placebo chez les patients asymptomatiques porteurs d'un RAo au moins modéré (Figure 17). (37) Néanmoins si cette étude était prospective, randomisée et en double aveugle, les effectifs étaient faibles (n=100), la diminution de MVGi significative mais faible et sans relevance clinique.

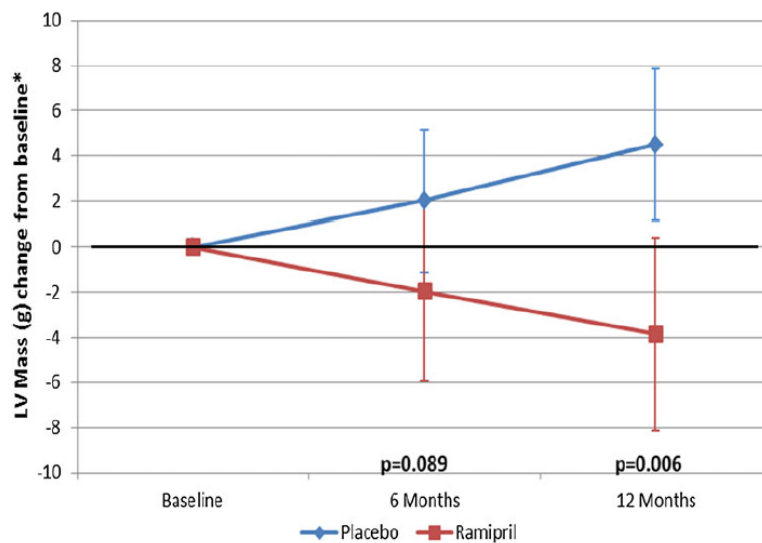


Figure 17. Comparaison de la diminution de la MVG après traitement randomisé par ramipril vs. placebo chez des patients asymptomatiques porteurs d'un RAo, d'après Bull et al. (37)

Au final, il n'existe aucune recommandation à l'heure actuelle sur la place des traitements médicamenteux pour moduler le remodelage dans le RAO.

*f. Voies de signalisation de l'HVG dans le RAO*

De très nombreuses études expérimentales se sont intéressées aux voies de signalisation impliquées dans l'hypertrophie physiologique et pathologique, sans réussir à mettre en évidence de conclusion claire ou de solution thérapeutique. (38)

Néanmoins il semble exister une implication des voies pro-inflammatoires dans l'hypertrophie cardiomyocytaire et la fibrose myocardique.

L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine, glycoprotéine soluble de signalisation cellulaire, produite en cas de perturbation de l'homéostasie. Elle est jouée un rôle dans de nombreux processus biologiques comme la neurogenèse, la régénération hépatique ou l'inflammation. (39,40)

Sur le plan cardiaque, la famille d'IL-6 semble avoir un effet protecteur en cas de réponse aiguë à une lésion tissulaire (ischémie ou hypertrophie myocardique par exemple), mais un effet délétère à long terme. Ainsi une augmentation chronique d'IL-6 induit une hypertrophie inappropriée et une diminution de la contractilité myocardique (41). Par ailleurs, dans un modèle murin, Zhao et al. ont récemment montré qu'une délétion d'IL-6 atténuait l'hypertrophie et la dysfonction VG induite par une augmentation chronique de la postcharge secondaire à une constriction de l'aorte. (42)

Chez l'homme, IL-6 est produite à la fois par les fibroblastes du myocarde et les cardiomyocytes (43). In vitro, IL-6 semble réduire la contractilité des cardiomyocytes, en partie via l'induction de l'expression de iNOS et en diminuant la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> probablement en raison d'une down-regulation de SERCA2 (sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase) dans les cardiomyocytes (44). IL-6 est par ailleurs impliquée in vitro dans l'induction d'un dépôt anormal de collagène par les fibroblastes en réponse à une stimulation par l'angiotensine II et la norépinéphrine. (45)

Toutes les cytokines de la famille IL-6 ciblent la même sous-unité d'un récepteur commun : la glycoprotéine soluble gp130. Cette protéine gp130 est impliquée dans 3 voies de signalisation : la voie JAK (Janus kinase) – STAT (signal transducer and activator of

transcription), la voie Ras-Raf mitogen-activated protein kinase (MAPK, MEK/ERK) et la voie PI3K/AKT (phosphatidylinositol 3-kinase-dependent) (Figure 18) (46).

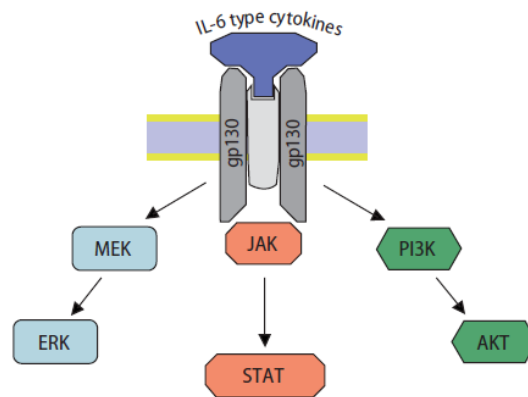


Figure 18. Voies de signalisations activées par la liaison IL6 – gp130, d'après Fischer et al. (46)

Il a été montré que ces différentes voies de signalisation jouent un rôle important dans la physiologie cardiovasculaire, en particulier la voie JAK/STAT qui semble avoir un rôle clé dans l'hypertrophie cardiaque.

De manière intéressante, les patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée (CMD) ou hypertrophique (CMH) présentent des concentrations plasmatiques élevées d'IL-6 et de sgp130 avec un ratio IL-6/sgp130 élevé et des taux plasmatiques plus élevés pour la CMH par rapport à la CMD. (47)

Dans des modèles murins il a également été mis en évidence que l'obésité induite par un régime dit « high fat » était à l'origine d'une activation de la voie JAK/STAT, elle-même responsable d'une hypertrophie myocardique. (48)

Le Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) est une autre cytokine pro-inflammatoire possédant un large éventail d'effets biologiques, notamment dans les maladies cardio-vasculaires dont l'HTA (49). Elle semble jouer un rôle central dans l'initiation et le maintien d'une cascade cytokinique pro-inflammatoire et peut stimuler la production d'autres cytokines comme IL-1 et IL-6. (50)

De manière intéressante, dans un modèle murin de constriction aortique, Sun et al ont montré que les souris TNF-knockout systémique présentaient moins d'apoptose, d'hypertrophie, de réponse inflammatoire et de fibrose réparatrice (Figure 19) (51).



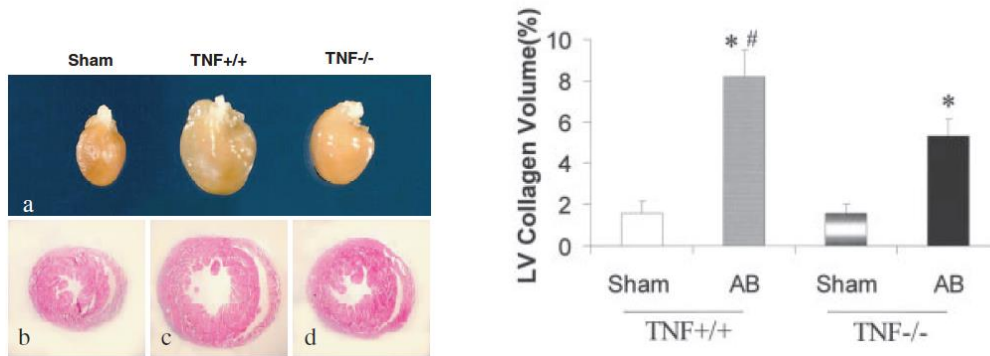


Figure 19. Diminution de l'HVG et du contenu en collagène chez des souris TNF-KO systémique, d'après Sun et al. (51)

A contrario, un modèle transgénique de souris surexprimant TNF- $\alpha$  uniquement au niveau cardiaque présentait un remodelage pathologique du cœur caractérisé par une augmentation de l'activité de la MMP (matric metallo protein) et une augmentation de la fibrose indépendamment de toute augmentation de la postcharge VG. (52)

De manière intéressante, Hsue et al. ont montré que les patients porteurs du virus d'immunodéficience humaine (VIH) présentaient une MVGi plus importante que la population générale, avec une relation inverse entre le taux de lymphocytes T CD4+ et la MVG (Figure 20) (53).

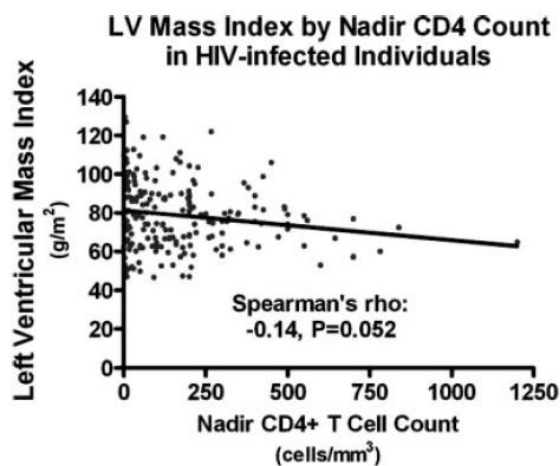


Figure 20. Corrélation entre MVGi et le taux de lymphocytes CD4+, d'après Hsue et al. (53)

Les lymphocytes T CD4+ ou lymphocytes T auxiliaires sont des lymphocytes capables d'agir comme des intermédiaires de la réponse immunitaire en produisant différentes familles de cytokines. Par ailleurs, une constriction de l'aorte réalisée chez des souris KO CD4+

systemique était associée avec moins de fibrose, moins d'accumulation de collagène et moins de développement d'insuffisance cardiaque, soulignant ainsi le rôle crucial des lymphocytes T CD4 + dans la progression de l'hypertrophie compensatrice vers l'insuffisance cardiaque (54).

Les différentes études menées sur des modèles murins de constriction aortique ont montré qu'il existait précocement une up-régulation myocardique des ligands pour CCR2 (CCL2, CCL7, CCL12) et une activation de l'immunité cellulaire innée impliquant les macrophages CCR2+ (accompagné des monocytes Ly6C<sup>hi</sup>), les cellules dendritiques et les macrophages résidents CCR2-. (54–57)

Sur le plan immunologique, les monocytes issus de macrophages se distinguent par l'expression de récepteurs CCR2 (C-C chemokine receptor 2) qui régulent leur recrutement et leur mobilisation.

Les macrophages CCR2+ contribuent à la présentation antigénique et à l'activation et l'infiltration myocardique des lymphocytes T CD4+ et CD8+.

Cette relation entre les macrophages CCR2+ et les lymphocytes T est primordiale.

En effet, Kallikourdis et al. ont montré que l'utilisation d'abatacept, un inhibiteur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T validé dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde, permettait de retarder la progression et de diminuer la sévérité de la dysfonction VG dans un modèle murin de TAC (56). Cet effet thérapeutique se faisait par l'inhibition de l'activation et de l'infiltration cardiaque des lymphocytes T et des macrophages.

De même, Patel et al. ont récemment montré que le blocage pharmacologique par un antagoniste sélectif de CCR2+ administré précocement dans un modèle murin de TAC permettait de prévenir l'accumulation de macrophages circulants dans le myocarde, d'atténuer le remodelage pathologique et la dysfonction systolique du VG ainsi que la fibrose myocardique (57).

Au final, cette activation lymphocytaire est responsable de lésions tissulaires comme une hypertrophie pathologique, une fibrose interstitielle et une altération de la fonction systolique.

Le rôle des macrophages et des lymphocytes T dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaque secondaires à une augmentation de postcharge VG est résumé dans la Figure 21.

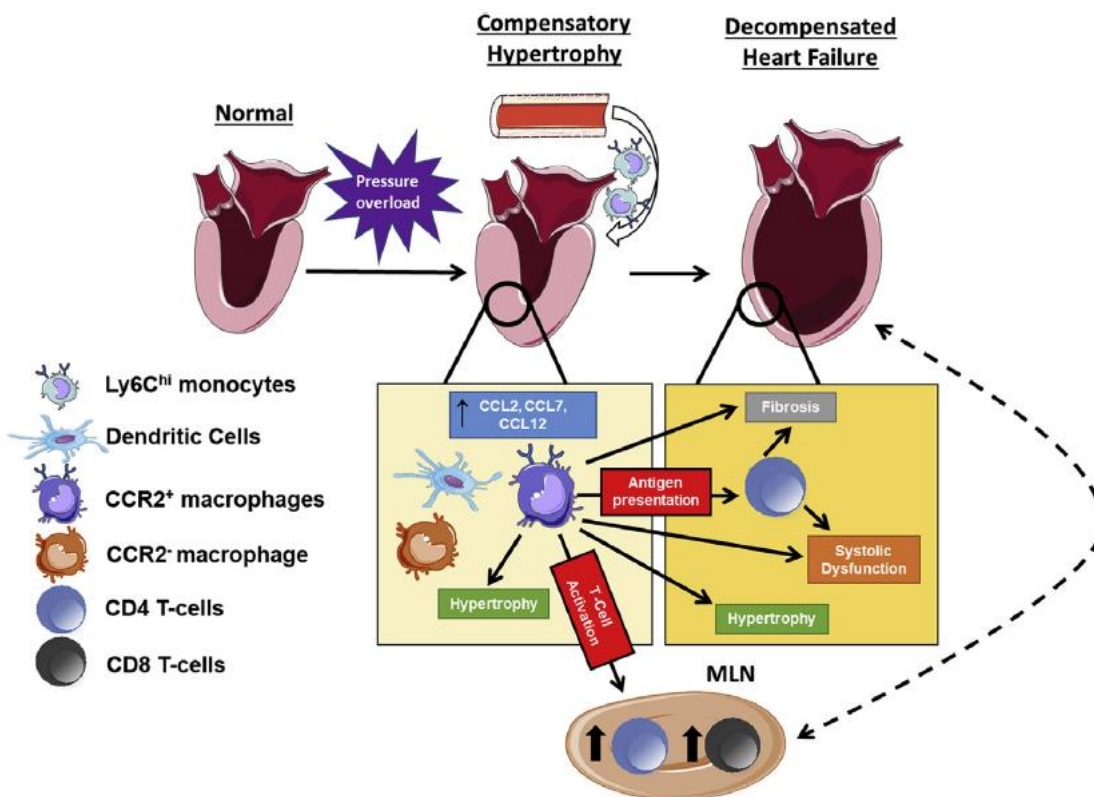


Figure 21. Rôle des macrophages CCR2<sup>+</sup> dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaque secondaires à une augmentation de postcharge VG, d'après Patel et al. (57)

g. Remodelage cardiaque et horloge biologique

Les rythmes circadiens, contrôlés par les gènes de l'horloge biologique, sont une thématique d'actualité puisque couronnée d'un prix Nobel de médecine en 2017.

Les cardiomyocytes présentent des oscillations circadiennes dans de nombreux processus transcriptionnels, impliqués, par exemple, dans le métabolisme du glycogène et des triglycérides ou la fonction contractile. (58)

De manière intéressante, Lefta et al. ont montré que les souris déficiente pour *Bmal1* développaient une cardiomyopathie dilatée (59), et Durgan et al. ont montré que ces souris ainsi que les souris dites CCM (cardiomyocytes clock mutant) qui présentent une suspension temporaire de l'horloge biologique présentaient une augmentation de taille des

cardiomyocytes, une augmentation de poids des 2 ventricules et une augmentation des marqueurs moléculaire de l'hypertrophie. (60)

Par ailleurs, le rythme circadien peut impact l'horloge biologique du cardiomyocyte mais également la régulation de la migration des leucocytes et moduler ainsi la réponse immunitaire. (61)

Il existe donc des arguments pour évoquer l'implication des gènes de l'horloge biologique du cardiomyocyte dans la modulation de la réponse myocardique à un stimulus hypertrophique.

#### *h. Fonction et remodelage ventriculaire droit dans le RAo*

Comme évoqué, le RAo entraîne une augmentation chronique de postcharge VG associée, un trouble de la relaxation et une augmentation de la pression télédiastolique. Cette augmentation de la pression télédiastolique peut être transmise en amont et aboutir à une dilatation atriale et une augmentation de la pression artérielle pulmonaire post capillaire et au final à une dysfonction ventriculaire droite.

Dans les dernières recommandations européennes, une augmentation de la PAPS > 60 mmHg et confirmée par des mesures invasives, est une recommandation de grade IIA, niveau de preuve C, pour envisager une prise en charge chirurgicale chez un patient porteur d'un RAo serré asymptomatique sans retentissement à l'effort. (2)

Il existe des preuves appuyant l'existence d'un remodelage et d'une dysfonction ventriculaire droite (VD) en cas d'augmentation chronique de postcharge imposée au VG. En effet, dans des études chez des patients hypertendus évalués en IRM cardiaque, Todiere et al. ont montré qu'il existait une augmentation de 15% de la masse ventriculaire droite (62).

Pedrinelli et al. ont également mis en évidence une altération de la fonction diastolique et systolique du VD en réponse à une augmentation de la tension artérielle systémique (63). Ces fonctions étaient évaluées en doppler tissulaire à l'anneau tricuspide (respectivement par la mesure de l'onde E et de l'onde S) (63). L'hypothèse évoquée est l'existence d'un remodelage du septum interventriculaire qui participe normalement à une partie de la fonction VD.

Très peu d'études se sont intéressées à la fonction et au remodelage ventriculaire droit dans le RAO et il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation basée sur la fonction VD pour adresser un patient porteur d'un RAO en chirurgie cardiaque.

Néanmoins, Galli et al. ont montré sur 200 patients porteurs d'un RAO serré que la dysfonction VD était fréquente (dans 24% des cas) et un marqueur prédictif puissant d'évènement cardiovasculaire (premier épisode d'insuffisance cardiaque, hospitalisation cardiovasculaire ou décès toute cause), avec ou sans dysfonction VG associée et indépendamment de la stratégie de prise en charge choisie (Figure 22) (64).

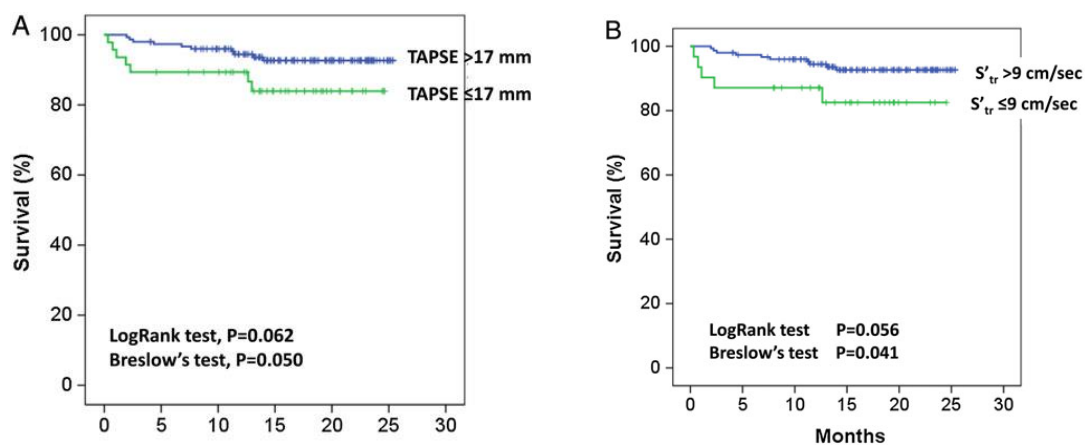


Figure 22. Impact pronostique du TAPSE (A) et de l'onde S DTI (B) dans le RAO, Galli et al. (64)

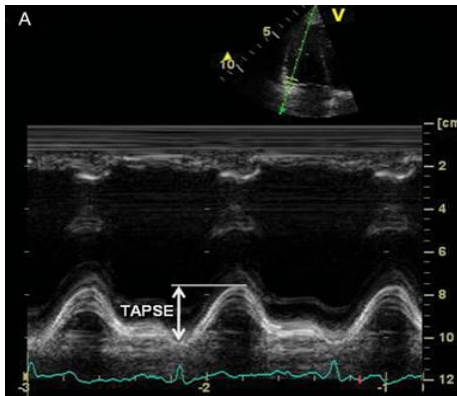
Enfin, il n'existe pas d'étude spécifique sur le devenir de la fonction VD après RVAo et sur l'association éventuelle entre cette fonction VD postopératoire et les évènements cardiovasculaires après la chirurgie

*i. Méthodes d'évaluation de la fonction et du remodelage VD*

*i. Echographie cardiaque*

Il existe de nombreux paramètres permettant d'étudier la fonction ventriculaire droite en ETT. Néanmoins, les paramètres les plus fréquemment utilisés en pratique quotidienne en raison de leur simplicité et de leur reproductibilité sont le TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) et l'onde S en DTI (S wave Doppler Tissue Imaging) (Figure 23).

A.



B.

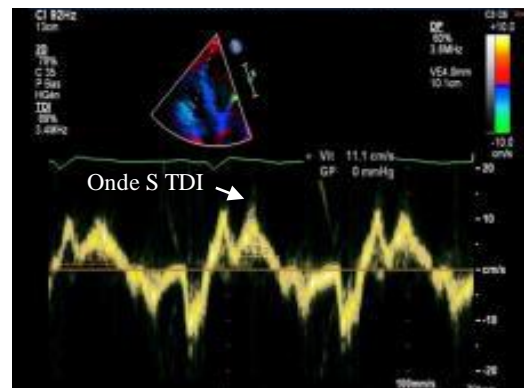


Figure 23. Analyse de la fonction ventriculaire droit longitudinale par la mesure de TAPSE (A) et de l'onde S TDI (B).

La TAPSE est obtenu en mesurant l'excursion systolique de l'anneau tricuspide latéral en mode temps mouvement (TM), qui donne une image des structures en fonction du temps. Il reflète ainsi le raccourcissement du VD de la base à l'apex.

L'onde S en DTI est mesurée comme l'onde systolique à partir d'une analyse en Doppler pulsé tissulaire (DTI) à l'anneau tricuspide latéral. Le Doppler pulsé tissulaire permet d'analyser l'amplitude, la vitesse de déplacement ainsi que la déformation des parois ventriculaires.

Le TAPSE et l'onde S DTI sont donc tous les 2 obtenus à partir d'une coupe apicale 4 cavités et reflètent la fonction longitudinale du VD. Ils sont tous les deux utilisés fréquemment en pratique clinique et leur altération est prédictive d'évènements dans l'insuffisance cardiaque et la cardiomyopathie dilatée, dans l'infarctus du myocarde et dans les valvulopathies (65–68). Ils ont néanmoins l'inconvénient d'être dépendant de l'angle du faisceau d'ultrasons et donc sujets à une variabilité inter observateur non négligeable.

Il existe de nombreux autres paramètres pour analyser la fonction VD, parmi lesquels :

- La fraction de raccourcissement des surfaces (FRS) définie par la formule :  $FRS = \frac{((\text{surface VD en télédiastole} - \text{surface VD en télésystole}) / \text{surface VD en télédiastole})}{1}$
- L'accélération isovolumique calculée à partir de l'analyse en Doppler pulsé tissulaire à l'anneau tricuspide latéral comme l'onde S DTI.
- La dérivée première de pression VD ( $dP/dt_{max}$ ) calculé à partir du flux de régurgitation tricuspide

- L'index de performance myocardique défini par la formule : ((temps de contraction isovolumique+ temps de relaxation isovolumique) / temps d'éjection)

Néanmoins, ces paramètres sont peu utilisés en pratique quotidienne en raison de leur complexité et du temps nécessaire pour les calculer.

Les progrès récents dans le domaine informatique, dans le traitement du signal et dans l'utilisation des sondes matricielles ont permis le développement de l'échographie tridimensionnelle (3D). A partir de coupes juxtaposées, il est ainsi possible de reconstruire une pyramide et donc un volume complet en 3D. Ceci présente un intérêt tout particulier pour le VD qui possède une morphologie particulière qui ne permet par l'analyse de son volume ou de sa fonction par la méthode de Simpson que l'on applique habituellement pour le VG (Figure 24).

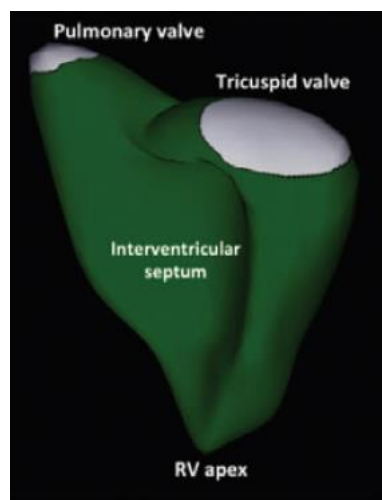


Figure 24. Exemple de reconstruction 3D du VD, permettant l'analyse de ses volumes et sa fonction, d'après Lang et al. (69)

Cet outil semble donc prometteur pour l'analyse de la morphologie et de la fonction VD.

## ii. IRM Cardiaque

A l'instar du VG, il est possible de mesurer les volumes et la fonction VD en IRM cardiaque à l'aide de logiciels de segmentation semi automatisés. Néanmoins ces outils sont moins performants pour le VD avec des corrections manuelles fréquemment nécessaires, notamment en raison des trabéculations, de l'appareil sous valvulaire tricuspide ou de la bandelette



modératrice. Ainsi, la variation peut aller de 8 à 12% pour la fraction d'éjection du VD et de 18 à 23ml pour les volumes en IRM. (70)

#### **4. Le remplacement valvulaire aortique**

##### **a. Remplacement chirurgicale vs. percutané**

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement médicamenteux efficace de cette valvulopathie. Le seul traitement ayant prouvé son impact sur la morbi mortalité est donc le remplacement de la valve pathologique, soit par voie chirurgicale (le plus souvent) (Figure 25), soit par voie percutanée (depuis quelques années) (Figure 26).



*Figures 25. Remplacement valvulaire chirurgical*



*Figures 26. Remplacement valvulaire par voie percutanée*

Le remplacement valvulaire chirurgical est réalisé sous anesthésie générale, après une ouverture du sternum (sternotomie) et mise en place d'une circulation extra-corporelle (CEC). Cette CEC est un dispositif développé dans les années 50 par Gibbon (71) qui permet de dériver la circulation sanguine en court-circuitant le cœur et les poumons et ainsi de vider le bloc cœur-poumon de sang pour procéder au remplacement de la valve tout en préservant les



autres organes vitaux puisque le système va assurer débit sanguin, oxygénation et réchauffement du sang systémique.

En pratique, le sang est aspiré par une canule implantée dans l'oreillette droite, puis après passage par un oxygénateur, une pompe et un échangeur thermique, et réinjecté par une canule implantée dans l'aorte ascendante (Figure 27).

L'aorte est ensuite clampée et une solution est injectée dans les artères coronaires afin d'arrêter le cœur (cardioplégie). La valve pathologique peut être ainsi remplacée sur un cœur vide et arrêté.

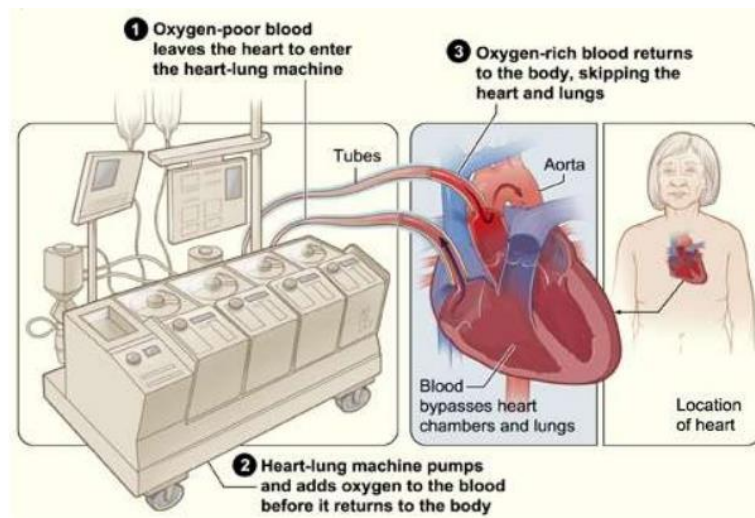


Figure 27. Représentation d'une circulation extracorporelle

Depuis le début des années 2000, l'équipe de Rouen du Pr Alain Cribier a développé une approche percutanée afin de remplacer la valve pathologique. (72)

Cette technique chirurgicale se réalise le plus souvent sous anesthésie générale même si la mise en place par anesthésie locale ou sédation se développe actuellement. La voie d'abord est le plus souvent fémorale, mais une implantation par voie sous-clavière, jugulaire ou apicale est possible. La valve implantée est une valve biologique contenue dans un stent. La valve prothétique est déployée en écrasant la valve pathologique au moyen d'un ballon monté sur un cathéter.

L'avantage majeur de cette technique est donc l'absence de sternotomie, de CEC et de cardioplégie. Néanmoins elle nécessite un abord vasculaire accessible et il n'existe pour l'instant aucune donnée sur la durabilité de la prothèse à long terme. Si cette procédure était donc historiquement réservée aux patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle ou à

haut risque chirurgical, les dernières études et les recommandations récentes tendent à proposer cette technique aux patients à risque chirurgical modéré. (2,73)

*b. Résultats du RVAO chirurgical en 2018*

*i. Mortalité post-opératoire*

Il existe différents scores utilisés en pratique quotidienne pour évaluer le risque de mortalité peropératoire (survenant dans les 30j après l'opération). Les 2 scores les plus utilisés sont l'Euroscore II élaboré par l'European Association of Cardio-Thoracic Surgery et le STS-Score issu de la base de données de la Society of Thoracic Surgeons (USA).

Ces scores intègrent des paramètres liés au patient (âge, sexe, statut fonctionnel, fonction VG, insuffisance rénale...) et des paramètres liés au type de geste chirurgical (chirurgie valvulaire isolée ou associée à un pontage aorto-coronarien, situation d'urgence ou geste sur l'aorte ascendante). Néanmoins, la validité de ces scores dans les chirurgies valvulaires est critiquée car ils ont été développés essentiellement à partir de chirurgies non valvulaires. Les chirurgies valvulaires représentaient uniquement 30 % des patients inclus. Ainsi, dans une méta-analyse récente, Parolari et al. ont montré que l'Euroscore a tendance à surestimer le risque de mortalité dans les chirurgies valvulaires. (74)

Par ailleurs, une meilleure sélection des patients et l'amélioration des techniques chirurgicales et anesthésiques ont permis une nette amélioration de la mortalité à court, moyen et long terme des patients adressés à la chirurgie malgré un âge avancé. (75).

Barreto-Filho et al. ont récemment montré chez des patients de plus de 65 ans, qui sont les patients majoritairement opérés de RVAo, que la mortalité globale pour cette chirurgie était de 4,2 % à 30j (3,3% pour les patients de 65 à 74 ans et 4,4% pour les patients  $\geq 75$  ans) et de 10,9 % à 1 an (8,2% pour les patients de 65 à 74 ans et 11,1% pour les patients  $\geq 75$  ans).

Enfin, dans une étude récente portant sur 4000 patients issus d'un registre national américain et opérés d'un RVAo isolé, Osnabrugge et al. ont retrouvé une mortalité de 2,9% à 30j, avec une mortalité prédite par l'Euroscore II à 3,02% et par le STS-Score à 3,84%. (76)

## *ii. Morbidité post-opératoire*

Indépendamment du risque lié à la cardiopathie et aux comorbidités, tous les patients bénéficiant d'un RVAo chirurgical sont soumis aux effets secondaires de la CEC et de la cardioplégie. Cette technique entraîne des lésions myocardiques secondaires à une hypoxie tissulaire et à un phénomène d'ischémie-reperfusion.

Ces lésions myocardiques sont associées à une augmentation de la morbimortalité postopératoire à court et à long terme (77,78). Elles peuvent être détectées en mesurant les biomarqueurs sériques de nécrose myocardique comme la créatine kinase MB (CPK-MB) ou la troponine T ou I. On évoque ainsi le diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM) péri opératoire ou IDM de type V, devant une augmentation de ces biomarqueurs à plus de 5 fois le 99<sup>ème</sup> percentile de la valeur normale pendant les 72h après la chirurgie associée avec l'apparition d'une onde Q ou d'un bloc de branche gauche de novo ou la mise en évidence d'une perte de myocarde viable en imagerie. (79)

Les mécanismes impliqués dans ces lésions myocardiques péri opératoires sont multiples.

Le geste chirurgical en lui-même en cas de pontage coronaire avec une manipulation du cœur peut entraîner une hypoxie tissulaire. (80)

La CEC entraîne également une réponse inflammatoire systémique lié au contact direct des cellules sanguines avec les surfaces du circuit de CEC, aux pertes sanguines et aux transfusions, à l'hypothermie ou au directement au traumatisme chirurgical des artères coronaires (81–83). Les éléments de cette réponse inflammatoire sont représentés par une coagulopathie de consommation, la libération de cytokines, de substance vasoactives, d'espèces réactives de l'oxygène et de protéases des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse.

Par ailleurs, l'hypoxie tissulaire peut être aggravée par des micro-embolisations distales dans les artères coronaires. (84)

Enfin, il semble exister une susceptibilité génétique qui impliquerait notamment des variants génétiques de la réponse inflammatoire (85). En effet, explorant 434 patients opérés d'une chirurgie cardiaque issus de l'étude PEGASUS (Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study), Podgoreanu et al. ont montré qu'il existait un polymorphisme génétique indépendamment associé à la sévérité de la nécrose myocardique après chirurgie. Ce polymorphisme concernait les gènes codants pour IL-6 et pour 2 molécules d'adhésion cellulaire : intercellular adhesion molecule-1 (ICAM1) et E-selectine (SELE)

La fibrillation atriale postopératoire (POAF) est une complication fréquente de la chirurgie cardiaque, survenant dans 30% des cas environ et associée à une augmentation de la morbimortalité postopératoire (86–88). Différents facteurs de risque ont été identifiés (un âge avancé, une cardiopathie structurelle, ou des troubles métaboliques) et ce trouble rythmique est associé à une dysfonction mitochondriale préopératoire. (89)

Une insuffisance rénale aiguë postopératoire, définie par une augmentation du taux sérique de créatinine, est une autre complication postopératoire fréquente, survenant chez près d'un quart des patients (90). Elle est associée à une augmentation de la morbimortalité intra-hospitalière et à une augmentation de la fréquence de survenue d'une insuffisance rénale chronique, de la nécessité de recours à une hémodialyse chronique ou d'évènements cardiovasculaires (91,92). Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été évoquées parmi lesquelles une hypotension péri-opératoire, la libération de néphrotoxines ou une inflammation systémique mais les mécanismes exacts restent flous. (93,94)

Une autre complication importante est l'apparition de troubles de conduction après la chirurgie. Ces troubles de conduction sont secondaires à une lésion mécanique des voies de conduction, notamment du faisceau de His qui prend son origine environ 6 mm en dessous de l'anneau aortique, et nécessitent souvent l'implantation d'un pacemaker. En effet, dans le dernier registre français basé sur 131 000 interventions entre 2007 et 2015, l'implantation d'un pacemaker était nécessaire chez 4,4% des RVAo chirurgicaux contre 14% des RVAo percutanés (95). Cette différence est liée à la technique opératoire, le risque de lésion des voies de conduction étant plus important en cas de RVAo percutané en raison d'un traumatisme mécanique causant œdème et nécrose au niveau du septum membraneux durant les différentes étapes de la procédure : passage du guide dans la valve, pré dilatation au ballon, déploiement de la valve et post dilatation au ballon.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont également une complication des chirurgies de RVAO avec une fréquence plus importante pour la prise en charge percutanée que pour la prise en charge chirurgicale (respectivement 2,4% et 1,6%) (95,96). Ces AVC sont liés à la procédure avec un mécanisme embolique et au terrain, ces procédures étant souvent réalisées chez des patients âgés.

Enfin, l'insuffisance cardiaque dans les suites de la chirurgie est une cause importante de morbidité. Dans une étude portant sur 500 malades consécutifs opérés d'un RVAo chirurgical, Mistiaen et al. ont montré qu'une IC survenait chez 2,6% des patients avant la sortie de l'hôpital et chez 8,6% des patients à long-terme. Les défauts de conduction préopératoire, la fibrillation atriale post-opératoire et une coronaropathie étaient les seuls facteurs indépendamment associés à la survenue d'une insuffisance cardiaque. (97)

*iii. Facteurs associés à la morbi mortalité post-opératoire*

Si le RVAo est donc devenu une chirurgie à faible risque actuellement, plusieurs facteurs sont néanmoins associés aux évènements cardiovasculaires après la chirurgie.

La dysfonction VG est un facteur bien établi de mortalité péri opératoire en cas de RVAo chirurgical (98,99). Dans cette population, Une et al. ont montré que l'âge, le temps de CEC, l'existence d'une inadéquation entre la taille de la prothèse implantée et le gabarit du patient appelée prosthesis-patient mismatch (PPM), le statut fonctionnel préopératoire évalué par la classe NYHA et le gradient moyen transvalvulaire aortique préopératoire étaient indépendamment associés à la survenue d'évènements cardiovasculaires à distance de l'opération (36).

En l'absence de dysfonction VG préopératoire, on ne retrouvait que l'âge, le temps de CEC et l'existence d'un PPM.

Par ailleurs, comme déjà évoqué, l'existence d'une HVG concentrique est associée à une mortalité intra hospitalière 2 fois plus importante. (35)

De même, un aspect particulier de l'électrocardiogramme (ECG) préopératoire appelé ECG Strain (Figure 28), défini par un sous-décalage du segment ST avec une négativation de l'onde T asymétrique, est associé à une augmentation 4 fois plus importante de la mortalité à long terme après RVAo, indépendamment de l'HVG préopératoire. (100)

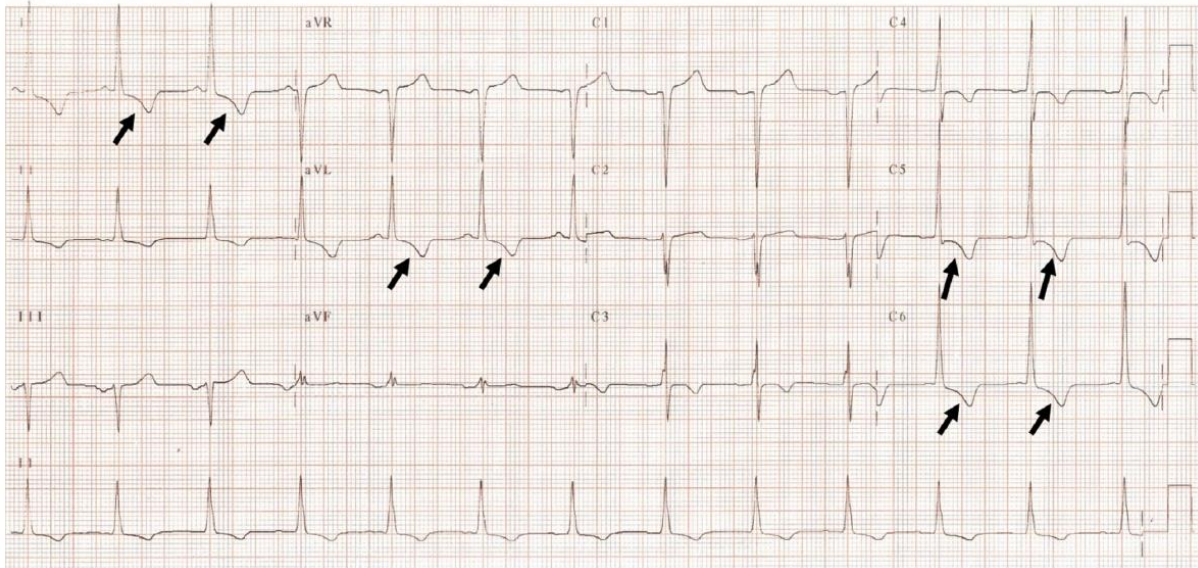


Figure 28. ECG d'un patient présentant une HVG et un aspect typique d'ECG Strain (flèches noires), d'après Guinot et al. (100)

De manière intéressante, Shah et al. ont montré que cet aspect d'ECG Strain était un marqueur de fibrose myocardique évaluée en IRM cardiaque. (101)

Cette fibrose myocardique évaluée en IRM cardiaque est par ailleurs associée à une augmentation de la mortalité à long terme après RVAo. (15)

Enfin, l'existence d'un petit volume d'éjection systolique malgré une FEVG normale, est considéré comme un marqueur de remodelage VG pathologique. Cette entité appelée « bas débit paradoxal » a été décrite la première fois par l'équipe du Pr Pibarot à Québec (102) et est associée à un moins bon pronostic après RVAo. (103,104)

#### iv. Résultats sur le statut fonctionnel

Etant donné le faible risque de la chirurgie de RVAo de nos jours, un des objectifs de la prise en charge est l'amélioration du statut fonctionnel. Néanmoins même après correction de la valvulopathie et quel que soit le mode de levée de l'obstacle, on observe chez environ un tiers des patients une absence d'amélioration fonctionnelle complète malgré une amélioration de la fonction diastolique et des pressions de remplissage VG dans les 6 à 12 mois après l'opération. (105)

Dans le RVAO chirurgical, Weidemann et al. ont mis en évidence une absence d'amélioration du statut fonctionnel chez 36% des patients (106). Dans une étude récente, Treibel et al. ont montré une nette amélioration de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes 1 an après l'opération ( $571 \pm 171$ m vs.  $477 \pm 177$ m,  $p < 0.001$ ), cependant 45% des patients restaient symptomatiques (NYHA  $\geq 2$ ) (1). De manière surprenante, les seuls paramètres indépendamment associés à une amélioration plus importante du test de marche de 6 minutes étaient un test de 6 minutes très altéré en préopératoire et une tension artérielle systolique préopératoire élevée.

De même, l'existence d'un PPM est indépendamment associée à une moindre amélioration de la classe NYHA après RVAo. (107)

Les données sont similaires dans le RVAo percutané. L'étude multicentrique française « FRANCE 2 » portant sur 3195 malades opérés d'une RVAo percutané retrouvait que 35% des patients restaient symptomatiques 1 an après la prise en charge. (108)

Ces données ont été récemment confirmées par Abdul-Jawad Altisent et al.. Explorant 300 patients opérés d'un RVAo percutané, ces auteurs ont montré qu'un an après la chirurgie, un tiers des patients ne présentaient pas d'amélioration de leurs capacités fonctionnelles évaluées par un test de marche de 6 minutes. Les facteurs associés à cette absence d'amélioration étaient à la fois constitutionnels (âge plus important, sexe féminin ou pathologie respiratoire) et liés à la procédure (saignements majeurs ou nouvelle anémie à 6 mois). (109)

Au final, il semble qu'une absence d'amélioration du statut fonctionnel ou de retour à un stade I de la NYHA s'observe chez environ 1 patient sur 3, quel que soit le mode de prise en charge du RAO (chirurgical ou percutané). Comprendre les facteurs aboutissants à cette absence d'amélioration symptomatique reste donc un challenge.

L'existence d'un PPM, la qualité du remodelage VG et du remodelage VG inverse ont été particulièrement évoqués et semblent donc des pistes thérapeutiques pour améliorer la prise en charge de ces patients dans les années à venir.

## **5. Fonction et remodelage ventriculaire après RVAo**

### **a. Le VG après RVAo**

#### ***i. Histoire naturelle du remodelage inverse après RVAo***

La levée de l'obstacle à l'éjection ventriculaire permet une diminution significative de la MVG dès la première année postopératoire (36), avec une diminution de MVG généralement entre 20 et 50 % (105,110–113). Ce phénomène est appelé « remodelage inverse ».

Une et al. ont montré que 87% des patients présentaient une diminution de MVG avec une diminution de l'ordre de 30% à 1 an (36).

L'amplitude de ce remodelage inverse semble être plus importante en cas de RVAO percutané que de RVAo chirurgical. (114,115)

Cependant, il existe dans la littérature une très grande hétérogénéité dans les définitions et donc dans la magnitude du remodelage VG inverse. En effet plusieurs définitions ont été utilisées : diminution de la MVGi en valeur absolue (114) ou en pourcentage par rapport à la valeur préopératoire (36), diminution du ratio MVGi/Volume télédiastolique du VG indexé (105). Enfin certains travaux se sont basés sur des données IRM et d'autres sur des données ETT. Il faut noter qu'aucune étude ne s'est intéressée au changement de type de remodelage.

Dans l'étude la plus récente et probablement la plus solide méthodologiquement, Treibel et al. ont montré sur 116 patients évalués en IRM cardiaque avant et 1 an après un RVAo chirurgical, que le volume matriciel extracellulaire et le volume cardiomyocytaire diminuaient de manière significative et dans des proportions comparables dans les mois suivants la chirurgie (respectivement de 16% et 22%) (Figure 29) (1). La diminution du volume extracellulaire est à rattacher à une diminution exclusive de la fibrose interstitielle diffuse et non pas de la fibrose focale intra myocardique.

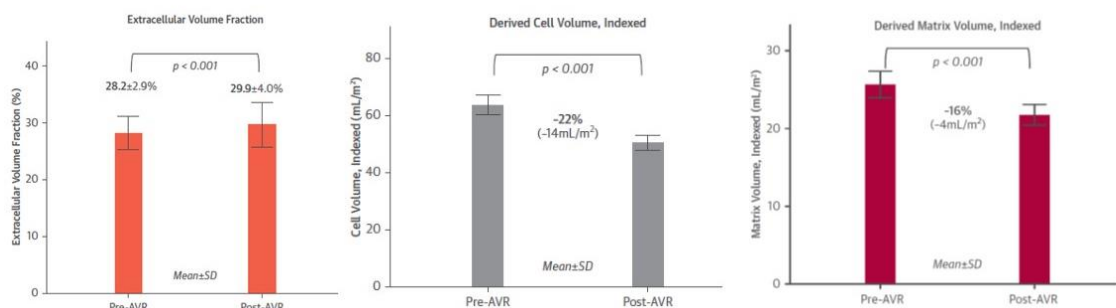


Figure 29. Remodelage cellulaire et matriciel 1 an après RVAo, d'après Treibel et al. (1)



Enfin, la relation directe entre remodelage inverse et amélioration du statut fonctionnel n'a jamais été clairement explorée laissant la place aux investigations sur cette thématique.

*ii. Facteurs influençant le remodelage inverse*

Plusieurs déterminants peuvent moduler ce remodelage inverse.

Le facteur le plus connu est l'importance du remodelage VG préopératoire. En effet, plusieurs études ont montré que l'importance du remodelage inverse était puissamment impactée par la MVGi préopératoire, particulièrement en cas de dysfonction VG préopératoire. (36,113,116)

Un autre facteur est l'existence d'une inadéquation entre la taille de la prothèse implantée et le gabarit du patient, c'est-à-dire une trop petite prothèse pour un morphotype donné. Ce phénomène est appelé prosthesis-patient mismatch (PPM) et a été décrit la première fois par Rahimtoola en 1978.

Implanter une valve trop petite entraîne une diminution moins importante des conditions de charge imposées au ventricule gauche et donc un remodelage ventriculaire inverse moins important (117). Néanmoins de manière surprenante ce mismatch ne semble pas avoir d'impact sur le statut fonctionnel (118) et sa prévalence et son impact pronostique à court, moyen et long terme reste controversé, probablement en raison d'un choix imparfait des valeurs définissant le PPM en particulier chez les patients présentant un surpoids. (119–124) Ce mismatch est néanmoins moins fréquent en cas de RVAo par voie percutanée car ces prothèses sont auto-expansives c'est-à-dire qu'elles continuent de se déployer après l'implantation. C'est vraisemblablement pour cette raison que ces patients présentent un remodelage inverse plus important que les patients opérés par voie conventionnelle. (114,115) De même, l'existence d'une HTA persistante semble être associée à un moins bon remodelage ventriculaire inverse après levée de la postcharge. (125)

Le sexe impacte également le remodelage inverse avec une diminution de MVGi plus importante et une meilleure survie après RVAo percutané chez la femme probablement en raison d'une fibrose myocardique moins importante. (28,126,127)

Par ailleurs, Carter-Storch et al. ont récemment montré que les patients avec un faible gradient trans-valvulaire aortique en préopératoire présentaient un remodelage inverse moins important après la chirurgie. (128)

Enfin, si l'impact des troubles métaboliques sur le remodelage VG a été clairement établi, il n'existe aucune donnée dans la littérature sur leur influence sur le remodelage inverse après RVAO.

*iii. Remodelage inverse et thérapeutiques médicamenteuses*

Peu d'études se sont intéressées à la place des traitements médicamenteux sur le remodelage inverse après RVAO. Dans une étude randomisée candesartan 32mg/j vs. traitement habituel portant sur 114 patients, Dahl et al. ont montré que les patients traités par candesartan présentaient une diminution significativement plus importante de la MVGi indépendamment de l'équilibre tensionnel obtenu mais sans effet sur la fonction diastolique ou l'activation neuro-hormonale. (129)

Helder et al. ont également montré qu'un traitement par  $\beta$ -bloquant ou inhibiteur calcique était indépendamment associé à un retour à une MVGi normale après RVAO (HR (IC 95%) = 3.41 (1.40-8.34),  $p=0,007$ ) (130). Si ce retour à une MVGi normale était présent dans 51% des cas dans cette étude observationnelle non randomisée menée sur 400 patients, la moitié des patients avait été perdue de vue à 1an, l'impact du traitement médicamenteux n'avait pas été ajusté sur l'équilibre tensionnel obtenu et elle s'intéressait uniquement à l'impact d'une prothèse spécifique (prothèse biologique Trifecta).

Enfin, dans une étude observationnelle non randomisée récente portant sur 1215 patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire percutané entre 2013 et 2016 issus du registre OCEAN-TAVI (Optimized CathEter vAlvular iNtervention), Ochiai et al. ont montré qu'un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par un IEC ou un ARAII était associé à une plus grande diminution de MVGi (131). Néanmoins le suivi était uniquement réalisé à 6 mois après la chirurgie, il suffisait d'avoir reçu 2 prises de traitement anti SRAA pour faire partie du groupe thérapeutique et cette différence de diminution restait clairement peu importante en pratique clinique ( $-9\pm 24\%$  vs  $-2\pm 25\%$ ,  $p=0,024$ ). Par ailleurs, cette étude ne s'était pas intéressée à l'impact sur la mortalité cardiovasculaire.

Au total il y a peu d'études, avec de faibles effectifs et des biais méthodologiques, ce qui explique l'absence de recommandation à l'heure actuelle sur la place pour les traitements

médicamenteux dans cette valvulopathie. Il reste donc une place pour la recherche sur le remodelage ventriculaire inverse.

b. Le VD après RVAO

i. *Histoire naturelle de la fonction et du remodelage VD après RVAo*

De nombreuses études ont décrit une diminution des paramètres de fonction ventriculaire droite longitudinale (du TAPSE et de l'onde S DTI), après chirurgie cardiaque depuis plus de 40 ans (132–135). Ces paramètres diminuaient entre 25 et 45 % selon les études.

Néanmoins, les données sont discordantes sur l'histoire naturelle de cette dysfonction longitudinale. En effet, certaines études décrivaient une dysfonction transitoire suivie d'une récupération partielle (133,134) alors que d'autres ne retrouvaient pas d'amélioration du TAPSE et de l'onde S DTI 1 an après la chirurgie (136,137). Ces discordances sont probablement liées aux faibles effectifs des études (moins de 100 patients) et aux différences du moment de l'évaluation postopératoire (3mois, 6 mois ou 1 an après l'opération). Ainsi dans les deux études qui ne montraient pas de récupération de la fonction VD longitudinale, l'ETT de référence n'était pas réalisée en postopératoire immédiat mais plusieurs mois après la chirurgie cardiaque.

ii. *Mécanismes de la dysfonction VD*

Même si plusieurs études ont été menées pour explorer le mécanisme aboutissant à une diminution du TAPSE et de l'onde S DTI après chirurgie cardiaque, il est difficile d'en ressortir un paradigme clair. Néanmoins, deux hypothèses majeures sont tout de même évoquées. La première est la modification de conformation géométrique du VD liée à l'ouverture du sac péricardique. (134,138). Ainsi, Unsworth et al. ont montré en échocardiographie transoesophagienne (ETO) une réduction des vitesses de l'anneau tricuspide juste après l'ouverture du péricarde et avant le début de la CEC (139). Néanmoins, Lindqvist et al. n'ont pas montré d'effet de la réparation péricardique sur la fonction VD longitudinale après RVAo (140).

La deuxième hypothèse est l'existence de phénomènes pro inflammatoires liés à l'ischémie-reperfusion secondaire à la CEC (141). En effet il existe un relargage sanguin de cytokines pro-inflammatoires plus important lors d'une chirurgie de pontage avec CEC

comparativement à une chirurgie à cœur battant (142). Cependant il n'existe pas de donnée sur l'incidence de ces marqueurs de stress ou d'inflammation sur les paramètres cliniques ou échocardiographiques en post-opératoire. Par ailleurs, Michaux et al. dans une étude randomisée menée chez 50 patients adressés pour un pontage aorto-coronarien (PAC) avec et sans CEC, n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 techniques sur la fonction VD postopératoire (143).

### *iii. Impact pronostic et fonctionnel*

Si plusieurs études ont essayé de comprendre les mécanismes et l'évolution de cette dysfonction VD longitudinale postopératoire, une seule a exploré spécifiquement son impact clinique. Explorant 99 patients adressés pour un pontage aorto-coronarien, Hedman et al n'ont pas montré de différence de fonction VD postopératoire entre les patients avec et sans amélioration des capacités fonctionnelles 3 mois après la chirurgie (136). Les événements cliniques n'étaient pas mentionnés dans cette étude.

Il existe donc bien une altération des paramètres échocardiographiques utilisés pour évaluer la fonction systolique VD longitudinale dans les suites d'une chirurgie cardiaque. Cependant aucune donnée robuste n'existe sur ses déterminants, ses mécanismes et surtout sur son impact pronostique.

## **6. Graisse épicaudique, inflammation, fonction et remodelage ventriculaire**

### **a. Généralités sur le tissu adipeux**

Chez les mammifères, le pool de tissu adipeux est constitué de 2 entités distinctes sur le plan fonctionnel : la graisse blanche et la graisse brune. (144)

La graisse blanche est le site primaire de stockage énergétique et de la libération d'hormones et de cytokines qui modulent le métabolisme et l'insulinorésistance de tout l'organisme (145). Il peut par ailleurs agir comme un isolant thermique et protéger les autres organes de lésions mécaniques. (146)

La graisse brune a comme rôle principal la thermogénèse médiée par le découplage de la phosphorylation oxydative par la protéine de découplage mitochondriale 1 (UCP1) (146).

Si pendant très longtemps, on pensait la graisse brune uniquement présente pendant la période néonatale et la petite enfance, les données récentes nous montrent que des cellules adipeuses brunes se logent dans le tissu adipeux blanc chez l'adulte rendant ce tissu plutôt « beige » et ainsi modulent l'activité du tissu adipeux, la graisse blanche étant globalement considérée comme délétère au contraire de la graisse brune (147). En effet, il a été montré que l'excès de tissu adipeux blanc est associé à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire mais l'organe adipeux ne peut cependant être considéré comme une entité uniforme et homogène. En effet, son architecture histologique, son profil de sécrétion cytokinique et son impact pronostique diffèrent selon sa localisation viscérale ou sous cutanée. (148)

Le tissu adipeux n'est pas uniquement constitué de cellules contenant des lipides appelées adipocytes. Il est également constitué d'une fraction stromale composée d'autres types cellulaires, notamment de fibroblastes, de leucocytes, et de pré adipocytes (qui ne contiennent pas de lipides) et de cellules endothéliales. Cette fraction stromale contribue à l'intégrité structurelle du tissu adipeux et peut représenter jusqu'à 50 % de son contenu cellulaire total. (146)

Le tissu adipeux est ainsi un organe endocrine à part entière et on estime qu'il s'agit même du de l'organe endocrine le plus important du corps humain. Par ailleurs, le tissu adipeux est responsable de 20% du poids du corps dans la population sans surpoids, mais il peut correspondre jusqu'à la moitié chez les patients obèses.

Sur le plan quantitatif, le tissu adipeux secrète majoritairement des acides gras (AG), des hormones stéroïdes et grande variété de cytokines appelées adipokines qui jouent un rôle dans l'angiogenèse, la pression artérielle, l'homéostasie glucidique ou le métabolisme lipidique (Figure 30).

Category	Factors
Lipid metabolism	Apolipoprotein E, <sup>149</sup> free fatty acids, <sup>150</sup> glycerol, lipoprotein lipase <sup>151</sup>
Steroid hormones	Estradiol, <sup>152</sup> estrone, testosterone
Growth factors and cytokines <sup>153</sup>	IL-1 $\beta$ , IL-6, insulin-like growth factor I, leptin, <sup>154</sup> nerve growth factor, tumor necrosis factor, vascular endothelial growth factor
Vasoactive factors	Adipocyte-derived relaxing factor, <sup>90</sup> angiotensinogen, angiotensin II, atrial natriuretic factor, <sup>155</sup> monobutyrin <sup>156</sup>
Eicosanoids	Prostacyclin (prostaglandin I2), prostaglandin E2, prostaglandin F2 $\alpha$
Complement system <sup>157</sup>	Complement factors B, C, C1q, C3, and D <sup>158</sup>
Binding proteins	Insulin-like growth factor mRNA-binding proteins, retinol-binding protein, <sup>159</sup> tumor necrosis factor receptors <sup>160</sup>
Extracellular-matrix proteins	C-C motif chemokine 2 (monocyte chemotactic protein 1) <sup>161</sup>
Others	Adiponectin, <sup>162</sup> angiotensin-related protein 4, apelin, <sup>163</sup> cholesterol ester transfer protein, haptoglobin, intelectin-1 (omentin), <sup>164</sup> irisin, <sup>12</sup> lysophosphatidic acid, <sup>165</sup> metallothionein, <sup>166</sup> plasminogen activator inhibitor 1, <sup>167</sup> resistin, <sup>168</sup> visfatin (nicotinamide phosphoribosyltransferase) <sup>55</sup>

Figure 30. Principaux facteurs sécrétés par le tissu adipeux, d'après Hassan et al. (144)

L'obésité est associée à une augmentation de taille des adipocytes pouvant aller jusqu'à 150-200  $\mu\text{m}$  de diamètre, ce qui est supérieur à la distance normale de diffusion de l'oxygène (100-200 $\mu\text{m}$ ) (149). Par ailleurs, dans certains tissus et dans certaines situations, la  $\text{PO}_2$  est proche de 0 à seulement 100 $\mu\text{m}$  du vaisseau (150). Ceci est à l'origine d'une hypoxie tissulaire, d'une dysfonction métabolique, d'une nécrose des adipocytes et enfin d'un profil pro-inflammatoire du tissu adipeux chez les patients obèses (Figure 31) (151–153).

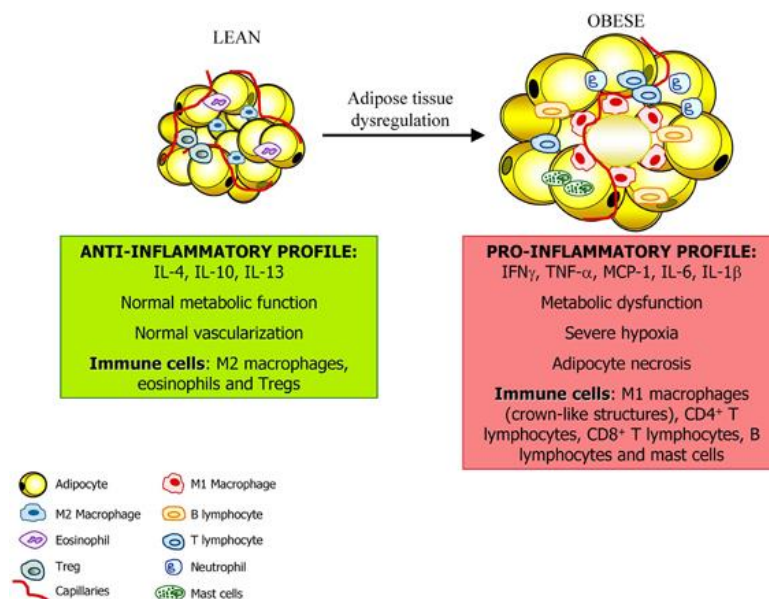
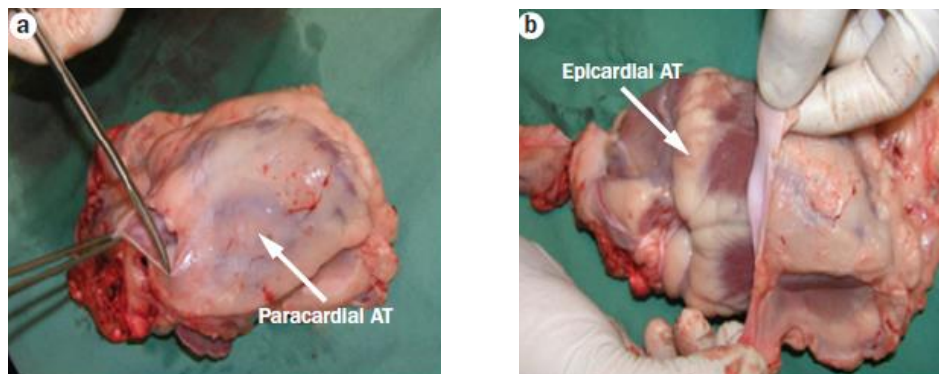


Figure 31. Caractéristiques du tissu adipeux chez le patient obèse, d'après Catalan et al. (153)

*b. Caractéristiques du tissu adipeux épicardique*

A l'étage thoracique on distingue trois types de tissus adipeux. Le tissu adipeux sous cutané, localisé immédiatement sous le derme, le tissu adipeux médiastinal qui est intra-thoracique mais isolé du myocarde par le péricarde et le tissu adipeux épicardique (TAE). Ce dernier présente la particularité d'être directement au contact du muscle myocardique et des vaisseaux coronaires et de partager la même vascularisation (Figure 32).

Il peut donc exister une relation étroite, à la fois anatomique et fonctionnelle, entre le TAE et le myocarde et cette relation confère à ce tissu adipeux épicardique un pouvoir paracrine sur le myocarde et pourrait en modifier son fonctionnement (154).



*Figure 32. Différence entre le tissu adipeux péricardique (a) et le tissu adipeux épicardique (b)  
d'après Hassan et al. (144)*

Un ensemble de preuves montre que le TAE est un organe extrêmement actif qui exprime un nombre plus élevé de médiateurs inflammatoires et de cytokines que le tissu adipeux sous-cutané et ce indépendamment de l'IMC (155).

En effet, Venteclef et al. ont récemment montré que le sécrétome du TAE issu de patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien induisait une fibrose globale de l'oreillette de rat dans des conditions d'organo-culture (156). Cette fibrose médiée par la sécrétion d'adipokines pro-fibrotiques comme l'Activine A était moins importante en cas d'exposition au sécrétome de tissu adipeux sous-cutané.

D'une origine embryologique différente, le TAE se différencie également du tissu sous-cutané par une plus grande expression d'UCP-1 (157) et de macrophages pro-inflammatoire (M1) (158). Le TAE est donc considérée comme un tissu adipeux « plus blanc » que le reste du tissu adipeux viscéral.

Cette activité biologique du TAE pourrait également expliquer pourquoi la quantité de TAE est augmentée au cas de fibrillation atriale chronique (159,160) ou de coronaropathie. (161,162)

Par ailleurs, Iacobellis et al. ont montré que la quantité de tissu adipeux épicardique était associée à une augmentation des dimensions des cavités cardiaques, à une altération de la fonction diastolique et à augmentation de l'insulinorésistance chez le sujet obèse (163–165). Les données sur la fonction diastolique ont par ailleurs été confirmées par Cavalcante et al. sur 110 patients explorés en ETT et en scanner cardiaque. (166)

Au final, les caractéristiques qualitatives de la production de ces îlots adipeux restent non élucidées à l'heure actuelle et aucune de ces études n'a été menée dans le RAo. Le phénotype de ce tissu, les caractéristiques de sa fonction paracrine et son effet sur les cellules myocardiques nécessitent des investigations complémentaires.

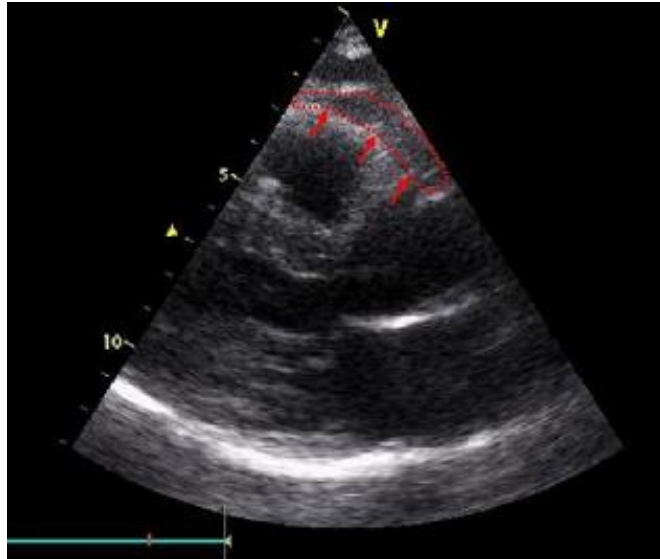
La modulation du phénotype du tissu adipeux épicardique pourrait constituer une cible thérapeutique de choix à l'avenir à la fois dans la sténose aortique mais également après remplacement valvulaire afin de favoriser le remodelage ventriculaire gauche inverse.

### *c. Méthodes d'évaluation du tissu adipeux épicardique*

#### *i. Evaluation quantitative*

L'ETT reste la méthode la plus simple pour quantifier le TAE. Il est représenté par l'espace vide d'écho situé entre la paroi externe du myocarde et le feuillet viscéral du péricarde. Il est généralement mesuré sur une coupe parasternale grand axe, perpendiculairement à la paroi libre du ventricule droit en télésystole (Figure 33) (167).





*Figure 33. Tissu adipeux épicardique (contour en rouge) sur une coupe ETT parasternale grand axe*

Une autre méthode consiste à utiliser une imagerie en coupe mais ces examens peuvent être irradiants (scanner), coûteux ou chronophage (IRM cardiaque).

Même si la mesure en ETT est bien reproductible et associée à de nombreux événements cardiovasculaires (165,166), une étude récente, s'intéressant à 106 patients adressés pour une suspicion de coronaropathie, a montré une mauvaise corrélation avec les mesures scanographiques (168). Néanmoins, il faut qu'il s'agissait de patients relativement sains, avec des épaisseurs faibles de TAE en écho et donc avec un risque plus important d'erreur.

## *ii. Evaluation qualitative*

Au-delà de cet aspect quantitatif, plusieurs méthodes ont été évoquées pour caractériser le phénotype du tissu adipeux. Il n'existe aucune méthode en ETT mais la radio densité en scanner cardiaque (définie en unités Hounsfield) a été récemment utilisée (169). Il a été ainsi montré que le tissu adipeux blanc, pro inflammatoire, est associé à une augmentation de la radio densité (Figure 34) (170).

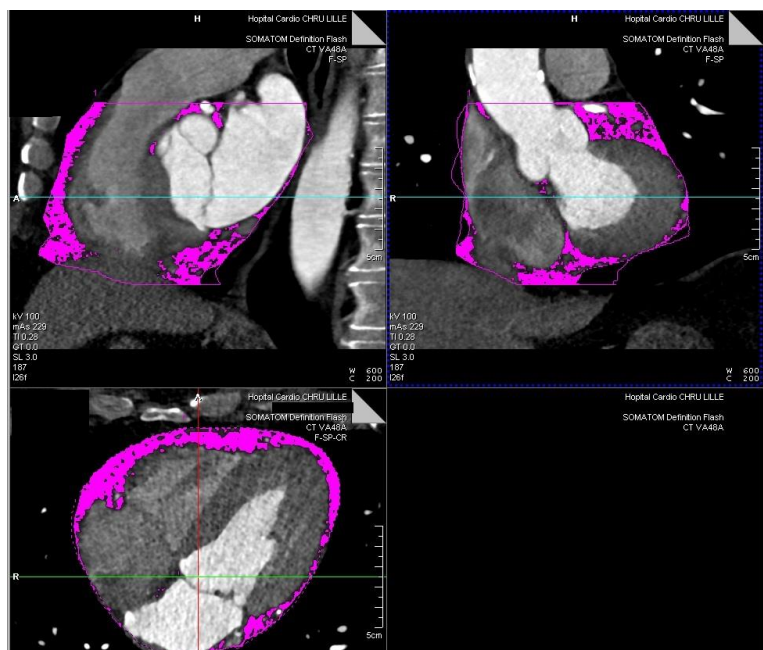


Figure 34. Scanner cardiaque représentant les régions d'intérêt et les pixels attribués au TAE (zones roses), images issues du service de Radiologie et d'Imagerie Cardiaque du Dr. PONTANA, Institut Cœur Poumon, Lille

Une nouvelle séquence IRM appelée DIXON, dédiée au tissu adipeux, permet de comparer le signal de la graisse et de l'eau et donc de connaître la quantité d'eau du tissu adipeux. (171) Par déduction on peut calculer la proportion d'adipocytes. Ce rapport est appelé « fat fraction ».

On peut ainsi différencier une graisse blanche, plus riche en lipides, d'une graisse beige/brune. Il n'y a pas de seuil fixe défini pour les différencier mais plus la « fat fraction » est importante, plus on tend vers un profil blanc. (172,173)

Enfin, la tomographie par émission de positrons au 18 F-fluorodeoxyglucose a montré son intérêt par analyser l'inflammation du tissu adipeux notamment périvasculaire avec une utilisation qui a permise par exemple de montrer dans une étude récente que le vasospasme coronaire était associé à une inflammation de l'adventice et du tissu adipeux périvasculaire. (174)

d. Tissu adipeux et masse ventriculaire

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'impact du TAE sur le remodelage et la fonction ventriculaire gauche. Iacobellis et al. ont ainsi montré qu'il existait une bonne corrélation positive entre l'épaisseur de tissu adipeux et la MVG dans une population obèse ( $r=0.755$ ,  $p=0.01$ ) (Figure 35) (167).

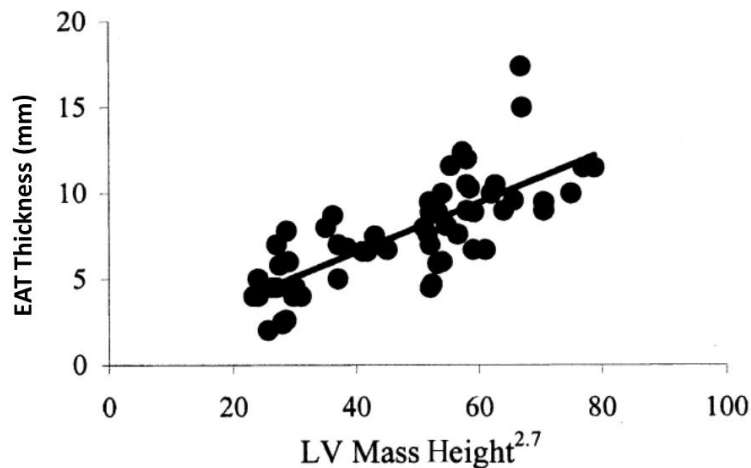


Figure 35. Corrélation entre la MVGi et l'épaisseur de TAE, d'après Iacobellis et al. (167)

Les mêmes auteurs ont montré qu'une augmentation de l'épaisseur du TAE était indépendamment associée à une augmentation de la taille de l'oreillette gauche et à une altération de la fonction diastolique évaluée sur le flux transmitral en échographie Doppler (164).

Corradi et al. ont également rapporté un ratio constant entre l'épaisseur du tissu adipeux épicaudique et l'épaisseur du myocarde, chez l'homme et chez la femme, que ce soit pour le ventricule gauche ou droit. (175)

Concernant la valvulopathie aortique, Capoulade et al. ont montré dans une sous-étude de PROGRESSA (Metabolic Determinants of the Progression of Aortic Stenosis), que l'IMC et l'excès de tissu adipeux viscéral évalué en scanner (défini par le rapport tissu adipeux viscéral/tissu adipeux total) étaient indépendamment associés à l'HVG (Figure 36) (26).

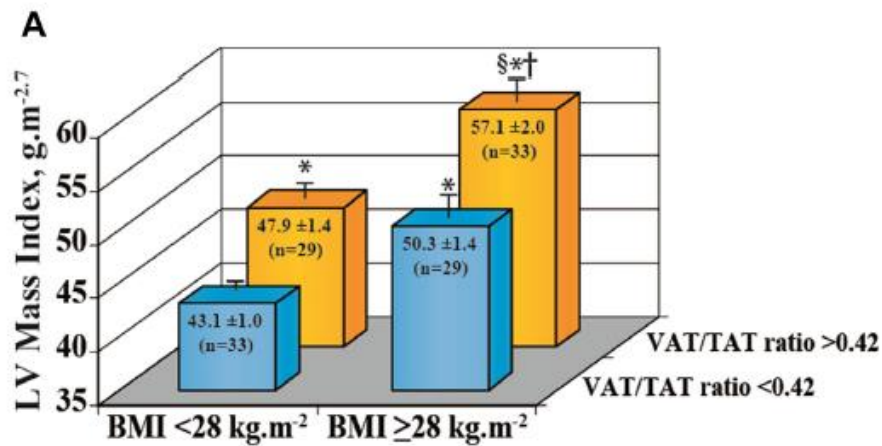


Figure 36. Comparaison de la MVGi en fonction de l'IMC et du ratio tissu adipeux viscéral/total, d'après Capoulade et al. (26)

S'il a été montré qu'il existait une bonne corrélation entre IMC et épaisseur du TAE chez les patients obèses (176) et que l'obésité était associée à une accélération des calcifications aortiques (177) et de la dégénérescence des bioprothèses valvulaires (178), une seule étude s'est intéressée spécifiquement au TAE dans le RAO.

Parisi et al. ont récemment étudié l'expression génique du tissu adipeux épicaudique de patients adressés pour un RVAo (179). Ils ont montré que les patients avec un TAE plus important présentant un profil d'expression cytokinique pro-inflammatoire, avec notamment une expression plus importante d'ARNm de TNF- $\alpha$  et IL-6. Néanmoins les auteurs ne rapportaient pas de lien avec le degré d'HVG de leur population.

En résumé le RAO est une valvulopathie fréquente qui reste un vrai problème de santé publique. Il entraîne une augmentation chronique de la postcharge imposée au VG se caractérisant par une HVG, une ischémie et une fibrose myocardique, une dysfonction diastolique et à long terme une insuffisance cardiaque. Indépendamment de la sévérité de la valvulopathie, plusieurs facteurs comme l'obésité, le diabète, l'insulinorésistance semblent influencer le remodelage ventriculaire dans cette condition. Ces troubles métaboliques sont associés à un état pro-inflammatoire, notamment du tissu adipeux, impliquant des médiateurs également associés à l'hypertrophie cardiomyocytaire et la fibrose myocardique. Par ailleurs, il a été montré qu'une modulation de la réponse inflammatoire, notamment des cytokines pro-

inflammatoires ou de l'immunité cellulaire, avait un impact sur la réponse hypertrophique dans des modèles animaux de postcharge élevée.

A l'heure actuelle, le RVAo est le seul traitement ayant montré son impact sur la diminution de la morbimortalité dans le RAo. Cette chirurgie est devenue peu risquée de nos jours et permet une diminution conséquente de la MVG dans la première année. Néanmoins certains facteurs, en particulier un remodelage important en préopératoire et l'existence d'un PPM n postopératoire, semblent influencer le remodelage inverse après la chirurgie pouvant expliquer la persistance d'une fibrose myocardique ou de symptômes après l'opération. Par ailleurs la chirurgie est associée à un stress pro-inflammatoire pouvant favoriser la survenue de complications postopératoires impactant la morbidité de cette chirurgie.

### 7. Hypothèses de travail

Nos hypothèses de travail sont donc :

- a. Il existe un état pro inflammatoire associé à un remodelage ventriculaire gauche délétère dans le RAo et à un moins bon remodelage ventriculaire inverse après RVAo. Cet état pro-inflammatoire serait médié par les leucocytes circulants mais aussi la graisse épicaudique qui, par son rôle paracrine sur le myocarde, pourrait moduler les voies de signalisation impliquées dans l'hypertrophie du cardiomyocyte et la fibrose myocardique interstitielle.
- b. Il existe un rôle des gènes de l'horloge biologique dans la modulation de la réponse myocardique (i) à un stimulus hypertrophique, (ii) à la séquence d'ischémie-reperfusion imposée au myocarde lors du RVAo
- c. Il existe des phénomènes pro-inflammatoires liés la CEC à l'origine d'une dysfonction ventriculaire droite associée à un mauvais pronostic après chirurgie cardiaque.
- d. L'existence d'un PPM après RVAo serait associée à un moins bon pronostic indépendamment du poids corporel

## MATERIEL ET METHODES

---

### *1. Population étudiée*

Avec l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) et après consentement, nous avons inclus prospectivement tous les patients porteurs d'un RAO serré adressés depuis 2009 au Centre des Valvulopathies au CHRU de Lille pour un RVAO.

Nous avons exclu les patients avec une FEVG altérée (FEVG <50%), une autre valvulopathie significative (supérieure ou égale à modérée), un antécédent de chirurgie cardiaque ou une cardiopathie congénitale.

### *2. Imagerie Cardiaque*

Une ETT complète, avec évaluation de la valvulopathie, de la prothèse et de la fonction ventriculaire droite était réalisée la veille, à J7 post-opératoire et pour certains patients à 1 an de la chirurgie sur un appareil d'échocardiographie standard (Vivid 7 ou Vivid 9, GE Healthcare, Little Chalfont, UK) selon les recommandations actuelles (180).

Par ailleurs, une IRM cardiaque (IRMC) a été réalisée pour une partie de la population en utilisant une IRMc 1.5 Tesla (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Le protocole d'acquisition incluait des séquences ciné "multi-slice steady-state free precession" (SSFP) en parasternal petit axe, permettant de couvrir la totalité du VG au cours de pauses respiratoires et d'acquérir des coupes de 8mm d'épaisseur en accord avec les recommandations actuelles (181).

#### *a. Evaluation du remodelage ventriculaire*

En ETT, la MVG était calculée en utilisant une coupe parasternale grand axe à partir de la mesure du SIV, du DTDVG et de la PP. La MVG était ensuite indexée à la puissance 2.7. (182)

Un HVG était définie par une MVG indexée (MVG<sub>i</sub>) supérieure à 46,7 g/m<sup>2.7</sup> pour les femmes et 49,2 g/m<sup>2.7</sup> pour les hommes (183). L'EPR était ensuite calculée par la formule suivante : (2xPP/DTDVG)

En prenant en compte la  $MVG_i$  et l'EPR, les patients étaient classés en 4 types de remodelage en utilisant les critères suivants (69): 1) pas de remodelage : absence d'HVG et  $EPR < 0,42$ ; 2) remodelage concentrique: absence d'HVG et  $EPR \geq 0,42$ ; 3) hypertrophie concentrique: HVG et  $EPR \geq 0,42$ ; et 4) hypertrophie excentrique: HVG et  $EPR < 0,42$ .

*b. Evaluation du mismatch patient-prothèse*

Comme évoqué, un des principaux facteurs impactant le remodelage VG inverse est l'existence d'une inadéquation entre une prothèse valvulaire trop petite pour le gabarit du patient, appelée prosthesis-patient-mismatch (PPM).

La surface fonctionnelle aortique indexée (SFAO<sub>i</sub>) était donc calculée en utilisant l'équation de continuité après estimation des gradients de pression trans aortiques par la méthode de Bernoulli simplifiée avec indexation à la surface corporelle (SC). En accord avec les définitions actuelles, le PPM était défini par une SFAO<sub>i</sub>  $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , avec un PPM modéré défini par une SFAO<sub>i</sub> calculée entre 0,65 et 0,85  $\text{ cm}^2/\text{m}^2$  et un PPM sévère par une SFAO<sub>i</sub>  $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . (184)

La SFAO<sub>i</sub> prédite à partir de données in vitro et in vivo en fonction de la prothèse implantée et définie dans les recommandations était également recueillie. (184,185)

*c. Evaluation de la fonction ventriculaire droite longitudinale*

La fonction ventriculaire droite était évaluée en mesurant le TAPSE et l'onde S TDI comme précédemment décrit (186). Le TAPSE était obtenu en mesurant l'excursion de l'anneau tricuspide latéral en coupe apicale 4 cavités en mode temps-mouvement (TM). L'onde S TDI était mesurée en doppler pulsé tissulaire à l'anneau tricuspide latéral sur la même vue. La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) était estimée en mesurant le gradient de pression maximal du flux d'insuffisance tricuspide (IT) à partir de la vitesse maximale grâce à l'équation de Bernoulli modifiée, auquel on additionne une estimation de la pression de l'oreillette droit. (187)

d. Evaluation du tissu adipeux

En ETT, l'épaisseur de TAE était mesurée comme l'espace vide d'écho entre la paroi externe du myocarde et le feuillet péricardique viscéral, perpendiculairement à la paroi libre du VD, en télésystole en coupe parasternale grand axe, comme précédemment décrit. (188)

La reproductibilité inter observateur de cette mesure était bonne avec un coefficient de corrélation intra classe de 0.93 [0.88 ; 0.96].

3. Prélèvements biologiques

Des prélèvements sanguins, de graisse sous cutanée, médiastinale et épigardique ont été réalisés dans une partie de la population et congelés à -80°C

a. Analyse du phénotype immunologique préopératoire des cellules sanguines circulantes

i. Isolement de globules blancs

L'échantillon de sang frais était placé dans un tube de Krebs dans lequel on ajoutait 25mL de tampon de lyse à 4°C pendant 8 minutes. Le tampon de lyse était composé de chlorure d'ammonium (8,3g/L), de bicarbonate de sodium (0,84g/L) et d'EDTA (37,2 mg/L) et ajusté à un pH de 7,40 à l'aide d'acide chlorhydrique.

ii. Estimation du nombre et de la viabilité des cellules

Après suspension du culot dans du PBS et ajout de bleu de trypan, un décompte des cellules était effectué à l'aide d'un hémocytomètre afin de quantifier le nombre et la viabilité des cellules obtenues.

iii. Marquage extracellulaire

Après avoir réparti un million de cellules par puit, le marquage par Zombi UV était réalisé (dilution 1/100 dans du PBS 1x pendant 15 minutes à 20°C) permettant de discriminer les cellules mortes. Nous avons ajouté ensuite dans chaque puit un bloqueur des récepteurs à faible affinité aux fragments Fc des immunoglobulines (CD16/32, 1/100 dans du PBS 1x



0,5% BSA) pour une durée de 15 minutes à 4°C afin que ceux-ci ne fixent pas les anticorps nécessaires au marquage cellulaire. Les cellules étaient marquées par l'ajout des mélanges d'anticorps pendant 45 minutes à 4°C pour analyser 2 panels distincts.

Les panels comprenaient 16 et 18 marqueurs (Annexe 1) et permettaient la caractérisation respectivement des lymphocytes T et des cellules myéloïdes. Les anticorps et dilutions ont été utilisés selon les habitudes du plateau technique et sont représentés dans l'Annexe 2.

#### iv. Cytomètre

Un cytomètre en flux de la marque BD-Biosciences Fortessa X-20 a été utilisé pour l'analyse de nos échantillons. Ce cytomètre contient 5 lasers (bleu, ultraviolet, violet, jaune-vert et rouge) permettant l'analyse simultanée de 18 paramètres de fluorescence et 2 paramètres morphologiques sur le logiciel DIVA. Les compensations des couleurs nécessaires à l'analyse des données ont été réalisées sur le premier échantillon. Les paramètres obtenus étaient enregistrés afin d'utiliser ces compensations pour chaque échantillon. D'autre part, le contrôle qualité du cytomètre était effectué avant chaque passage d'échantillon pour s'assurer de la stabilité des compensations préalablement enregistrées.

#### v. Analyse des données

Les différents paramètres extracellulaires explorés sur les 2 panels cellulaires ont été analysés à partir du logiciel FlowJo V10. Les données étaient analysées en contours à 5% (Figure 37). Toutes les analyses étaient réalisées en nombre de cellules par millilitre de sang.

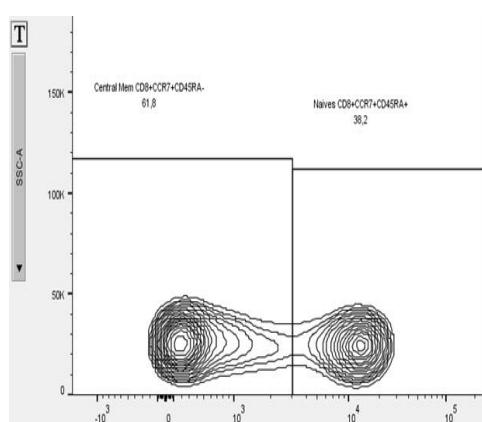


Figure 37. Exemple de séparation de 2 populations distinctes en cytométrie en flux, CD45RA- et CD45RA+

#### *b. Analyse transcriptomique du tissu adipeux*

Une évaluation de l'expression des gènes des adipokines et cytokines pro et anti-inflammatoires a été réalisée par puces. Les ARN ont été extraits à l'aide d'un protocole précédemment décrit (189). Les concentrations en ARN étaient mesurées par Nanodrop ND-100 et la détermination de l'intégrité de l'ARN était quantifiée par Bioanalyser 2100 (Agilent Technologies). 100 nanogrammes d'ARN total étaient ensuite hybridés par un kit d'hybridation sur une puce Agilent. Les puces à ADN ont été scannées à l'aide d'un scanner de fluorescence Agilent Technologies puis analysées sur la version 6.6 du logiciel Partek Genomics Suite. Les gènes d'intérêts ont été identifiés par le logiciel TargetScan et les voies de signalisation concernées mises en évidence à l'aide des logiciels bio informatiques DAVID (Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery) version 6.8 et Metascape.

#### *4. Suivi de la population*

Les patients ont été suivi entre Mai et Décembre 2017 en consultation, par contact téléphonique direct ou en appelant le cardiologue, le médecin traitant, ou les mairies de naissance.

Les événements suivants ont été recueillis : décès toutes causes, décès cardiovasculaires, hospitalisation pour une cause cardiovasculaire, insuffisance cardiaque ou AVC comme précédemment décrit. (190)

Tous les évènements ont été adjudiqués par 2 investigateurs indépendants et aveugles des données cliniques et échographiques.

## RESULTATS

---

### **PARTIE 1. Tissu adipeux épicaudique et histoire naturelle du remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique**

---

#### *a. Introduction*

Chez les patients porteurs d'un RAO, une HVG se développe en réponse à une augmentation chronique de la post-charge. Cette HVG est ainsi associée à un plus mauvais pronostic avant et après RVAo.

Plusieurs études ont rapporté ces dernières années que l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 sont associés à une HVG plus prononcée chez les patients porteurs d'un RAO. Cependant, la nature du lien entre ces troubles métaboliques et le remodelage cardiaque est encore mal comprise.

Le TAE est un tissu adipeux viscéral en contact étroit avec le myocarde sans interposition de fascia péricardique et source majeure d'adipokines et cytokines. Le TAE est donc un candidat idéal pour moduler la fonction du myocarde et du système vasculaire coronarien.

De manière intéressante, la quantité de TAE et ses propriétés sécrétoires sont modifiées à la fois dans l'obésité et le diabète de type 2. De plus, la quantité de tissu adipeux viscéral est indépendamment associée à une MVGi plus importante chez les patients porteurs d'un RAO modéré

Dans la présente étude, nous avons donc cherché à étudier l'association entre le TAE et (i) l'importance du remodelage VG chez les patients porteur d'un RAO, (ii) l'évolution naturelle du remodelage inverse après RVAO

#### *b. Publication N°1*

**Epicardial Adipose Tissue and the Natural Course of Cardiac Remodeling in Aortic Stenosis (under review)**

# **Epicardial Adipose Tissue and the Natural Course of Cardiac Remodeling in Aortic Stenosis**

Augustin Coisne, MD <sup>a,b,c,d,e</sup> ; Staniel Ortman, MD <sup>a</sup>, Sandro Ninni, MD <sup>b,c,d,e,g</sup>, François Pontana, MD, PhD <sup>b,c,d,f</sup>, Claire Seunes, MD <sup>a</sup> ; Thomas Modine, MD, PhD <sup>h</sup> ; Cedric Klein, MD <sup>a</sup> ; Briec Noirrot-Cosson, MD <sup>a</sup> ; Mohamad Koussa, MD <sup>h</sup> ; Jean-Louis Edmé, PhD <sup>j</sup> ; Patrizio Lancellotti, MD, PhD <sup>k,l</sup> ; Bart Staels, PhD <sup>b,c,d,e,m</sup> ; David Montaigne, MD, PhD <sup>a,b,c,d,e</sup>

- a. CHU Lille, Department of echocardiography and cardiovascular explorations, France
- b. European Genomic Institute for Diabetes (E.G.ID), FR 3508, F-59000, Lille, France
- c. Univ Lille, F-59000, Lille, France
- d. Inserm UMR 1011, F-59000, Lille, France
- e. Institut Pasteur de Lille, F-59000, Lille, France
- f. CHU Lille, Department of Cardiovascular Radiology, France
- g. CHU Lille, Department of Cardiovascular Medicine, France
- h. CHU Lille, Department of Cardiovascular Surgery, France
- i. Inserm UMR 1167, Lille, France
- j. EA 4483, IMPECS: IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé Humaine, University of Lille, CHU Lille, France
- k. University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium
- l. Gruppo Villa Maria Care and Research, Anthea Hospital, Bari, Italy
- m. CHU Lille, Department of Biology, France

## **Short title: Epicardial Fat and Left Ventricular Remodeling**

**Corresponding author:** Dr. Augustin Coisne & Prof. David Montaigne. Service d'Explorations Fonctionnelles Cardiovasculaires – Centre des Valvulopathies – Institut Cœur Poumon. CHU Lille F59000. France.

E-mail : [augustin.coisne@chru-lille.fr](mailto:augustin.coisne@chru-lille.fr)

*4661 words in the manuscript*

*246 words in the Abstract*

## **ABSTRACT:**

**AIMS:** Both genetic and environmental factors interact to control left ventricular (LV) remodeling in the context of aortic stenosis (AS). Epicardial adipose tissue (EAT) is a specific visceral adipose tissue with paracrine properties in close contact with the myocardium.

We sought to assess determinants of EAT amount and its association with (i) the magnitude and pattern of LV remodeling in patients suffering from AS, (ii) the natural course of LV reverse remodeling one year after surgical aortic valve replacement (SAVR).

**METHODS:** Between January 2014 and September 2017, we prospectively explored consecutive patients referred to our Heart Valve Center for SAVR presenting with severe AS and normal left ventricular ejection fraction (>50%). Complete transthoracic echocardiography (TTE) including assessment of LV remodeling and EAT amount were performed 7 days after cardiac surgery for all patients and one year after SAVR in a subgroup of patients.

**RESULTS:** 202 patients were included and 111 patients were evaluated one year after SAVR. EAT thickness was correlated positively with indexed LV mass in AS ( $r^2=0.15$ ;  $p<0.0001$ ) as well as severe LV remodeling pattern. Importantly, this observation persisted even after adjustment for other factors associated with LV remodeling ( $\beta\pm SE=1.74\pm 0.34$ ;  $p<0.0001$ ). Conversely, no significant relationship was observed between EAT amount and LVMi regression.

**CONCLUSIONS:** Large amounts of EAT are positively and independently associated with more pronounced and severe LV remodeling in AS but nor with reverse remodeling after SAVR. Further exploration regarding the impact of functional properties of EAT on LV remodeling is required.

## INTRODUCTION

In patients with aortic stenosis (AS), left ventricular hypertrophy (LVH) develops as a response to chronic pressure overload. This ventricular remodeling is primarily adaptive, reducing wall stress and preserving systolic cardiac function. Yet, LVH initiates a vicious circle leading to diastolic dysfunction, myocardial fibrosis, dilation, and finally heart failure (1). Accordingly, LVH is associated with increased risk of cardiac events and poor prognosis in AS before and after surgical aortic valve replacement (SAVR). (2–4)

Genetic and environmental factors interact with the LV remodeling process in AS. Several studies reported these past few years that obesity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes are associated with more pronounced LVH (5–7). However, the nature of the link between these metabolic disorders and cardiac remodeling is still poorly understood.

Visceral adipose tissue is a major source of adipokines and cytokines promoting insulin resistance and cardiovascular disorders in obese and diabetic patients (8). Epicardial adipose tissue (EAT) is a visceral adipose tissue in close contact with the myocardium. Being located around the heart underneath the visceral pericardial layer, EAT is in direct contact with the epicardium (9). EAT is thus a first-class candidate to modulate the function of the myocardium and coronary vasculature. (10)

Interestingly, EAT amount and its secretory/paracrine properties are altered in both obesity and type 2 diabetes (11,12). Moreover, visceral adipose tissue amount is independently associated with indexed left ventricular mass (LVMi) in patients moderate AS (13).

Nevertheless, to our knowledge, there is no study on the specific association between EAT and ventricular remodeling in AS.

In the present study, we aimed at investigating the association between EAT and (i) the magnitude and pattern of LV remodeling in patients suffering from AS, (ii) the natural course of LV reverse remodeling after SAVR.

We hypothesized that increased EAT amount is associated with poorer LV remodeling and reverse remodeling after SAVR.

## **METHODS**

### **Study population and design**

From January 2014 to September 2017, we prospectively studied consecutive patients with severe AS referred to our Heart Valve Center (CHU Lille) for SAVR. Patients with reduced left ventricular ejection fraction (<50%), another significant valvular disease, a medical history of previous cardiac surgery or congenital heart disease were excluded.

The local ethics committee approved the protocol and patients gave informed consent.

### **Cardiac imaging**

A complete transthoracic echocardiography (TTE) was performed in all patients before after cardiac surgery using a commercially available ultrasound machine (Vivid E9, GE Healthcare, Little Chalfont, UK) and stored for off-line analysis (EchoPAC version 201.0.0; GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). All measures were performed according to current guidelines, particularly for the assessment of AS, and LV structure and function (14). In a subgroup of 111 patients included, TTE was also obtained 1-year after cardiac surgery

#### *LV remodeling assessment*

LV mass was calculated using M-mode recordings according to the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (14,15). LV mass was indexed to body height in the allometric power of 2.7 to get indexed LV mass (LVMi) (16). LV hypertrophy (LVH) was defined using the common cutoff values, i.e. LVMi >46.7 g/m<sup>2.7</sup> in women and >49.2 g/m<sup>2.7</sup> in men.

Relative wall thickness (RWT) was calculated from TTE measures as the following ratio in the HT and AS cohorts: (2×LV posterior wall thickness/LV end diastolic diameter).



Taking into account both LVMi and RWT, HTN and AS patients were classified as having one of the 4 LV remodeling patterns using the following criteria: 1) normal pattern: absence of LVH and  $RWT < 0.42$ ; 2) concentric remodeling: absence of LVH and  $RWT \geq 0.42$ ; 3) concentric hypertrophy: presence of LVH and  $RWT \geq 0.42$ ; and 4) eccentric hypertrophy: presence of LVH and  $RWT < 0.42$ .

#### *Epicardial adipose tissue assessment*

EAT was measured as the echo-free space between the outer wall of the myocardium and the visceral layer of the pericardium with TTE. EAT thickness was measured off-line with EchoPac (GE Healthcare), perpendicularly to the free wall of the right ventricle at end-systole in 3 cardiac cycles in the parasternal long-axis view as previously described (17). Inter-observer reproducibility for this measurement was high with intraclass correlation coefficient of 0.93 IC [0.88; 0.96].

To further validate this method, EAT amounts were compared between TTE and cardiac magnetic resonance (CMR) in 84 patients presented hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The correlation between these two techniques was good ( $r=0.64$ ,  $p=0.0001$ ) (Supplemental Figure 1).

#### **Statistical analysis**

Statistics were performed with MedCalc v16.4 (Olstead, Belgium). Continuous variables were tested for normality with Shapiro test, and are given as mean $\pm$ SD. t-test and linear regression were performed for bi-variate analysis. Categorical variables are given as the number (percentage) of patients with the respective attribute and compared with Chi-square test.

Pearson correlation was used to explore the link between EAT thickness and LVMi. Chi-square for trend was used to assess relations between EAT amount and LV remodeling

patterns, patients being divided on EAT thickness median. Multivariable linear regression analysis was performed to identify variables independently associated with LVMi. Variables with a  $p$  value  $< 0.10$  on univariable analysis were entered into the multivariable models.

A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Figures were drawn with GraphPad Prism version 5.0.

## **RESULTS**

### **Patients characteristics according to left ventricular mass**

A total of 202 patients referred for a first SAVR were included. Patients' characteristics are summarized in Table 1. Mean age was  $69\pm 10$  years. The population was made of 62% of male and a third had diabetes. Regarding medications, half of the patients was treated with beta-blockers or ACE inhibitors/ARBs.

### **EAT amount and LV remodeling**

We explored the link between EAT amount and LVMI, an index of LV remodeling magnitude. Interestingly, LVMI correlated positively with EAT thickness ( $r^2=0.21$ ,  $p<0.0001$ ) (Figure 1). This association between EAT thickness and LVMI remained significant even after adjustment for other determinants of LVMI (Table 2).

To further evaluate the link between LV remodeling and EAT, we explored whether EAT amount correlated with patterns of LV remodeling.

Very few patients (20; 9.9%) displayed an absence of remodeling. 52 (25.7%) patients had concentric LV remodeling, 104 (51.5%) concentric LV hypertrophy and 26 (12.9%) eccentric LV hypertrophy. Interestingly, the magnitude of LV remodeling was associated with EAT amount ( $p<0.0001$  by Chi-square for trend; Figure 2).

Thus, in addition to the association between EAT quantity and LV mass, EAT amount was associated with a more severe LV remodeling pattern in AS.

### **Pre-operative EAT amount and LV reverse remodeling after SAVR**

We explored whether the pre-operative amount of EAT impacts on the regression of LV remodeling after SAVR. Among the 220 included AS patients, 111 patients with pre-

operative LV remodeling or hypertrophy underwent TTE one year after surgery during the time frame of the study, i.e. before September 2017. Reverse LV remodeling was observed with LVMI at one year after SAVR being significantly smaller than just before, i.e.  $46.2 \pm 11.7$  vs  $56.1 \pm 13.9$  g/m<sup>2.7</sup> respectively ( $p < 0.0001$  by paired t-test). Complete reverse remodeling, i.e. normalization of LV geometry, was observed in almost one quarter of the patients.

Patients with complete reverse remodeling had lower BMI ( $26.9 \pm 4.4$  vs.  $29.6 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.01$ ), higher iEOA ( $1 \pm 0.25$  vs.  $0.83 \pm 0.28$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $p = 0.005$ ) and lower preoperative EAT thickness ( $6.6$  [3.40;8.10] vs.  $7.75$  [5.40;10.3],  $p = 0.037$ ) (Table 3).

Interestingly, male gender was independently associated lower LVMI regression after SAVR ( $\beta \pm SE = 4.50 \pm 1.86$ ;  $p = 0.017$ ) (Table 4). Conversely both higher preoperative mean aortic gradient and preoperative LVMI were independently associated higher LVMI regression (respectively  $\beta \pm SE = -0.11 \pm 0.06$ ;  $p = 0.04$  and  $\beta \pm SE = -0.49 \pm 0.07$ ;  $p = 0.04$ ). Reported to preoperative LVMI, both male gender and hypertension were independently associated lower LVMI regression (respectively  $\beta \pm SE = 6.67 \pm 3.25$ ;  $p = 0.04$  and  $\beta \pm SE = 9.37 \pm 3.48$ ;  $p = 0.0083$ ), unlike preoperative LVMI ( $\beta \pm SE = -0.61 \pm 0.13$ ;  $p < 0.0001$ ) (Table 5).

Finally, patients with higher EAT thickness showed a higher decrease in LVMI 1-year after the surgery ( $-13.4$  [20.2;2.2] vs  $5.9$  [14.7;0.3];  $p = 0.026$ ) (Figure 3).

## **DISCUSSION**

Exploring patients suffering from AS, we demonstrate that EAT amount is positively correlated with the extent of LVMi and with a more pathological remodeling pattern. Importantly, this observation persisted even after adjustment for other factors associated with LV remodeling. Conversely, no significant relationship was observed between EAT amount and LVMi regression.

### ***EAT, clinical metabolic disorders, and LV remodeling***

The human heart is coated with fat, which is in direct contact with the epicardium and is a source of free fatty acids, adipokines, and inflammatory cytokines (18). Sharing a common microcirculation with the myocardium, EAT is believed to directly interact with cardiomyocytes in both physiology and pathology through paracrine signaling. Growing evidence supports this paradigm. On the one hand, EAT amount and quality have been shown to be altered by aging and metabolic disorders associated with high incidence of cardiovascular disease (CVD) (19). On the other hand, epidemiological studies demonstrated a clear positive correlation between EAT volume and/or pro-inflammatory phenotype with CVD incidence and severity. Large EAT amounts, quantified by TTE (20), CT scan (21) or CMR (22), are consistently associated with severe coronary artery disease. Hirata et al. showed that infiltration of macrophages in EAT is enhanced in patients with coronary artery disease together with a shift of macrophage polarization toward a pro-inflammatory state, i.e. an increased M1/M2 macrophage ratio (23). These results suggested that EAT might influence atherogenesis in coronary arteries. In the same line, EAT amount and pro-inflammatory activity have been shown to be enhanced in atrial fibrillation patients (24). Regarding EAT and cardiac remodeling, data from a few autopsy and echocardiographic studies reporting conflicting data are available. Coradi et al., exploring 117 human autopsy

hearts, observed a constant ratio in each ventricle between EAT weight and muscle weight, even in presence of cardiac hypertrophy or features of ischemic cardiomyopathy (25). The authors thus suggested that during the hypertrophic process, EAT and the ventricles presented a parallel and correlated increase in their masses. It is to be underlined that the etiology of cardiac hypertrophy was not reported in these 60 dead patients classified as having « hypertrophic hearts ». Exploring 60 lean-to-obese healthy subjects, Iacobellis et al. showed a consistent positive correlation between EAT amount and LV mass (21). Moreover, Capoulade et al. found that obesity and excess visceral adiposity (reflected by higher visceral adipose tissue/total adipose tissue ratio) were independently associated with LVH in 124 patients with AS (13). Taken altogether, our results are consistent with Iacobellis and Capoulade findings and reinforce the concept that clinical conditions such as obesity, diabetes and aging may alter EAT, which in turn impact the hypertrophic process in patients suffering from AS.

### ***EAT and reverse LV remodeling***

If the association between EAT and LV remodeling in AS seems clear, we didn't find this association regarding the reverse remodeling suggesting that more powerful factors impact this process after SAVR. In line with our results, Gavina et al. found that hypertension impairs mass regression one-year after SAVR, independently of total afterload (27). Petrov et al. have shown a difference in remodeling and survival between men and women after SAVR, mainly because of a difference in the regulation of inflammation pathways (28). We also found a difference in reverse remodeling based on sex with poorer reverse remodeling in men. As mentioned, this interaction between sex and inflammation signals perceived in myocardial hypertrophy could be mediated by EAT.

### ***Perspectives***

Taken together, our findings indicate that EAT amounts is associated with the hypertrophic response in AS. Although the observational design of our study limits any conclusion regarding causality, evidence from basic science strongly supports a role for EAT in cardiac disorders observed in obesity and diabetes.

Yet, the precise mechanisms by which EAT is associated with myocardial remodeling in patients remain to be determined. Among the numerous adipokines and cytokines secreted by EAT, for only a few mechanistic data are available. Increases in TNF $\alpha$ , IL-10 or IL-6 or decreases in adiponectin signaling interfere with hypertrophic signaling pathways in rodent models and *in vitro* cardiomyocyte cultures (24). Further exploration of the functional properties of EAT in the patients suffering from LV remodeling is required. This may open avenues for pharmacological strategies to alter EAT activity and as such slow down the progression of LV remodeling in AS, specifically in those with obesity and diabetes.

### ***Limitations***

Our study has several limitations. First, EAT amount was estimated by measuring EAT thickness with TTE (12). The linear measurement made with TTE on the right ventricular free wall cannot perfectly reflect the distribution and amount of EAT covering the LV. Nerlekar et al. recently found a poor correlation between EAT thickness measured by TTE and EAT area/volume measured by using cardiac computed tomography (CT) ( $r=0.29$ ) (30). Nevertheless, the amount of EAT was low in their patients, evaluated with cardiac CT for suspected coronary artery disease. However, we find a good correlation between EAT thickness by TTE and total EAT volume obtained by CMR. Second, we did not report biological parameters such as insulin resistance index, serum triglyceride and cholesterol. This should be done in future studies to better characterize respective effects of obesity, the

metabolic syndrome and type 2 diabetes on EAT. Finally, we did not adjust the association between pre-operative EAT amount and the extent of reverse remodeling for potential confounders because of the relatively small size of the population and the risk of statistical overfitting.

## **CONCLUSIONS**

Large EAT amounts are independently associated with more pronounced and severe LV remodeling AS. Conversely, the pre-operative EAT amount does not predict the extent of LV reverse remodeling after SAVR in AS. These new findings combined with previous bench studies argue for EAT being a potential actor of cardiac remodeling in the context of chronic pressure overload.

## **Conflict of interest**

None

## **Acknowledgement**

S.N. and C.K. are supported by the Fédération Française de Cardiologie. P.L. is supported by the Belgian National Fund for Scientific Research. (F.R.SFNRS T.0028.14). B.S. is a member of the Institut Universitaire de France.



## REFERENCES

1. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1370–80.
2. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. 2011 Feb;97(4):301–7.
3. Fuster RG, Argudo JAM, Albarova OG, Sos FH, López SC, Sorlí MJD, et al. Left ventricular mass index in aortic valve surgery: a new index for early valve replacement? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2003 May;23(5):696–702.
4. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 15;22(6):1679–83.
5. Capoulade R, Clavel M-A, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Insulin Resistance and LVH Progression in Patients With Calcific Aortic Stenosis: A Substudy of the ASTRONOMER Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb;6(2):165–74.
6. Lund BP, Gohlke-Bärwolf C, Cramariuc D, Rossebø AB, Rieck ÅE, Gerds E. Effect of Obesity on Left Ventricular Mass and Systolic Function in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis (a Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Substudy). *Am J Cardiol*. 2010 May 15;105(10):1456–60.
7. Pagé A, Dumesnil JG, Clavel M-A, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 27;55(17):1867–74.
8. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, Immunity, and Metabolic Disease. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):36–48.
9. Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol*. 2012 Dec;9(12):689–702.
10. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015 Apr 1;36(13):795–805.
11. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol*. 2016;7:30.
12. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):36–48.
13. Capoulade R, Larose E, Mathieu P, Clavel M-A, Dahou A, Arsenault M, et al. Visceral adiposity and left ventricular mass and function in patients with aortic stenosis: the PROGRESSA study. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):1080–7.

14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
15. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301–10.
16. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986 Feb 15;57(6):450–8.
17. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12):1311–9.
18. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2460–6.
19. Liang K-W, Tsai I-C, Lee W-J, Lee I-T, Lee W-L, Lin S-Y, et al. MRI Measured Epicardial Adipose Tissue Thickness at the Right AV Groove Differentiates Inflammatory Status in Obese Men With Metabolic Syndrome. *Obesity*. 2012 Mar 1;20(3):525–32.
20. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2009 Mar;19(3):211–7.
21. Vos AM de, Prokop M, Roos CJ, Meijs MFL, Schouw YT van der, Rutten A, et al. Pericoronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J*. 2008 Mar 1;29(6):777–83.
22. Chen O, Sharma A, Ahmad I, Bourji N, Nestoiter K, Hua P, et al. Correlation between pericardial, mediastinal, and intrathoracic fat volumes with the presence and severity of coronary artery disease, metabolic syndrome, and cardiac risk factors. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan 1;16(1):37–46.
23. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, et al. Coronary Atherosclerosis Is Associated With Macrophage Polarization in Epicardial Adipose Tissue. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 12;58(3):248–55.
24. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial Fat Is Independently Associated With Human Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 31;56(10):784–8.
25. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol*. 2004 Nov;13(6):313–6.

26. Guglielmi V, Maresca L, Lanzillo C, Marinoni GM, D'Adamo M, Di Roma M, et al. Relationship between Regional Fat Distribution and Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158892.
27. Gavina C, Falcão-Pires I, Rodrigues J, Marinho B, Gonçalves N, Lopes R, et al. Load independent impairment of reverse remodeling after valve replacement in hypertensive aortic stenosis patients. *Int J Cardiol*. 2014 Jan 1;170(3):324–30.
28. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, Dandel M, Kararigas G, Mahmoodzadeh S, et al. Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Nov;7(11):1073–80.
29. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med*. 2004 Dec;10(12):1384–9.
30. Nerlekar N, Baey Y-W, Brown AJ, Muthalaly RG, Dey D, Tamarappoo B, et al. Poor Correlation, Reproducibility, and Agreement Between Volumetric vs. Linear Epicardial Adipose Tissue Measurement: A 3D Computed Tomography vs. 2D Echocardiography Comparison. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan 12;

## **Figure legends**

### **Figure 1: Correlation between EAT amount and LV mass.**

$r^2$  and p-value by Pearson correlation and drawn line by linear regression.

### **Figure 2: Patterns of LV remodeling according to EAT amount.**

Patients were divided in two groups according to EAT thickness median. p-value by Chi-2 for trend.

### **Figure 3: LVMI regression after SAVR according to pre-operative EAT amount**

Patients were divided in two groups according to pre-operative EAT thickness median.

**Table 1. Patients' Characteristics (n=202)**

	Total Population (n=202)	Low iMVG (n=102)	High iMVG (n=100)	P value
<b><i>Clinical data</i></b>				
Age (years)	68.8 ± 9.7	67.9 ± 10.4	69.6 ± 9.0	0.22
Gender (male) n (%)	125 (61.9)	67 (65.7)	58 (58.0)	0.26
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.9 ± 4.9	27.8 ± 4.6	29.9 ± 4.9	<b>0.002</b>
Normal n (%)	43 (21.3)	31 (30.4)	12 (12.0)	<b>0.001</b>
Overweight n (%)	87 (43.1)	44 (43.1)	43 (43.0)	0.98
Obese n (%)	72 (35.6)	27 (26.5)	45 (45.0)	<b>0.006</b>
Hypertension n (%)	148 (73.3)	74 (72.5)	74 (74.0)	0.82
Diabetes mellitus n (%)	72 (35.6)	26 (25.5)	46 (46.0)	<b>0.002</b>
Smoking n (%)	55 (27.2)	25 (24.5)	30 (30.0)	0.38
NYHA Class	2.09 ± 0.7	2.09 ± 0.7	2.10 ± 0.7	0.97
Class I n (%)	5 (2.5)	1 (1.0)	4 (4.0)	
Class II n (%)	23 (11.4)	15 (14.7)	8 (8.0)	
Class III n (%)	122 (60.4)	60 (58.9)	62 (62.0)	
Class IV n (%)	52 (25.7)	26 (25.5)	26 (26.0)	
Euroscore 2 (%)	1.50 [1.05;2.30]	1.41 [0.97;2.20]	1.53 [1.13;2.44]	0.10
<b><i>Treatments</i></b>				
Beta-blockers n (%)	71 (35.1)	33 (32.4)	38 (38.0)	0.40
ACE inhibitors/ARBs n (%)	100 (49.5)	50 (49.0)	50 (50.0)	0.89
Oral anti diabetic n (%)	71 (35.1)	26 (25.5)	45 (45.0)	<b>0.004</b>
Insulin therapy n (%)	21 (10.4)	5 (4.9)	16 (16.0)	<b>0.01</b>
<b><i>Biology</i></b>				
NT-pro-BNP (ng/l)	396 [180;1052]	367 [158;718]	401 [236;1455]	0.17
Créatinine (mg/l)	9.0 [8.0;10.3]	9.0 [8.0;10.1]	9.0 [7.7;10.9]	0.19
Cockroft et Gault (ml/min)	79.5 [67.0;98.0]	81.0 [68.0;99.3]	78.0 [63.5;93.0]	0.37
<b><i>Cardiac imaging</i></b>				
Peak Ao Velocity (m/s)	4.40 [4.14;4.79]	4.39 [4.14;4.60]	4.50 [4.15;4.90]	0.07
Mean Ao Gradient (mmHg)	50.5 [42.5;60.3]	50.0 [42.0;55.1]	52.0 [43.9;63.8]	<b>0.01</b>
iEOA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.34 [0.29;0.42]	0.34 [0.30;0.42]	0.35 [0.29;0.42]	0.95
LVEF (%)	61.3 ± 9.3	62.3 ± 7.2	60.2 ± 35.7	0.11
LA area (cm <sup>2</sup> )	24.5 ± 8.0	23.1 ± 5.7	25.9 ± 9.7	<b>0.01</b>
ZVA (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	5.1 [4.2;6.1]	5.1 [4.3;6.0]	5.1 [4.1;6.5]	0.59
LVMi (g/m <sup>2.7</sup> )	54.9 ± 14.1	44.0 ± 6.9	66.1 ± 10.4	<b>&lt; 0.0001</b>
EAT thickness (mm)	6.9 ± 3.0	5.7 ± 2.4	8.1 ± 3.1	<b>&lt; 0.0001</b>

ACE, Angiotensin-converting enzyme; Ao, Aortic; ARBs, Angiotensin II receptor blockers; BMI, Body Mass Index; EAT, Epicardial Adipose Tissue; iEOA, Indexed Effective Orifice Area; LA, Left Atrium; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; LVMi, Left Ventricular Mass Index; NYHA, New York Heart Association; ZVA, Valvuloarterial Impedance

**Table 2. Determinants of indexed left ventricular mass (n=202)**

	Univariable		Multivariable	
	$\beta \pm SE$	p	$\beta \pm SE$	p
Gender (male)	-1.77 $\pm$ 2.04	0.38		
Age (years)	0.10 $\pm$ 0.10	0.33		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>0.84 <math>\pm</math> 0.20</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0.19 $\pm$ 0.21	0.36
Diabetes mellitus n (%)	<b>6.26 <math>\pm</math> 2.03</b>	<b>0.0024</b>	2.08 $\pm$ 1.90	0.27
Hypertension n (%)	1.57 $\pm$ 2.23	0.48		
Mean aortic gradient (mmHg)	<b>21.6 <math>\pm</math> 7.8</b>	<b>0.006</b>	0.20 $\pm$ 0.06	<b>0.0003</b>
ZVA (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	-2.87 $\pm$ 8.2	0.73		
LVEF (%)	-0.15 $\pm$ 0.11	0.17		
EAT (mm)	<b>2.13 <math>\pm</math> 0.29</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	1.74 $\pm$ 0.34	<b>&lt; 0.0001</b>
Euroscore II (%)	3.18 $\pm$ 3.79	0.40		

*P*-value by *t*-test or linear regression in bivariate analysis. Regression coefficient, standard errors and *p*-value from multivariate linear regression model constructed with all variables with *p*<0.10 in bivariate analysis. BMI, Body Mass Index; EAT, Epicardial Adipose Tissue; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; ZVA, Valvuloarterial Impedance

**Table 3. Characteristics of patients with pre-operative LV remodeling and assessed 1-year after surgery for reverse remodeling (n=111)**

	<b>Complete reverse remodeling</b> (n=25)	<b>Incomplete reverse remodeling</b> (n=86)	p-value
<b><i>Clinical data</i></b>			
Age (years)	66.5 ± 10.7	69.2 ± 9.3	0.22
Sexe Male n (%)	14 (56.0)	52 (60.5)	0.69
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 ± 4.4	29.6 ± 4.9	<b>0.01</b>
Hypertension n (%)	15 (60.0)	62 (72.1)	0.25
Diabetes mellitus n (%)	6 (24.0)	27 (27.9)	0.48
<b><i>Treatment</i></b>			
Beta blockers n (%)	12 (48.0)	28 (32.6)	<b>0.0055</b>
ACE inhibitors/ARBs n (%)	7 (28.0)	44 (51.2)	0.14
<b><i>Cardiac Imaging</i></b>			
Preoperative remodeling pattern			0.99*
Concentric remodeling n (%)	9 (36.0)	15 (17.4)	
Concentric hypertrophy n (%)	9 (36.0)	63 (73.3)	
Eccentric hypertrophy n (%)	7 (28.0)	8 (9.3)	
LVMi (g/m <sup>2.7</sup> )	54.9 ± 13.0	58.8 ± 13.1	0.19
iEOA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	1.00 ± 0.25	0.83 ± 0.28	<b>0.0052</b>
Severe PPM n (%)	1 (4.0)	20 (23.3)	<b>0.04</b>
EAT thickness (mm)	6.60 [3.40;8.10]	7.75 [5.40;10.3]	<b>0.037</b>

*p*-value by *t*-test or Chi-2. \* *p*-value by Chi-2 for trend.

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARBs, Angiotensin II receptor blockers; BMI, Body Mass Index; EAT, Epicardial Adipose Tissue; iEOA, Indexed Effective Orifice Area; LVMi, Indexed Left Ventricular Mass; PPM, Prosthesis-Patient Mismatch; SBP, Systolic Blood Pressure.

**Table 4. Determinants of LVMi regression MVGi (absolute value) (n=111)**

	Univariable		Multivariable	
	$\beta \pm SE$	p	$\beta \pm SE$	p
Gender (male)	<b>5.62 ± 2.5</b>	<b>0.027</b>	<b>4.50 ± 1.86</b>	<b>0.017</b>
Age (years)	-0.04 ± 0.13	0.75		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.06 ± 0.26	0.80		
Diabetes mellitus n (%)	1.56 ± 2.75	0.57		
Hypertension n (%)	3.43 ± 2.71	0.21		
Beta blockers n (%)	0.60 ± 2.67	0.82		
ACE inhibitors/ARBs n (%)	2.03 ± 2.72	0.46		
Preop Mean Ao gradient (mmHg)	<b>-0.19 ± 0.06</b>	<b>0.0032</b>	<b>-0.11 ± 0.06</b>	<b>0.04</b>
Preop ZVA (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	0.10 ± 0.72	0.89		
Preop LVEF (%)	0.004 ± 0.14	0.98		
Preop EAT (mm)	<b>-0.99 ± 0.39</b>	<b>0.01</b>	--	--
Preop LVMi (g/m <sup>2.7</sup> )	<b>-0.61 ± 0.08</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>-0.49 ± 0.07</b>	<b>0.04</b>
Preop remodeling pattern	-5.24 ± 2.08	<b>0.01</b>	--	--
iEOA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	-4.24 ± 4.54	0.35		
PPM n (%)	-1.78 ± 1.68	0.29		
Euroscore II (%)	0.61 ± 0.99	0.54		

*P-value by t-test or linear regression in bivariate analysis. Regression coefficient, standard errors and p-value from multivariate linear regression model constructed with all variables with p<0.10 in bivariate analysis.*

*ACE, angiotensin-converting enzyme; Ao, Aortic; ARBs, Angiotensin II receptor blockers; BMI, Body Mass Index; EAT, Epicardial Adipose Tissue; iEAO, Indexed Effective Orifice Area; LA, Left Atrium; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; LVMi, Left Ventricular Mass Index; PPM, Patient Prosthesis Mismatch; ZVA, Valvuloarterial Impedance*

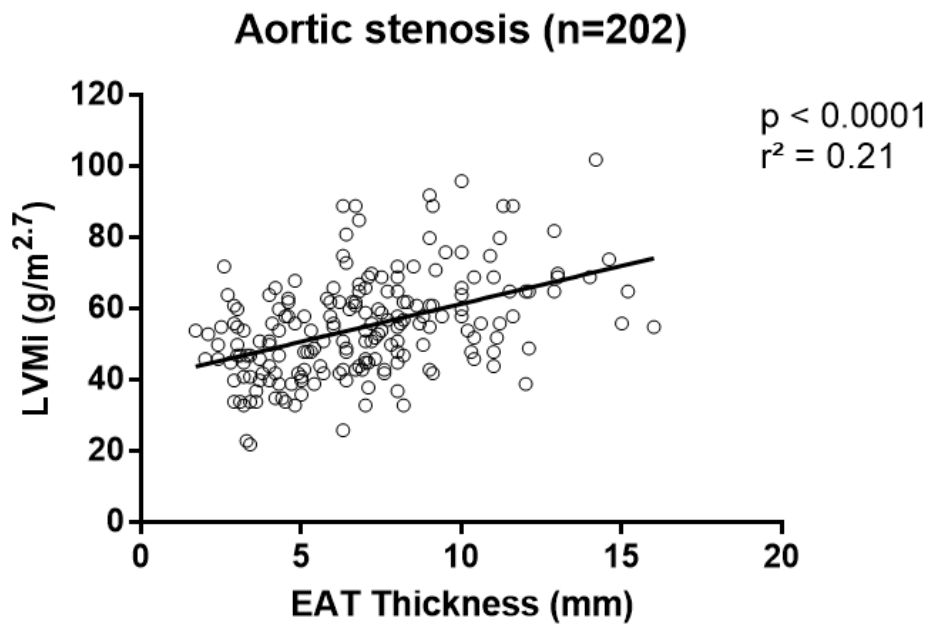


**Table 5. Determinants of delta MVGi (%) (n=111)**

	Univariable		Multivariable	
	$\beta \pm SE$	p	$\beta \pm SE$	p
Gender (male)	6.73 $\pm$ 3.65	0.07	<b>6.67 <math>\pm</math> 3.25</b>	<b>0.04</b>
Age (years)	0.008 $\pm$ 0.19	0.97		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.25 $\pm$ 0.37	0.49		
Diabetes mellitus n (%)	5.37 $\pm$ 3.95	0.18		
Hypertension n (%)	7.37 $\pm$ 3.89	0.06	<b>9.37 <math>\pm</math> 3.48</b>	<b>0.0083</b>
Beta blockers n (%)	1.68 $\pm$ 4.20	0.69		
ACE inhibitors/ARBs n (%)	2.85 $\pm$ 4.28	0.51		
Preop Mean Ao gradient (mmHg)	<b>-0.28 <math>\pm</math> 0.10</b>	<b>0.0069</b>		
Preop ZVA (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )	-0.25 $\pm$ 1.1	0.82		
Preop LVEF (%)	0.10 $\pm$ 0.20	0.63		
Preop EAT (mm)	-0.95 $\pm$ 0.57	0.10		
Preop LVMi (g/m <sup>2.7</sup> )	<b>-0.65 <math>\pm</math> 0.13</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>-0.61 <math>\pm</math> 0.13</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Preop remodeling pattern	<b>-7.65 <math>\pm</math> 3.02</b>	<b>0.01</b>		
Indexed EOA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	-11.2 $\pm$ 6.5	0.09		
Severe PPM n (%)	4.1 $\pm$ 2.4	0.09		
Euroscore II (%)	0.84 $\pm$ 2.4	0.56		

*P-value by t-test or linear regression in bivariate analysis. Regression coefficient, standard errors and p-value from multivariate linear regression model constructed with all variables with p<0.10 in bivariate analysis. ACE, angiotensin-converting enzyme; Ao, Aortic; ARBs, Angiotensin II receptor blockers; BMI, Body Mass Index; EAT, Epicardial Adipose Tissue; iEAO, Indexed Effective Orifice Area; LA, Left Atrium; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; LVMi, Left Ventricular Mass Index; PPM, Patient Prosthesis Mismatch; ZVA, Valvuloarterial Impedance*

Figure 1. Correlation between EAT and LV mass (n=202)



**Figure 2. Patterns of LV remodeling according to EAT amount**

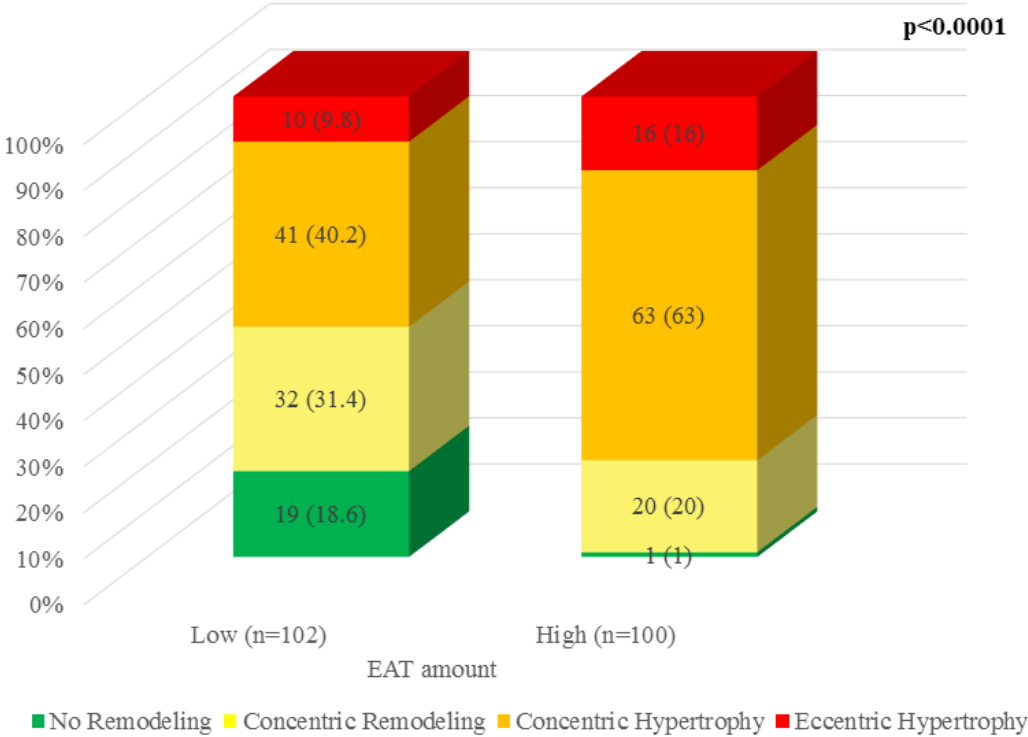
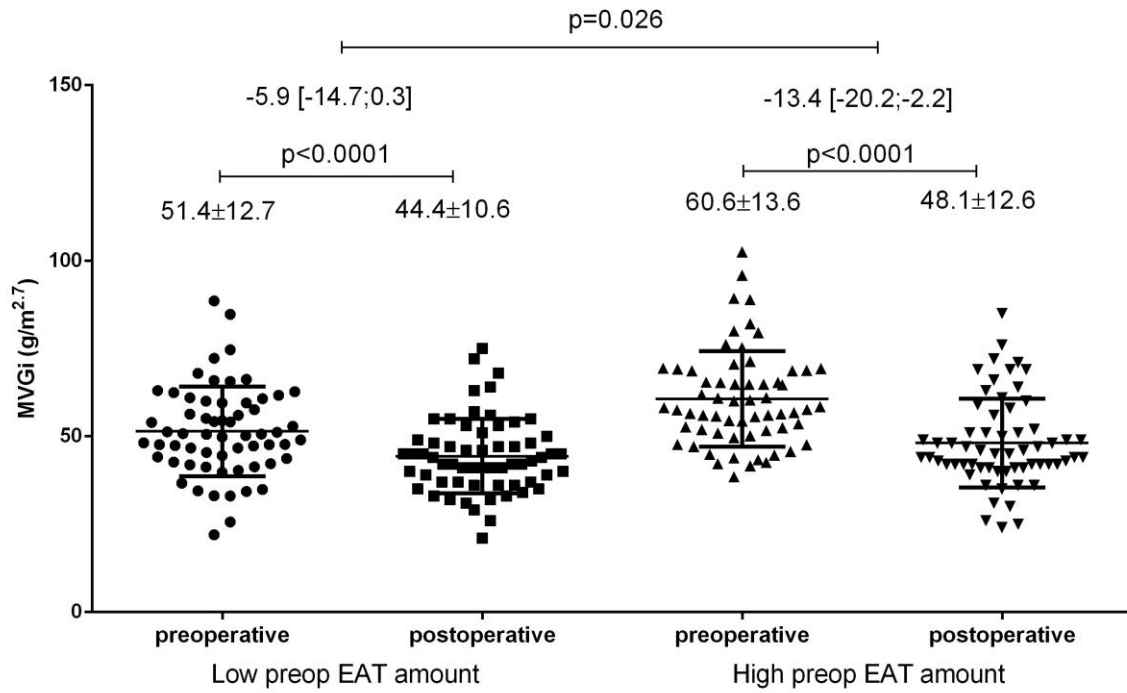
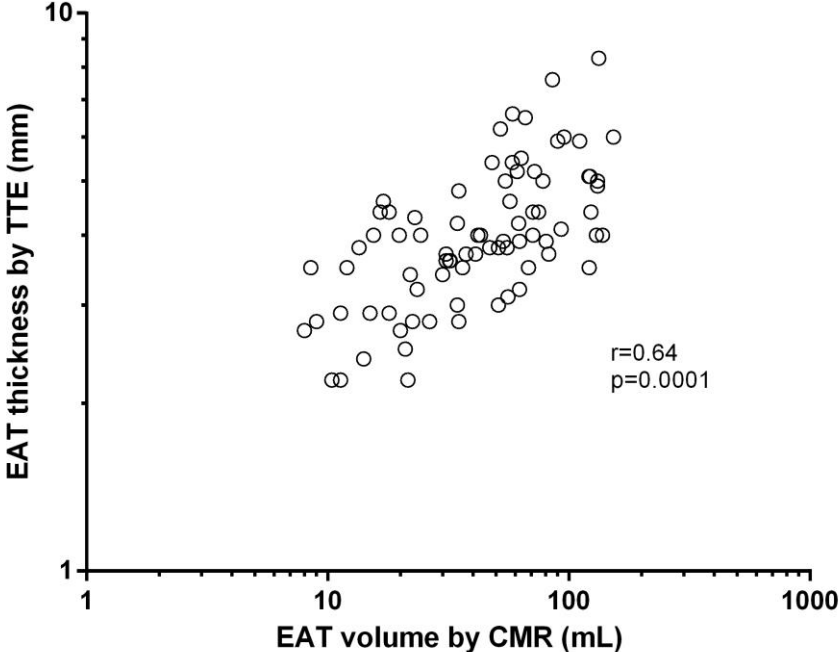


Figure 3. LVMi regression after SAVR according to pre-operative EAT amount



**Supplemental Figure 1. Correlation between EAT thickness in TTE and total EAT volume in CMR in HCM (n=84)**

r and p-value by Pearson correlation.



c. Résultats complémentaires

i. Analyses transcriptomiques du tissu adipeux épicardique

Nous avons pu recueillir du tissu adipeux épicardique en quantité suffisante et réaliser une extraction d'ARNm pour 18 patients de la cohorte. Nous avons ensuite divisé cette population en 3 groupes de 6 afin de comparer les tertiles les plus extrêmes.

La comparaison des patients avec le tertile de MVGi le plus élevé et ceux avec le tertile de MVGi le moins élevé a permis de mettre en évidence l'existence de 709 gènes dérégulés (229 gènes up régulés et 480 gènes down-régulés).

Les analyses de gène ontologie grâce au logiciel de bio-informatique DAVID SOFTWARE nous ont permis de mettre en évidence une dysrégulation de 10 gènes impliqués dans la réponse immunitaire adaptative, de 11 gènes impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire et de 5 gènes impliqués dans l'activation des cellules lymphocytaires T (Figure 38).

Sublist	Category	Term	RT	Genes	Count	%	P-Value	Benjamin
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">negative regulation of megakaryocyte differentiation</a>	RT		5	0,7	9,6E-4	8,1E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">protein phosphorylation</a>	RT		24	3,5	1,5E-3	7,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">DNA-templated transcription, initiation</a>	RT		6	0,9	2,1E-3	7,0E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">DNA replication-independent nucleosome assembly</a>	RT		5	0,7	4,0E-3	8,2E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">small GTPase mediated signal transduction</a>	RT		15	2,2	4,3E-3	7,8E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">regulation of blood vessel endothelial cell migration</a>	RT		3	0,4	9,1E-3	9,3E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">adaptive immune response</a>	RT		10	1,5	1,4E-2	9,7E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">peptidyl-serine phosphorylation</a>	RT		9	1,3	1,5E-2	9,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">regulation of immune response</a>	RT		11	1,6	1,6E-2	9,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">positive regulation of T cell proliferation</a>	RT		6	0,9	1,8E-2	9,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">telomere capping</a>	RT		4	0,6	2,0E-2	9,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">positive regulation of gene expression, epigenetic</a>	RT		6	0,9	2,1E-2	9,5E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">regulation of small GTPase mediated signal transduction</a>	RT		9	1,3	2,2E-2	9,5E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">protein heterotetramerization</a>	RT		5	0,7	2,2E-2	9,3E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">beta-catenin-TCF complex assembly</a>	RT		5	0,7	2,3E-2	9,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">CENP-A containing nucleosome assembly</a>	RT		5	0,7	2,3E-2	9,4E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">intracellular signal transduction</a>	RT		18	2,6	2,9E-2	9,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">telomere organization</a>	RT		4	0,6	3,1E-2	9,6E-1
<input type="checkbox"/>	GOTERM_BP_DIRECT	<a href="#">T cell activation</a>	RT		5	0,7	3,1E-2	9,5E-1

Figure 38 : Comparaison des groupes de gènes dérégulés dans le tissu adipeux épicardique entre les tertiles extrêmes de MVGi

ii. Analyse des cellules sanguines circulantes

Nous avons réalisé une analyse des cellules sanguines circulantes par cytométrie en flux sur 20 patients de la cohorte. Ces 20 patients ont été séparés en 2 groupes de 10 selon la médiane de MVGi. Il n'y avait de différence clinique ou échographique significative entre les 2 groupes.

De manière intéressante, les patients avec une MVGi plus élevée présentaient une augmentation significative du nombre de leucocytes total ( $8,81 \times 10^6$  vs.  $6,31 \times 10^6$ ;  $p=0,04$ ) et du nombre de monocytes ( $3,7 \times 10^5/\text{ml}$  vs.  $2,3 \times 10^5/\text{ml}$ ;  $p=0,05$ ) (Figure 39). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les lymphocytes B, les lymphocytes T, les cellules NK, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires basophiles et les cellules dendritiques.

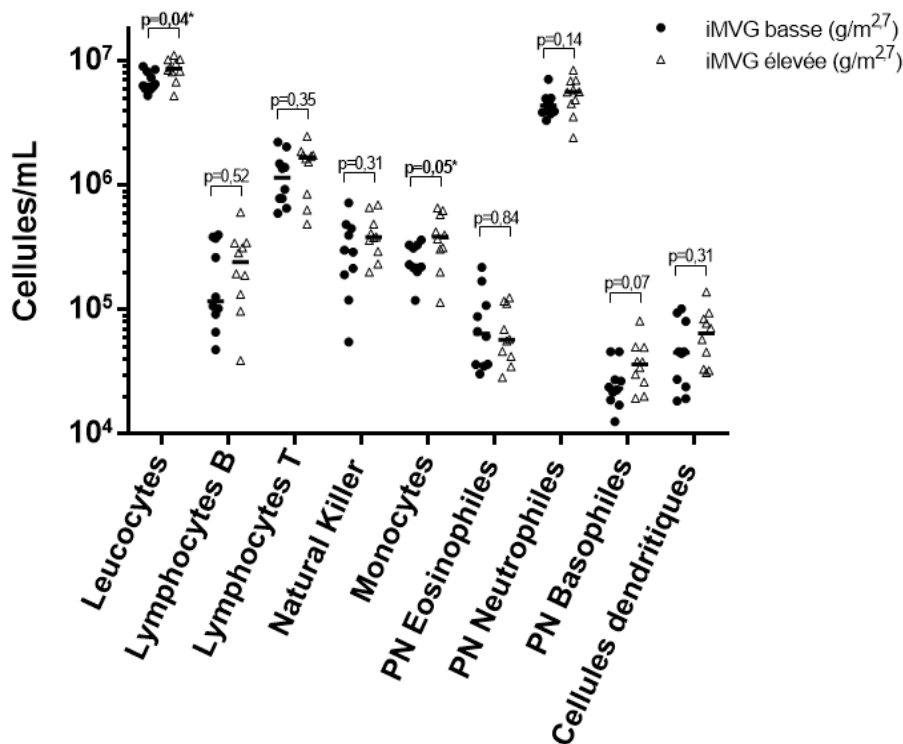


Figure 39 : Populations cellulaires sanguines générales selon la MVGi

Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes concernant les sous population lymphocytaires ou myéloïdes.

*d. Perspectives*

Nous avons mis en évidence qu'il existe une association entre quantité de TAE et remodelage VG et que cette association est potentiellement médiée par les voies de l'inflammation.

Ces premiers résultats nous permettent d'envisager par suite :

- D'explorer l'importance du remodelage ventriculaire et du degré de fibrose myocardique par IRM cardiaque par l'analyse du volume extracellulaire en T1 mapping et son évolution après RVAo.
- De poursuivre l'exploration du TAE, notamment de la fraction stromale sur une population de patients plus importante
- De poursuivre l'exploration des cellules sanguines circulantes sur une population de patients plus importante et bien caractérisée.



## **PARTIE 2. Le paradoxe de l'obésité dans l'impact pronostique de la surface fonctionnelle aortique après remplacement valvulaire aortique**

---

### *a. Introduction*

Le terme de prosthesis-patient mismatch (PPM), décrit la première fois par Rahimtoola est largement utilisé dans la littérature pour décrire l'utilisation d'une prothèse trop petite pour le gabarit du patient. Ce PPM est défini par le calcul de la surface fonctionnelle aortique indexée à la surface corporelle. Les données sur l'impact pronostique du PPM sont controversées : plusieurs études ont montré que le PPM est associé à une morbi mortalité plus importante juste après et à distance d'un RVAo tandis que d'autres n'ont pas mis en évidence d'impact du PPM. La prévalence du PPM est également controversée, allant de 20% à 70% et de 2% à 20% pour un PPM sévère, défini par une surface d'orifice prothétique indexée  $<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ .

La comparaison des résultats de la littérature est rendue compliquée par les différences de méthodologies utilisées pour évaluer la surface prothétique : surface prothétique « prédite » par le constructeur à partir de données in vitro vs. surface « calculée » par échocardiographie. Par ailleurs, très peu d'études se sont spécifiquement intéressées à l'impact du statut corporel, en particulier du surpoids et de l'obésité sur la définition et l'impact du PPM alors qu'une indexation à la surface corporelle est recommandée.

Dans cette étude, nous avons donc évalué la prévalence et la valeur pronostique après RVAo de la surface prothétique à la fois « prédite » et « calculée ». Nous avons émis l'hypothèse que l'utilisation de la surface prothétique calculée apporterait une information pronostique plus importante que la surface prédite, quel que soit le poids corporel.

### *b. Publication N° 2*

**Obesity paradox in the Clinical Significance of Effective Prosthetic Orifice Area after Aortic Valve Replacement (accepted for publication in JACC: Cardiovascular Imaging)**

# Obesity paradox in the Clinical Significance of Effective Prosthetic Orifice Area after Aortic Valve Replacement

Augustin Coisne, MD <sup>a,b,c,d</sup>; Sandro Ninni, MD <sup>a,b,c,d</sup>; Jean-Louis Edmé, PhD <sup>e</sup>; Thomas Modine, MD, PhD <sup>a</sup>; Stéphanie Mouton, MD <sup>a</sup>; Rosario Pilato, MD <sup>a</sup>; Hélène Ridon, MD <sup>a</sup>; Marjorie Richardson, MD <sup>a</sup>; Cedric Klein, MD <sup>a</sup>; Staniel Ortmans, MD <sup>a</sup>; Claire Seunes, MD <sup>a</sup>; Anne-Laure Madika, MD <sup>a</sup>; Guillaume Ledieu, MD <sup>a</sup>; Mathilde Jacquelinet, MD <sup>a</sup>; Bertrand Boutie, MD <sup>a</sup>; Alexandre Altes, MD <sup>a</sup>; Flavien Vincent, MD <sup>a</sup>; Mohamad Koussa, MD <sup>a</sup>; Bruno Jegou, MD <sup>a</sup>; André Vincentelli, MD, PhD <sup>a</sup>; Francis Juthier, MD, PhD <sup>a</sup>; Emmanuel Robin, MD, PhD <sup>a</sup>; Bart Staels, PhD <sup>b,c,d,f</sup>; Patrizio Lancellotti, MD, PhD <sup>g,h</sup>; David Montaigne, MD, PhD <sup>a,b,c,d</sup>

- n. CHU Lille, Heart Valve Clinic
- o. Univ Lille, European Genomic Institute for Diabetes (E.G.I.D), FR 3508, F-59000, Lille, France
- p. Inserm UMR 1011, F-59000, Lille, France
- q. Institut Pasteur de Lille, F-59000, Lille, France
- r. EA 4483, IMPECS : IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé Humaine, University of Lille, CHU Lille, France
- s. CHU Lille, Biology Department
- t. University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium
- u. Gruppo Villa Maria Care and Research, Anthea Hospital, Bari, Italy

**Address for correspondence:** Dr. Augustin Coisne. Department of Clinical Physiology and Echocardiography, France – Heart Valve Clinic. Institut Coeur Poumon. CHU Lille F59000. France.

E-mail: [augustin.coisne@chru-lille.fr](mailto:augustin.coisne@chru-lille.fr)

**No disclosures to declare**

**Total Word Count: 4750/5000**

## ABSTRACT

**Objectives.** To test the prognostic impact of effective and predicted prosthetic orifice area (OA) according to body weight status after surgical aortic valve replacement (SAVR) for severe aortic stenosis (AS).

**Background.** The definition of prosthesis-patient mismatch (PPM) remains to be refined to enhance its prognosis insight after SAVR, especially in obese patients.

**Methods.** Between 2009 and 2016, we prospectively explored all consecutive patients referred to our Heart Valve Clinic for a first SAVR for severe AS. Indexed OA predicted from reference normal value (iPOA) and calculated by transthoracic echocardiography (iEOA) were assessed at discharge. Patients were followed for major events (ME), i.e. cardiovascular death, cardiac hospitalization for acute heart failure and stroke.

**Results.** 762 patients were included with a mean follow-up of  $4\pm 2.5$  years. Severe PPM was more frequently observed with iEOA than iPOA (20.5% vs 7%,  $p < 0.0001$ ), with a significant but weak correlation between these 2 parameters ( $p < 0.0001$ ,  $r^2 = 0.21$ ). After multivariable adjustment, low iEOA was the only related prosthetic parameters independently associated with long-term outcome ( $p = 0.03$ ), without any difference between moderate and severe PPM. The unique cut-off of  $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  of iEOA showed the best accuracy to predict ME in lean and overweight but not in obese patients. This was observed irrespective of the type of prosthesis (mechanical vs biological). No EOA normalization allowed to link EOA to outcome, i.e. ME after SAVR were not driven by prosthetic orifice area in obese patients, suggesting an “obesity paradox”.

**Conclusion.** iEOA with the unique cut-off of  $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  showed the best accuracy to predict ME after SAVR in lean and overweight but not in obese patients. Further studies are needed to explore the lack of prognostic insight of PPM in obese patients.

**Key words:** Prosthesis-patient mismatch, aortic stenosis, aortic valve replacement, obesity paradox, body weight status

## **ABBREVIATIONS LIST**

SAVR: surgical aortic valve replacement

BMI: body mass index

BSA: body surface area

iEOA: indexed effective orifice area

iOA: indexed orifice area

iPOA: indexed predicted orifice area

ME: major events

PPM: prosthesis-patient mismatch

TTE: transthoracic echocardiography

VARC: valve academic research consortium

## INTRODUCTION

The term prosthesis–patient mismatch (PPM) was first coined by Rahimtoola and has been used extensively in the literature to describe the use of a prosthesis of a given type that is “too small” for a patient of a given size (1-4). PPM is expressed by the indexed orifice area (iOA). The iOA is calculated by dividing the corresponding orifice area of each valve type and size by each patient’s body surface area (BSA). Several studies have shown that PPM is associated with increased early or late morbimortality after surgical aortic valve replacement (SAVR) (5-8), while others did not, though persistent increased afterload after SAVR (9-12) is likely less favourable for clinical improvement and reverse remodelling (2,3).

The prevalence of PPM is also controversial ranging from 20% to 70% with a severe PPM, defined by an indexed prosthetic orifice area  $< 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , observed in 2% to 20% (13-15). Comparison of literature results is particularly hampered by the differences in the methodology used to assess valve orifice area, i.e. predicted (in vitro POA values provided by the manufacturers) *versus* effective orifice area (in vivo EOA values) and the influence of weight in the OA indexation formula. Very few studies have specifically examined the impact of body weight status, especially overweight and obesity, on PPM (8).

In the present study, we aimed at investigating the respective prevalence and prognostic value of effective orifice area (EOA) and industry predicted orifice area (POA) normalized to BSA according to the body weight status after SAVR performed in the 2010s for severe aortic stenosis. We hypothesized that iEOA would bring increased prognostic insight as compared to iPOA after SAVR regardless of the body weight status.

## **METHODS**

### **Study population and design**

From January 2009 to November 2016, we prospectively studied all consecutive patients with severe aortic stenosis referred to our Heart Valve Clinic (CHU Lille) for SAVR. Patients with reduced left ventricular ejection fraction (<50%), another significant valvular disease, and a medical history of previous cardiac surgery or congenital heart disease were excluded. The local ethics committee approved the protocol and patients gave informed consent.

Surgery was performed through a median sternotomy using normothermic cardiopulmonary bypass and repeated antegrade cold crystalloid-blood cardioplegia. A sizer was used to determine the largest prosthesis size which would comfortably fit into a supra-annular position as previously described (16). The choice between biological vs mechanical prosthesis was made before surgery by the surgeon according to guidelines (17).

### **Transthoracic Echocardiography**

A comprehensive post-operative transthoracic echocardiography (TTE), including assessment of the prosthetic valve, was performed at discharge according to current guidelines (18) using state-of-the-art echocardiographic ultrasound systems (Vivid 7 or Vivid 9, GE Healthcare, Little Chalfont, UK). iPOA was derived from reference normal values divided by the patient's BSA (m<sup>2</sup>) (6,19,20). We used the OA provided by the manufacturers when the reference normal value was not available in the recommendations. iEOA was calculated using the continuity equation after estimating transaortic pressure gradients using the simplified Bernoulli equation with normalization by BSA. According to current definitions, PPM was defined by an iOA  $\leq 0.85\text{cm}^2/\text{m}^2$ , with moderate PPM, iOA 0.65-0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> and severe PPM, iOA < 0.65cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (7, 14).

### **Follow-up**

Patients were followed-up between May 2016 and October 2017 by direct patient interview and clinical examination, telephone calls with the physicians, patients or next of kin, or review of the autopsy records and death certificates. The following major events (ME) were recorded: cardiovascular death, cardiac hospitalization for acute heart failure and stroke as

previously described (21). Any event was adjudicated by two independent investigators blinded to the clinical and echocardiographic data.

### **Statistical analysis**

We hypothesized a rate of ME at 5 years of 16% in patients without PPM and a rate of 26% in patients with severe PPM (8-22). This hypothesis implied that we had to analyze outcomes in at least 572 patients to obtain a statistical power of 90% and a probability of a type I error of 0.05 as previously described (23). Continuous variables were tested for normality with Shapiro test, and were given as mean±SD. t-test and linear regression were performed for bivariable analysis. Categorical variables were given as percentages of individuals. Linear regression was used to explore the correlation between iPOA and iEOA. Time-related clinical events were plotted with Kaplan-Meier curves according to PPM definition and compared with log-rank tests for trend. Cox proportional-hazards regression stepwise model was used to determine whether iEOA and iPOA were associated with survival after adjusting for potential confounding variables. Variables with a value of  $p < 0.10$  on univariable analysis were incorporated into the multivariable model. Despite already demonstrated prognostic insight (24), the stroke volume index (SVi) was not included in the multivariable analysis to avoid multicollinearity, given the significant correlation between the SVi and the iEOA calculated using the continuity equation ( $r=0.61$ ,  $p<0.0001$ ).

The time course of ME, stratified by obesity status, was assessed on one hand by Cox proportional hazards model and on the other one by an accelerated failure time model with hazard. In the latter, the distribution of survival over time was modeled by a Weibull distribution as follow:  $S(t) = \exp(-(\alpha*t)^\gamma)$  with  $\alpha = \exp(b_0 + b_1*obesity\ status)$

Optimal parameters ( $b_0$  and  $b_1$ ) and Weibull shape ( $\gamma$ ) were estimated by nonlinear mixed model (Proc NLMIXED). Survival function using Cox proportional hazards models, and accelerated failure time model were plotted against time, the convergence of the two models were verified graphically.

Finally, among obese patients, in order to investigate the association between ME and EOA normalized to height to the power of  $b_2$  as a predictor, an accelerated failure time model with hazard were performed with a final nonlinear model:



$S(t) = \exp(-(\alpha * t)^\gamma)$  and  $\alpha = \exp(b_0 + b_1 * \text{EOA} / \text{height}^{b_2})$   $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$  and  $\gamma$  optimized by NLMIXED procedure. This procedure assessed optimal  $b_2$  power of height, significance of predictor (test  $b_1$  against zero) and power (test  $b_2$  against zero).

A p value  $< 0.05$  was considered statistically significant. Unless specified, statistics were performed using MedCalc v16.4 (Olstead, Belgium).

## RESULTS

### **Patient characteristics according to body weight status and prosthesis model**

A total of 762 consecutive patients referred for a first SAVR were included. iPOA was available in 712 patients (93.4%). Characteristics of these patients according to body weight status are summarized in Table 1 and the clinical features according to the type of prosthesis implanted in Online Table 1. Mean age was  $70 \pm 11$  years. The population was made of 54% of male and one quarter had diabetes. Two third of them were overweight (37%) or obese (33%). About 90% of the patients suffered from dyspnea before SAVR. About 25% underwent concomitant coronary bypass artery grafting surgery and 80% received a biological prosthesis with a mean diameter of  $22.5 \pm 2$ mm.

To explore a potential bias on the significance of iOA linked to progressive biological valve degeneration vs stable mechanical valve area, we studied the baseline characteristics of patients receiving biological vs mechanical prosthesis on one hand (Online Table 1), and the characteristics of the implanted valves in obese, overweight and lean patients on the other hand (Table 1).

Although patients receiving mechanical valve (vs biological) were younger ( $57.8 \pm 9.1$  vs  $73.4 \pm 8.4$  vs,  $p < 0.0001$ ) and more frequently men (69 vs 51%,  $p < 0.0001$ ), as a direct result of current guidelines, no difference regarding body weight status or EOA was observed (Online Table 1). Moreover, despite a higher prevalence of diabetes mellitus ( $p < 0.0001$ ), hypertension ( $p < 0.0001$ ) or symptoms ( $p = 0.0013$ ) in obese patients, we did not find any difference regarding the model ( $p = 0.81$ ) or the size ( $p = 0.07$ ) of the prosthesis implanted according to the body weight status (Table 1). Euroscores II were very low and similar between groups.

### **Prevalence of PPM according to prosthetic orifice area assessment**

The prevalence of patient without significant PPM (8,11) was the same using iEOA or iPOA (46.9% vs. 47.5%,  $p = 0.83$ ). Conversely, severe PPM was more frequently observed with iEOA than with iPOA (20.5% vs. 7%,  $p < 0.0001$ ).

Importantly, we observed a significant but weak correlation between iEOA and iPOA ( $p < 0.0001$ ,  $r^2 = 0.21$ ) (Figure 1).

### **Prognostic impact of PPM according to its method of assessment**

The mean follow-up was  $4.0 \pm 2.5$  years. ME occurred in 134 patients (17.6 %) with 44 cardiovascular deaths and 100 cardiac hospitalizations for acute heart failure (n=73) and strokes (n=52) (Online Figures 1 A-H). PPM as defined with iPOA was barely associated with ME occurrence ( $p=0.04$  by log-rank test for trend) (Figure 2A). Importantly, neither moderate nor severe PPM defined with iPOA were significantly associated with increased occurrence of ME in comparison to the patients free from PPM (HR (95% confidence interval, CI): 1.44 (0.99-2.09),  $p=0.06$ ; and HR (95% CI): 1.55 (0.75-3.20),  $p=0.16$ ). This was in line with the lack of significant association between iPOA and ME on Cox's univariable analysis ( $p=0.11$ ). Conversely, PPM as defined by iEOA was significantly associated with ME occurrence ( $p=0.0002$  by log-rank test for trend) (Figure 2B). Using iEOA to define PPM, although moderate PPM had no significant impact on mid-term outcomes (HR at 3-year follow-up =1.12; 95% CI: 0.57-2.18;  $p=0.75$  vs no PPM), moderate and severe PPM were both significantly associated with worse long-term prognosis (HR at end of follow-up =1.97; 95% CI: 1.29-2.99,  $p=0.0005$  and HR: 1.97; 95% CI: 1.20-3.24,  $p=0.0017$ , vs. no PPM, respectively). Surprisingly, despite an initial trend to lower occurrence of ME in case of moderate vs severe PPM, (HR at 3-year follow-up 0.51; 95% CI: 0.24-1.06;  $p=0.07$ ), no significant difference was observed regarding long-term prognosis (HR: 1.06; 95% CI 0.68-1.65,  $p=0.81$ ), questioning the reference value to define PPM. On Cox's univariable analysis, the occurrence of ME was associated with age, high body mass indexes (BMI), diabetes, hypertension, and low iEOA (Table 2). After multivariable adjustment using Cox regression analysis with stepwise selection of variables, older age, high BMI, diabetes and low iEOA were the only parameters independently associated with long-term occurrence of ME. Roc-Curve analysis showed that a cut-off of  $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  for iEOA had the higher discriminating power to predict ME onset (area under the curves = 0.58,  $p=0.018$ ).

### **Dependence of prognostic value of iEOA to body weight status**

$iEOA < 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  was associated with an increased occurrence of ME in lean and overweight (respectively HR: 2.12; 95% CI: 1.01-4.48;  $p=0.03$  and HR: 1.92; 95% CI: 1.08-3.4;  $p=0.03$ ) but not in obese patients (HR: 1.47; 95% CI: 0.86-2.51;  $p=0.17$ ) (Figures 3).

Using the Valve Academic Research Consortium 2 and the EACVI recommendations to define PPM in obese patients, i.e. respectively  $<0.70\text{cm}^2/\text{m}^2$  for moderate and  $<0.60\text{cm}^2/\text{m}^2$  for severe PPM (24) and  $<0.70\text{cm}^2/\text{m}^2$  for moderate and  $\leq 0.55\text{cm}^2/\text{m}^2$  for severe PPM respectively (18), we consistently did not find an impact of PPM in obese patients (respectively  $p=0.81$  and  $p=0.38$  by log-rank test for trend) (Online Figure 2A &B).

Importantly, the proportions of biological and mechanical prosthesis were the same in the different body status groups (Table 1) with almost 80% of biological prosthesis.

To explore further the lack of prognostic insight of iEOA in obese patients, we hypothesized that the normalization of EOA by BSA overestimates the severity of PPM in obese patients (Online Figures 3). Thus, we tested the indexation of EAO by different power of height to refine PPM definition in this group, as detailed in Methods. Surprisingly, EOA normalized to the height elevated to the power of  $b_2$  was not significantly associated with ME occurrence in obese patients whatever  $b_2$  value, i.e. ME after SAVR were not driven by prosthetic orifice area in obese patients.

## **DISCUSSION**

Exploring both iEOA and iPOA after SAVR in a large cohort of consecutive patients with severe AS and preserved left ventricular ejection fraction, we demonstrated that: a) severe PPM was more frequently observed with iEOA than iPOA with a significant but weak correlation between these 2 parameters, b) iEOA was the only related prosthetic parameters independently associated with long-term outcome, without any difference between current definitions of moderate and severe PPM, c) the unique cut-off of 0.85cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> of iEOA showed the best accuracy to predict ME after SAVR in lean and overweight but not in obese patients, d) no EOA normalization in obese patients allowed to link EOA to outcome, suggesting an “obesity paradox” in this population.

### **Correlation between iEOA and iPOA**

Only few studies have explored the correlation between the prosthetic orifice area calculated by TTE and predicted by in vitro values provided by the manufacturer. Dumesnil et al. (1) exploring very few patients (n=35) 24 months after SAVR have shown a good correlation between in vitro prosthetic valve area and iEOA (r=0.86, p<0.0005). However, Pibarot et al. (26) found that both valve size and indexed internal geometric orifice area had a low sensitivity to detected mismatch, defined by iEOA in 396 patients (respectively 35% and 46%). More recently, Florath et al. (27) have reported a significant but poor correlation (r=0.49, p<0.001), close to our results (r=0.43), between iEAO and iPOA in 577 patients explored 1-month after the surgery. This discrepancy between iPOA and iEOA is probably one of the reasons leading to the very large range of PPM prevalence reported in literature. We also observed that severe PPM was more frequently observed with iEOA than iPOA (20.5% vs. 7%, p<0.0001), which is consistent with Florath’s and Mohty’s findings (27,28). Recently, this discrepancy was also shown by Chacko et al. (9) exploring 614 patients after SAVR with severe PPM in 29.7 % with iEOA and 0.16% iPOA.

In our mind, the significant but weak correlation between iPOA and iEOA remarks the importance of the "achieved" hemodynamics of the prostheses over the predicted. This observation should push toward a careful selection of the prosthesis when iPOA is deemed lower than 0.85 taking into consideration both mechanical and sutureless prostheses.

### **Prognostic impact of moderate and severe PPM**

PPM has been associated with reduced long-term survival in several studies and meta-analyses with severe PPM being consistently associated with poor outcomes across literature. However, data are far from being clear regarding moderate PPM. Using iPOA, Blais et al. have shown a negative impact of moderate PPM on short-term survival after SAVR (6). Along the same line, Head et al. showed in a meta-analysis including 27,186 patients that both moderate and severe PPM were associated with increased long-term outcomes (1.2 and 1.8-fold increase, respectively) (29). However, in clear opposition, exploring more than 40,000 patients in another meta-analysis, Dayan et al. (30) recently showed that moderate PPM was not associated with increased long-term overall mortality, despite an association between both moderate and severe PPM with perioperative mortality. Such inconsistencies likely originate from important methodological differences between these studies, e.g., iEOA assessed just after SAVR vs. a few months after SAVR, mixed population included (e.g., aortic stenosis, aortic regurgitation, redux patients, only small prosthesis, patients with reduced or normal ejection fraction), use of iEOA vs. iPOA or indexed geometric orifice area.

Noteworthy, these studies were not designed to compare the prognostic impact of iPOA vs iEOA. In the meta-analysis published by Dayan et al, calculated iEOA was far less represented than iPOA in the included studies (9vs28 studies) (30).

In the patients with a first SAVR for severe aortic stenosis and preserved left ventricular systolic function, i.e. by far the most numerous patients undergoing SAVR nowadays, we clearly demonstrated that moderate and severe PPM as assessed with iEAO (but not iPOA) were both associated with a 2-fold increase of ME onset. Importantly, although moderate PPM tend to be associated with lower occurrence of ME than severe PPM in mid-term, no significant difference was observed regarding long-term prognosis, questioning the clinical significance of sub-grading PPM into moderate and severe. In practice, iEOA rather iPOA might be used to identify PPM.

### **Obesity paradox and PPM**

Mothy et al. (8) showed that PPM was strongly associated with late overall mortality in lean and overweight but surprisingly not in obese patients. Dayan et al. showed in their recent

meta-analysis that the impact of PPM was less pronounced in patients with a BMI  $>28 \text{ kg/m}^2$  than  $<28 \text{ kg/m}^2$  with respectively a 1.14- and 2.37-fold increase on overall mortality. These authors pointed out the need to find a new EOA's indexation in the obese patients and suggested to use the Valve Academic Research Consortium 2 (VARC2) recommendations to define PPM in this sub-group (25). We did not find any impact of PPM in obese patients even while using VARC 2 or EACVI recommendations (19).

Allometric indexation to height have previously been demonstrated to be useful in obese patients. For instance, left ventricle mass indexed to a power of height is commonly used and recommended in obese patients (31). In line with this literature we studied the indexation of EOA to a power of height aiming at an easy and realistic solution for daily practice. Surprisingly, ME after SAVR was not driven by prosthetic orifice area in this population, whatever the indexation calculation.

It has been previously described that the biological aortic valve replacement was associated with reduced mid-term survival compared to mechanical SAVR (32). Indeed, while a moderate patient prosthesis mismatch with a mechanical valve is stable over time, PPM with biological prostheses is progressive, and a different rate of progression may be related to a different valve design (porcine vs. pericardial and stented vs. stentless). Nevertheless, we did not find a difference regarding the model and/or size of the prosthesis implanted in obese patients that could explain the different prognostic insight of PPM according to body weight status in our population.

This “obesity paradox” suggests that overall mortality may be more strongly impacted by conditions highly prevalent in this population such as hypertension, diabetes, inflammation, coronary artery disease or the “obese cardiomyopathy”. Further investigations are needed to assess the cause of cardiovascular events after SAVR for aortic stenosis in obese patients to improve their prognosis.

### **Clinical Perspectives**

The definition of PPM was to be refined to enhance its prognosis insight after SAVR, especially in obese patients. We demonstrated that indexing the EOA derived from TTE measurements by BSA with the unique cut-off of  $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  showed the best accuracy to predict ME after SAVR and might be preferred to constructors generated orifice area

reference values. However, a clear association between echo-derived EOA and cardiac events was only observed in lean and overweight patients but not in obese regardless of the indexation calculation suggesting an “obesity paradox” in this population. Further studies are needed to further evaluate how obesity affect PPM condition and cardiovascular outcome after SAVR.

### **Limitations**

Our study has several limitations. First, the body weight status was evaluated by calculating the body mass index. We did not assess the fat-free body mass by bioelectric impedance. Both fat and fat-free body mass are metabolically active tissues responsible for a significant weight difference between patients of the same height, but this measure is difficult to perform in daily practice. Second, accurately measurement of the left ventricular outflow tract few days after surgery is challenging. To avoid interobserver variability, the aortic annulus diameter was therefore defined by the prosthetic valve size.

In the lean sub-group, frail and old patients could have experienced a worse outcome not related to PPM but to their frailty. Although this potential confounding cannot be totally excluded, it is likely minimal in our population since Euroscores were very low in this subgroup. Moreover, patients were selected by our heart valve team for SAVR and not TAVR which was proposed for frail patients since 2009 in our hospital.



## **CONCLUSION**

Indexing the effective orifice area derived from TTE measurements by BSA with the unique cut-off of  $0.85\text{cm}^2/\text{m}^2$  showed the best accuracy to predict ME after SAVR and might be preferred to constructors generated orifice area reference values. However, a clear association between echo-derived EOA and cardiac events was only observed in lean and overweight patients but not in obese, regardless of the indexation calculation. Further studies are needed to explore the lack of prognostic insight of PPM in obese patients.

## **CLINICAL COMPETENCIES**

### **Competency in patient care and procedural skill**

Indexing the EOA derived from TTE measurements by BSA with the unique cut-off of  $0.85\text{cm}^2/\text{m}^2$  showed the best accuracy to predict ME after **SAVR** and might be preferred to constructors generated orifice area reference values.

### **Competency in medical knowledge**

A clear association between echo-derived EOA and cardiac events was only observed in lean and overweight patients but not in obese, regardless of the indexation calculation

## **TRANSLATIONAL OUTLOOK**

Further studies are needed to explore the lack of prognostic insight of PPM in obese patients and understand cardiovascular events after SAVR in these patients.

## REFERENCES

1. Dumesnil JG, Honos GN, Lemieux M, Beauchemin J. Validation and applications of indexed aortic prosthetic valve areas calculated by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Sep;16(3):637-43.
2. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2005 Feb;79(2):505-10.
3. Flameng W, Herregods MC, Vercalsteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. *Circulation.* 2010 May 18;121(19):2123-9
4. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation.* 1978 Jul;58(1):20-4
5. Rao V, Jamieson WR, Ivanov J, Armstrong S, David TE. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation.* 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III5-9.
6. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation.* 2003 Aug 26;108(8):983-8. Epub 2003 Aug 11
7. Pibarot P, Dumesnil JG, Lemieux M, Cartier P, Métras J, Durand LG. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis.* 1998 Mar;7(2):211-8.
8. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 6;53(1):39-47.
9. Chacko SJ, Ansari AH, McCarthy PM, et al. Prosthesis-patient mismatch in bovine pericardial aortic valves: evaluation using 3 different modalities and associated medium-term outcomes. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:776–83.
10. Howell NJ, Keogh BE, Ray D, et al. Patient-prosthesis mismatch in patients with aortic stenosis undergoing isolated aortic valve replacement does not affect survival. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jan;89(1):60-4.

11. Monin JL, Monchi M, Kirsch ME et al. Low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch on survival. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(21):2620-6
12. Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3221-9. Epub 2005 Jun 13.
13. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009 Feb 24;119(7):1034-48
14. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1131-41
15. Lam BK, Chan V, Hendry P, et al. The impact of patient-prosthesis mismatch on late outcomes after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jun;133(6):1464-73. Epub 2007 Apr 27
16. Wyss TR, Bigler M, Stalder M, et al. Absence of prosthesis-patient mismatch with the new generation of Edwards stented aortic bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Jun;10(6):884-7
17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):252-289
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14
19. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):589-90.
20. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology

Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Sep;22(9):975-1014

21. Hicks KA, Tchong JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jul 28;66(4):403-69. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.018. Epub 2014 Dec 29

22. Kulik A, Bedard P, Lam BK, et al. Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Sep;30(3):485-91. Epub 2006 Jul 20.

23. Coisne A, Modine T, Outteryck F, et al. Clinical Significance of Right Ventricular Longitudinal Function Parameters After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Sep 9. pii: S1936-878X(17)30708-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.06.016. [Epub ahead of print]

24. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, et al. Survival by stroke volume index in patients with low-gradient normal EF severe aortic stenosis. *Heart.* 2015 Jan;101(1):23-9

25. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(19):2403-18

26. Pibarot P, Dumesnil JG, Cartier PC, Métras J, Lemieux MD. Patient-prosthesis mismatch can be predicted at the time of operation. *Ann Thorac Surg.* 2001 May;71(5 Suppl):S265-8.

27. Florath I, Albert A, Rosendahl U, Ennker IC, Ennker J. Impact of valve prosthesis-patient mismatch estimated by echocardiographic-determined effective orifice area on long-term outcome after aortic valve replacement. *Am Heart J.* 2008 Jun;155(6):1135-42

28. Mohty D, Malouf JF, Girard SE, al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival in patients with small St Jude Medical mechanical prostheses in the aortic position. *Circulation.* 2006 Jan 24;113(3):420-6

29. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1518-29
30. Dayan V, Vignolo G, Soca G, Paganini JJ, Brusich D, Pibarot P. Predictors and Outcomes of Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Aug;9(8):924-33. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.026. Epub 2016 May 25
31. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301-1310
32. Weber A, Nourredine H, Englberger L, et al. Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Nov;144(5):1075-83.

## FIGURE LEGENDS

**Figure 1. Correlation between iPOA and iEOA.** (p-value by linear regression)

**Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves. Long-Term prognostic impact of prosthesis-patient mismatch defined according to standard definitions.** Event-free survival according to (A) iEOA, (B) iPOA. P-value by log-rank test for trend.

**Figure 3. Kaplan-Meier Survival Curves. Long-Term impact of prosthesis-patient mismatch defined according to the ROC-curve derived cut-off, i.e. 0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.** Event-free survival according to iEOA (A) in lean patients, (B) in overweight patients, (C) in obese patients. P-value by log-rank test.

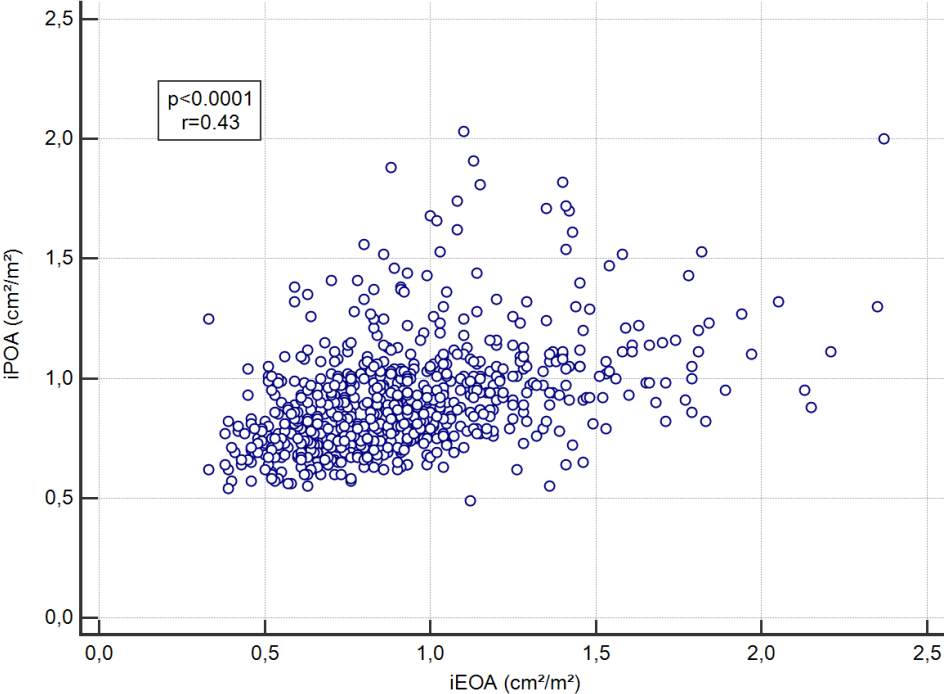
## ONLINE FIGURE LEGENDS

**Online Figures 1. Kaplan-Meier Survival Curves. Long-Term prognostic impact of prosthesis-patient mismatch.** Event-free survival from (A) cardiovascular death according to iPOA, (B) cardiovascular death according to iEOA, (C) cardiac hospitalizations for acute HF and stroke according to iPOA, (D) cardiac hospitalizations for acute HF and stroke according to iEOA. (E) acute HF according to iPOA. (F) acute HF according to iEOA. (G) stroke according to iPOA. (H) stroke according to iEOA. P-value by log-rank test for trend

**Online Figures 2. Kaplan-Meier Survival Curves. Long-Term prognostic impact of prosthesis-patient mismatch in obese patients.** Event-free survival according to definition of PPM suggested by (A) VARC2 recommendations and (B) EACVI recommendations. P-value by log-rank test for trend

**Online Figures 3. Analysis of mismatch effect using comparison between Cox and non-linear methods in (A) lean, (B) overweight and (C) obese patients**

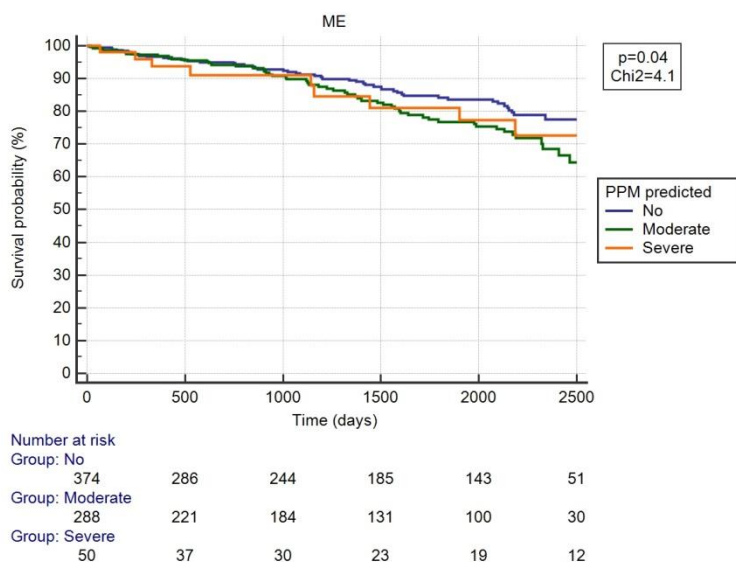
**Figure 1. Correlation between iEOA and iPOA (n=712).p-value and r by linear regression.**



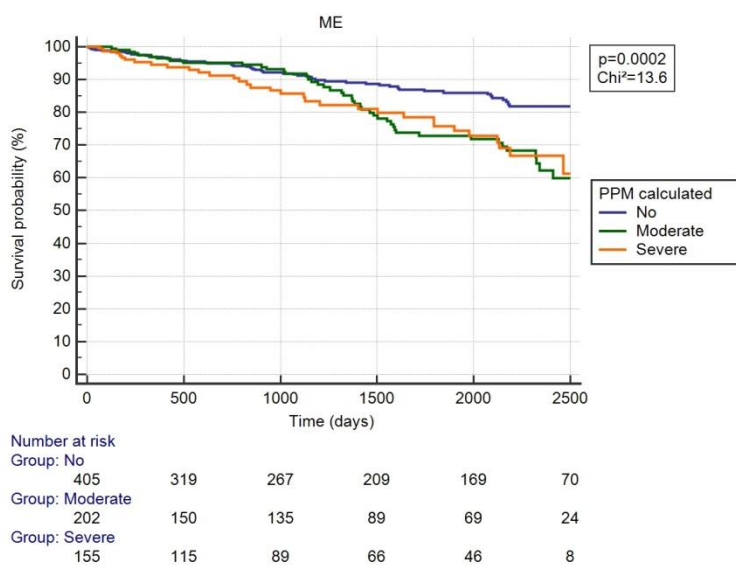


**Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves. Long-Term prognostic impact of prosthesis-patient mismatch defined according to standard definitions.** Event-free survival according to (A) iPOA, (B) iEOA. p-value by log-rank test for trend. ME were cardiovascular death, cardiac hospitalization for acute heart failure and stroke.

A.



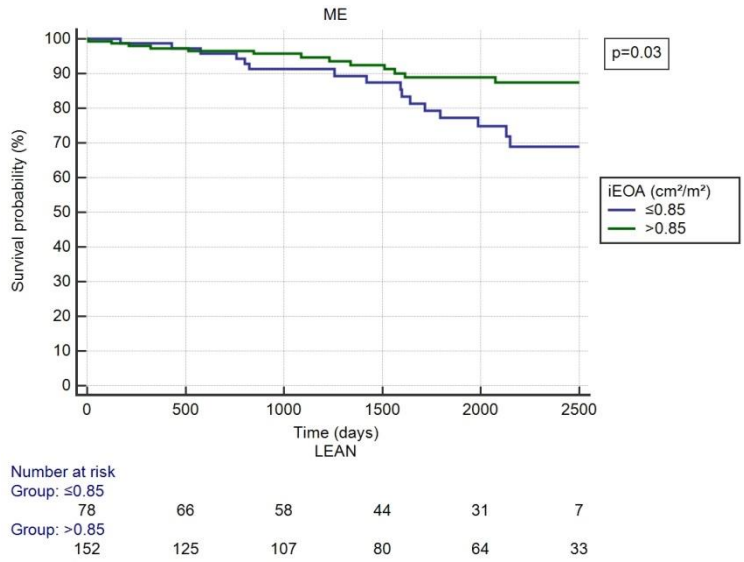
B.



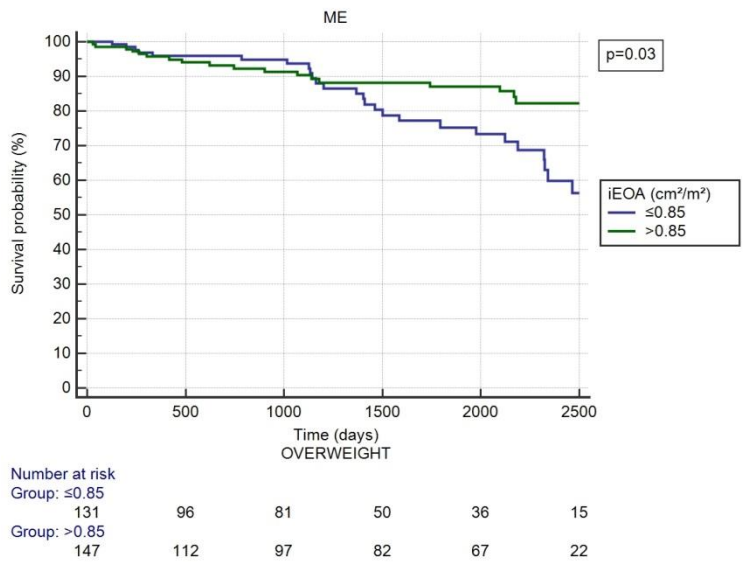
**Figure 3. Kaplan-Meier Survival Curves. Long-Term prognostic impact of prosthesis-patient mismatch defined according to the ROC-curve derived cut-off, i.e. 0.85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.**

Event-free survival according to iEOA (A) in lean patients, (B) in overweight patients, (C) in obese patients. p-value by log-rank test for trend. ME were cardiovascular death, cardiac hospitalization for acute heart failure and stroke.

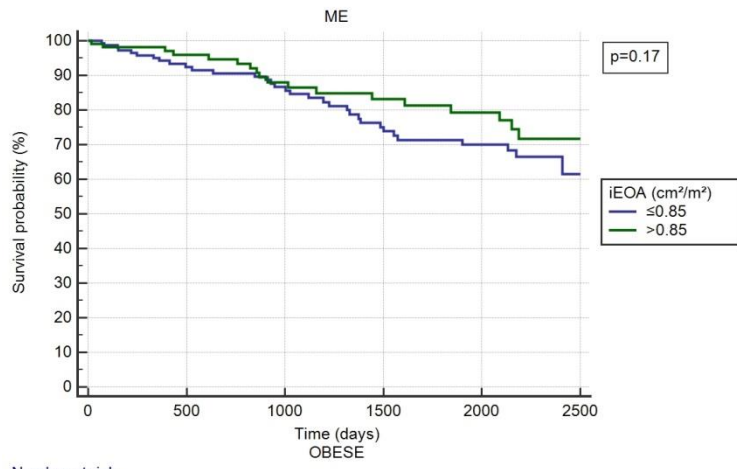
A.



B.



C.



Number at risk		Time (days) OBESE					
Group: ≤0.85		0	500	1000	1500	2000	2500
Group: ≤0.85	147	103	85	61	48	10	
Group: >0.85	104	81	62	46	37	14	

**Table 1: Patients' characteristics according to the body weight status (n=762)**

Table 1. Patients' characteristics according to the body weight status					
	All Population (n=762)	Lean (n=231)	Overweight (n=278)	Obese (n=252)	p-value
<b>Pre-operative data</b>					
Age (years)	70.2 ± 10.7	71 ± 12	70.7 ± 10.2	69.7 ± 9.2	0.33
Gender n (%)	413 (54.2)	119 (51.5)	167 (60)	127 (50.4)	0.83
BSA (m <sup>2</sup> )	1.9 ± 0.2	1.7 ± 0.2	1.9 ± 0.2*	2.1 ± 0.2*#	0.0009
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.2 ± 5.3	22.6 ± 1.9	27.5 ± 1.4*	34.1 ± 3.7*#	<0.0001
Smoker n (%)	159 (20.9)	52 (22.5)	64 (23)	43 (17.1)	0.12
Diabetes mellitus n %	194 (25.5)	33 (14.3)	72 (25.9)	89 (35.3)	<0.0001
Hypertension n %	482 (63.3)	117 (50.6)	180 (64.7)	185 ( )	<0.0001
Stroke n %	40 (5.2)	15 (6.5)	14 (5)	11 (4.4)	0.28
PAD n	81 (10.6)	26 (11.3)	31 (11.1)	24 (9.5)	0.50
NYHA n %					0.0013
1	77 (10.1)	34 (14.7)	31 (11.1)	12 (4.8)	
2	473 (62.1)	141 (61)	181 (65.1)	151 (59.9)	
3	203 (26.6)	49 (21.2)	69 (24.8)	85 (33.7)	
4	9 (1.2)	4 (1.7)	1 (0.4)	4 (1.6)	
LVEF (%)	61.5 ± 8.2	61.4 ± 8.9	61.8 ± 7.4	61.5 ± 8.7	0.95
Max aortic velocity (m/s)	4.5 ± 0.7	4.4 ± 0.7	4.5 ± 0.7	4.5 ± 0.7	0.46
TAPSE (mm)	22.4 ± 4.5	21.5 ± 3.6	22.4 ± 4.4	23.2 ± 4.9	0.07
<b>Operative data</b>					
Euroscore 2 (%)	1.36 [0.95-2.15]	1.37 [0.95-2.17]	1.50 [0.95-2.2]	1.31 [0.91-2.07]	0.86
Biological prosthesis n (%)	618 (81.1)	186 (80.5)	232 (83.5)	200 (79.4)	0.81
Concomitant CABG n (%)	194 (25.5)	57 (24.7)	81 (29.1)	56 (22.2)	0.51
CBP time (min)	86 [69-110]	83.5 [67-110]	87 [70-114.3]	86 [70-106.7]	0.13
POA (cm <sup>2</sup> ) (n=712)	1.71 ± 0.40	1.68 ± 0.41	1.72 ± 0.37	1.72 ± 0.42	0.54
iPOA (cm <sup>2</sup> ) (n=712)	0.91 ± 0.22	0.99 ± 0.25	0.91 ± 0.20*	0.84 ± 0.20*#	<0.0001
Prosthesis Valve Size (mm)					0.07
19	58 (7.6)	25 (10.8)	21 (7.5)	12 (4.8)	
21	272 (35.7)	86 (37.2)	88 (31.7)	98 (38.9)	
23	269 (35.3)	70 (30.3)	104 (37.4)	95 (37.7)	
25	128 (16.8)	37 (16.0)	57 (20.5)	34 (13.5)	
27	30 (3.9)	9 (3.9)	11 (4)	10 (3.9)	
29	5 (0.7)	2 (0.9)	0 (0)	3 (1.2)	
<b>Post-operative data (discharge)</b>					
LVEF (%)	57.7 ± 8.9	58.6 ± 8.1	57.4 ± 9.4	57.5 ± 9.0	0.30
EOA (cm <sup>2</sup> )	1.74 ± 0.61	1.74 ± 0.63	1.75 ± 0.63	1.75 ± 0.65	0.98
iEOA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.92 ± 0.33	1.03 ± 0.36	0.93 ± 0.32*	0.85 ± 0.32*#	<0.0001

BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CABG: Coronary Artery Bypass graft; CBP: Cardiopulmonary By Pass; iEOA: Indexed Effective Orifice Area indexed; iPOA: Indexed Predictive Orifice Area; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; NYHA: New York Heart Association; PAD: Peripheral Artery Disease; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

P-value by one-way anova analysis of variance with Bonferroni post hoc paired t-test

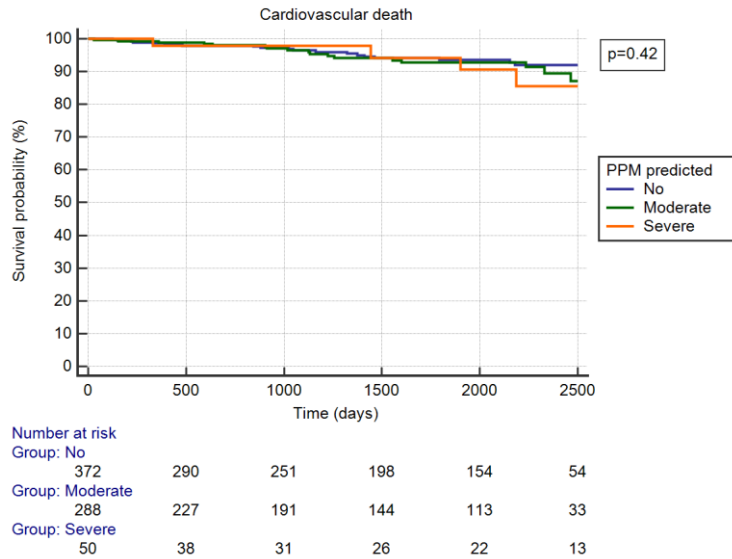
\* for p<0.05 by post-hoc t-test vs lean; # for p<0.05 by post-hoc t-test vs overweight

**Table 2: Univariable and multivariable Cox regression analyses to assess determinants of major events after SAVR.**

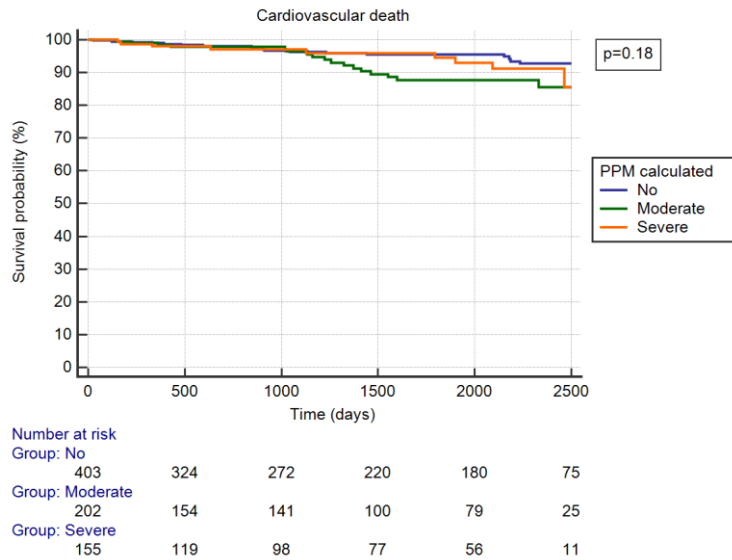
	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	p-value	HR (95% CI)	$\beta \pm SE$	p-value	HR (95% CI)	$\beta \pm SE$
<b><i>Pre-operative data</i></b>						
Age (years)	<b>0.0015</b>		<b>0.03±0.01</b>	<b>0.0003</b>		<b>0.04±0.01</b>
Gender n (%)	0.41	1.16 (0.81-1.66)				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>0.0009</b>		<b>0.06±0.02</b>	<b>0.021</b>		<b>0.04±0.02</b>
Lean n (%)	<b>0.014</b>	<b>0.60 (0.40-0.90)</b>		-	-	-
Overweight n (%)	0.75	0.94 (0.66-1.35)		-	-	-
Obese n (%)	<b>0.004</b>	<b>1.67 (1.17-2.35)</b>		-	-	-
Smoker n (%)	0.52	1.16 (0.74-1.8)				
Diabetes mellitus n (%)	<b>0.0001</b>	<b>2.11 (1.47-3.05)</b>		<b>0.0006</b>	<b>1.95 (1.33-2.85)</b>	
Hypertension n (%)	<b>0.047</b>	<b>1.48 (1-2.17)</b>		--	--	--
Stroke n (%)	0.10	1.83 (0.89-3.8)				
PAD n (%)	0.52	1.20 (0.69-2.10)				
NYHA n (%)	0.18	1.22 (0.91-1.64)				
LVEF (%)	0.47		0.02±0.03			
TAPSE (mm)	0.89		-0.005±0.04			
<b><i>Operative data</i></b>						
Biological prosthesis n (%)	0.07	0.64 (0.39-1.04)				
Concomitant CABG n (%)	0.33	1.21 (0.82-1.78)				
CBP time (min)	0.28		0.003±0.003			
POA (cm <sup>2</sup> )	0.87		-0.03±0.21			
iPOA (cm <sup>2</sup> )	0.11		-0.66±0.42	--	--	--
<b><i>Post-operative data (discharge)</i></b>						
LVEF (%)	0.54					
EOA (cm <sup>2</sup> )	<b>0.007</b>		<b>-0.43±0.16</b>	--	--	--
iEOA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	<b>0.0002</b>		<b>-1.15±0.31</b>	<b>0.03</b>		<b>-0.71±0.33</b>
SVi (ml/m <sup>2</sup> )	<b>&lt;0.0001</b>		<b>-0.04±0.009</b>	--	--	--

**Online Figures 1. Kaplan-Meier Survival Curves. Long-Term prognostic impact of prosthesis-patient mismatch.** Event-free survival from (A) cardiovascular death according to iPOA, (B) cardiovascular death according to iEOA, (C) cardiac hospitalizations for acute HF and stroke according to iPOA, (D) cardiac hospitalizations for acute HF and stroke according to iEOA. (E) acute HF according to iPOA. (F) acute HF according to iEOA. (G) stroke according to iPOA. (H) stroke according to iEOA. P-value by log-rank test for trend

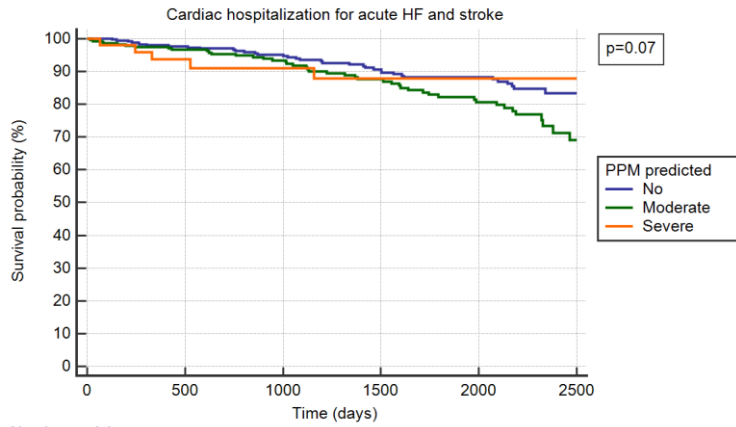
A.



B.

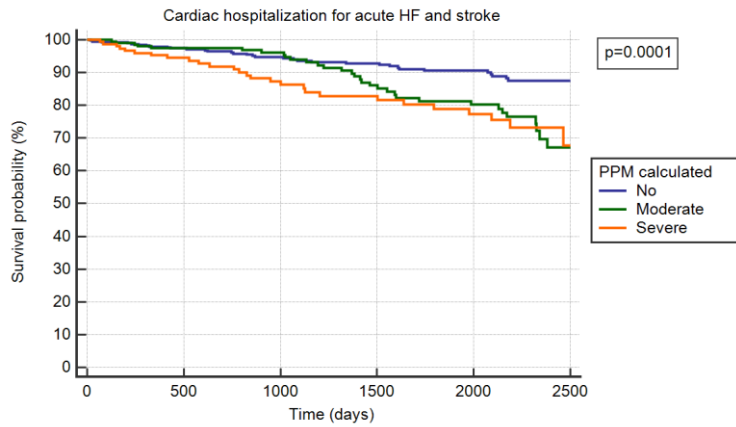


C.



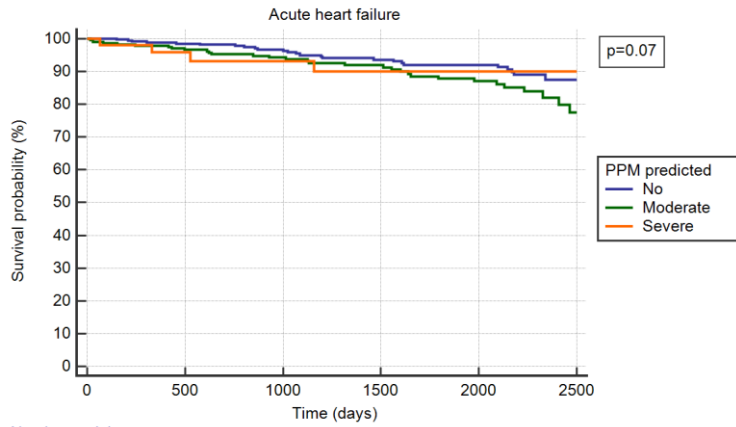
Number at risk	0	500	1000	1500	2000	2500
Group: No	374	288	245	187	145	53
Group: Moderate	288	222	186	135	102	30
Group: Severe	50	37	30	24	19	12

D.



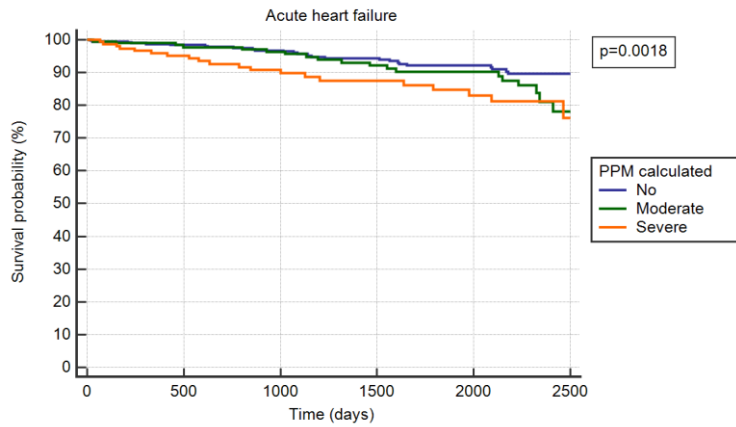
Number at risk	0	500	1000	1500	2000	2500
Group: No	405	321	268	211	170	71
Group: Moderate	202	151	137	93	71	24
Group: Severe	155	115	89	67	47	9

E.



Number at risk						
Group: No	372	287	244	188	146	51
Group: Moderate	288	223	187	139	105	32
Group: Severe	50	38	31	25	20	12

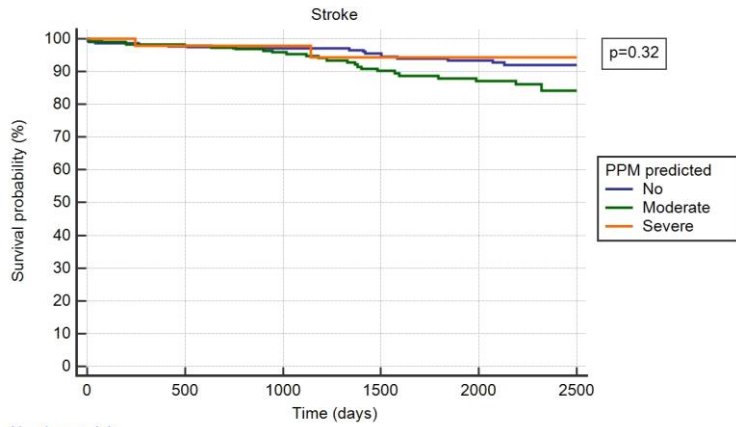
F.



Number at risk						
Group: No	403	322	269	213	170	70
Group: Moderate	202	152	137	96	77	25
Group: Severe	155	116	93	71	49	11

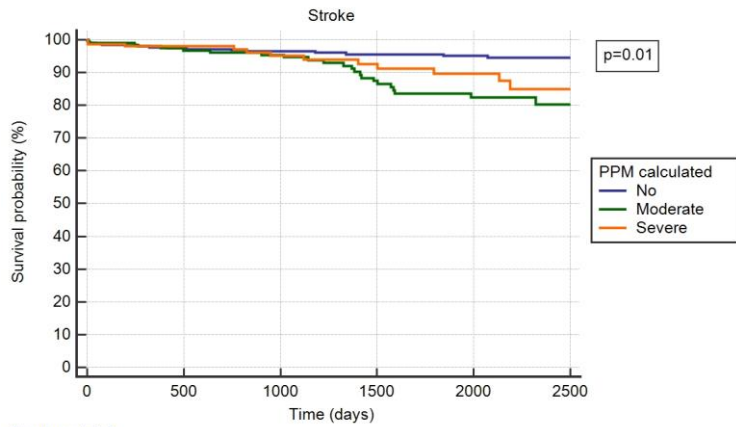


G.



Number at risk						
Group: No	374	286	246	189	147	49
Group: Moderate	288	222	184	131	104	30
Group: Severe	50	37	30	24	20	13

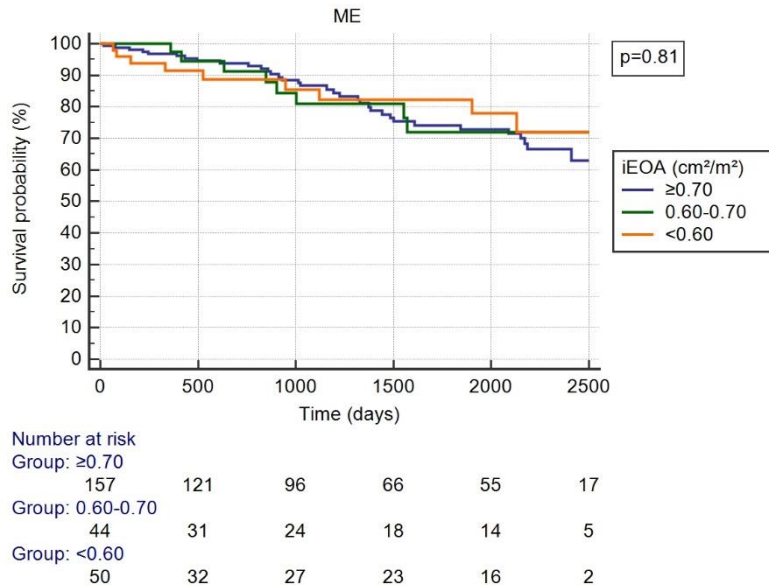
H.



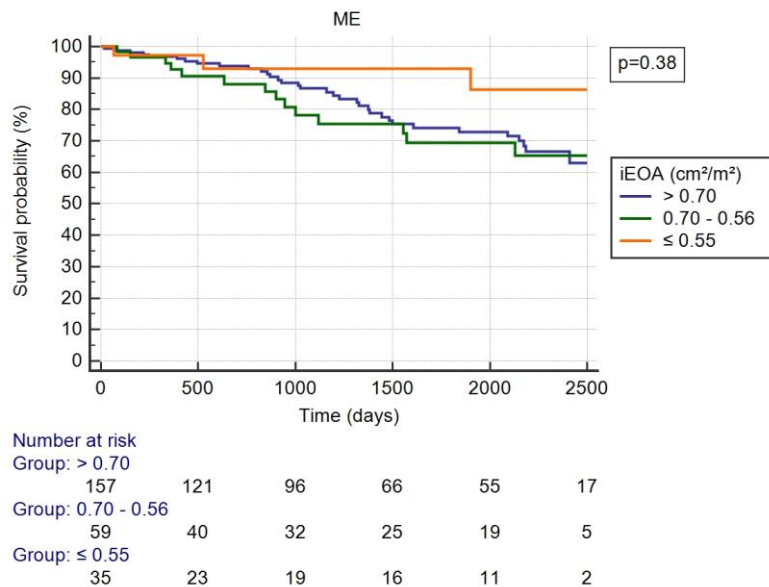
Number at risk						
Group: No	405	318	265	208	171	69
Group: Moderate	202	149	135	91	71	23
Group: Severe	155	116	92	69	50	8

**Online Figures 2. Kaplan-Meier Survival Curves. Long-Term prognostic impact of prosthesis-patient mismatch in obese patients.** Event-free survival according to definition of PPM suggested by (A) VARC2 recommendations and (B) EACVI recommendations. P-value by log-rank test for trend

A.

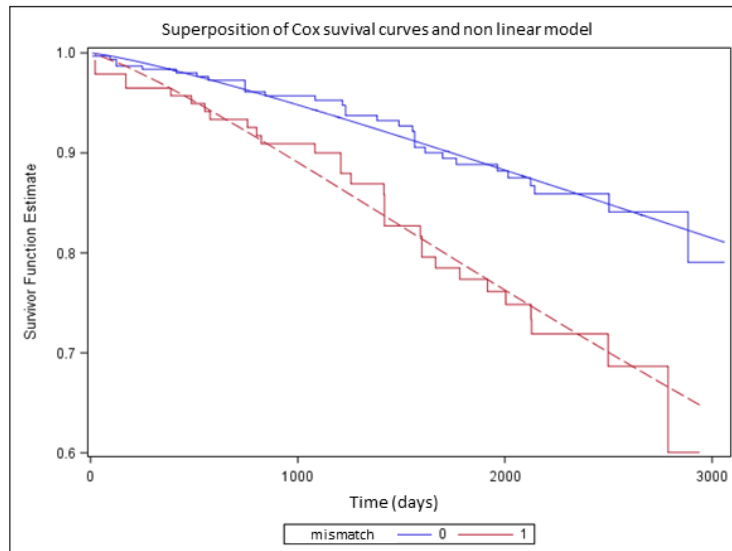


B.



**Online Figures 3. Analysis of mismatch effect using comparison between Cox and non-linear methods in (A) lean, (B) overweight and (C) obese patients**

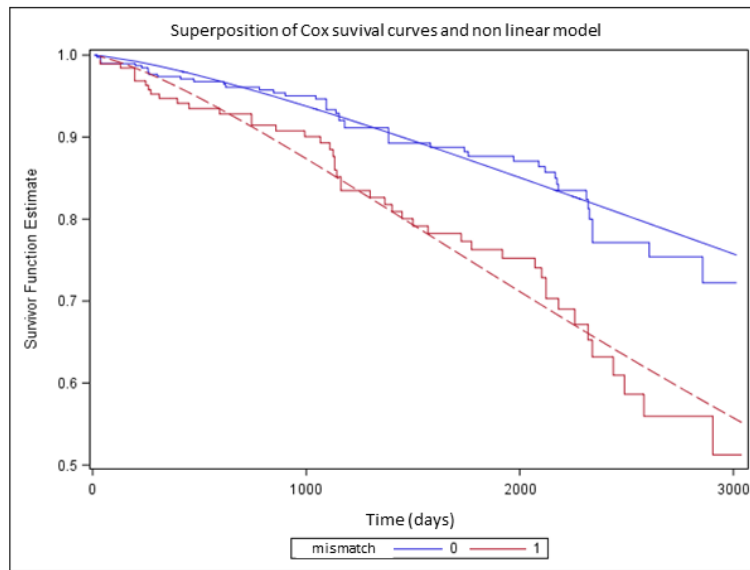
Online Figure 3A. Comparison of Cox and non linear methods in lean patients



Cox model (n=230) : mismatch effect HR=0.460 [0.226; 0.940] p=0.033

Non linear model (n=230) : : mismatch effect b1=-0.63 (SE= 0.31) p= 0.0400

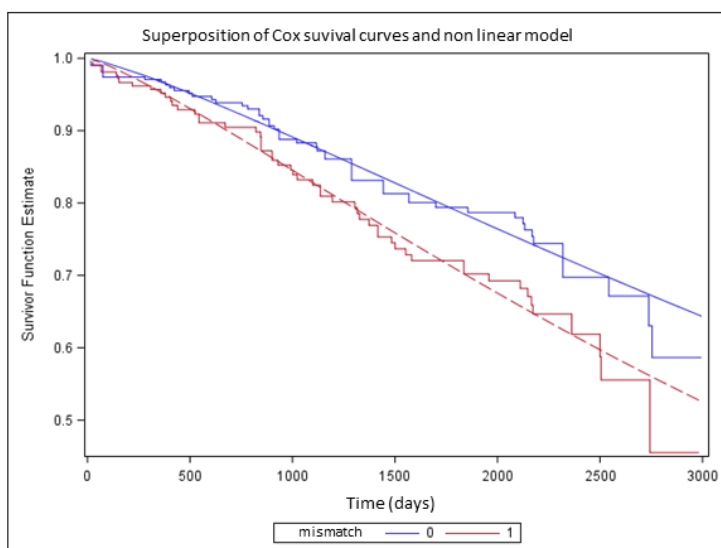
Online Figure 3B. Comparison of Cox and non linear methods in overweight patients



Cox model (n=278) : mismatch effect HR= 0.486 [0.268; 0.881] p=0.017

Non linear model (n=278) : mismatch effect b1=-0.56 (SE= 0.23) p= 0.018

Online Figure 3C. Comparison of Cox and non linear methods in obese patients



Cox model (n=251) : mismatch effect HR= 0.68 [0.39; 1.18] p=0.170

Non linear model (n=251) : mismatch effect b1=-0.31 (SE= 0.23) p= 0.188

**Online Table 1: Patients' characteristics according to the type of prosthesis implanted (n=762)**

<b>Online Table 1. Patients' characteristics according to the type of prosthesis implanted (n=762)</b>			
	Biological (n=618)	Mechanical (n=144)	p
<b><i>Pre-operative data</i></b>			
Age (years)	73.4 ± 8.4	57.8 ± 9.1	<0.0001
Gender Male n (%)	313 (50.6)	100 (69.4)	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.2 ± 5.2	28.1 ± 5.5	0.96
Body Mass Status			0.81
Lean n (%)	185 (30)	45 (31.3)	
Overweight n (%)	232 (37.5)	48 (33.3)	
Obese n (%)	201 (32.5)	51 (35.4)	
Smoker n (%)	107 (17.3)	51 (35.4)	<0.0001
Diabetes mellitus n %	159 (25.7)	34 (23.6)	0.59
Hypertension n %	401 (64.9)	77 (53.5)	0.009
Stroke n %	34 (5.5)	6 (4.2)	0.51
PAD n	68 (11)	12 (8.3)	0.34
NYHA n %			0.004
1	51 (8.3)	27 (18.7)	
2	386 (62.4)	86 (59.7)	
3	176 (28.5)	27 (18.7)	
4	5 (0.8)	4 (2.9)	
LVEF (%)	62 ± 8.3	59.4 ± 7.2	0.10
Max aortic velocity (m/s)	4.5 ± 0.6	4.6 ± 0.8	0.11
TAPSE (mm)	18.5 ± 4.3	24.1 ± 4.9	0.01
<b><i>Operative data</i></b>			
Concomitant CABG n (%)	170 (27.5)	24 (16.7)	0.007
CBP time (min)	85 [68-109]	92 [71-115]	0.02
POA (cm <sup>2</sup> ) (n=712)	1.72 ± 0.41	1.66 ± 0.37	0.14
iPOA (cm <sup>2</sup> ) (n=712)	0.92 ± 0.23	0.85 ± 0.18	0.001
<b><i>Post-operative data (discharge)</i></b>			
LVEF (%)	58 ± 9	57 ± 9	0.21
EOA (cm <sup>2</sup> )	1.73 ± 0.62	1.83 ± 0.67	0.08
iEOA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.93 ± 0.33	0.94 ± 0.34	0.69

*BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CABG: Coronary Artery Bypass graft; CBP: Cardiopulmonary By Pass; iEOA: Indexed Effective Orifice Area indexed; iPOA: Indexed Predictive Orifice Area; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; NYHA: New York Heart Association; PAD: Peripheral Artery Disease; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*

c. Perspectives

Nous avons donc montré que la définition du PPM demandait probablement a été affinée pour améliorer son impact pronostique. Le calcul de la surface prothétique en ETT avec l'unique cut-off de  $0,85\text{cm}^2/\text{m}^2$  était le meilleur paramètre pour prédire les évènements cardiovasculaires après un RVAo et doit donc être préféré à la surface prédite à partir de données in vitro. Néanmoins, l'impact du PPM n'a pas été montré chez le patient obèse et des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre comment l'obésité affecte le PPM et les évènements cardiovasculaires après RVAo.

### **PARTIE 3. Effet du moment de la journée sur la lésion myocardique secondaire à une chirurgie cardiaque et sa prévention par un antagonisme Rev-Erba**

---

#### *a. Introduction*

La chirurgie cardiaque avec CEC est à l'origine de lésions myocardiques d'ischémie-reperfusion associées à une augmentation de la survenue d'évènements cardiovasculaires et de la mortalité à court et à long terme. Il existe par ailleurs une variation diurne de la survenue d'évènements cardiovasculaires avec une incidence plus élevée de l'infarctus du myocarde au petit matin que le soir. Même si des effets du rythme circadien sur la tolérance à l'ischémie-reperfusion ont été montrés sur des modèles animaux, son impact chez l'homme reste controversé. Afin d'évaluer si le moment de la journée a des conséquences cliniques pertinentes, nous avons étudié l'incidence de la survenue d'évènements cardiaques dans une grande cohorte prospective de patients adressés pour un RVAo. Nous avons également testé l'effet du moment de la journée sur la lésion myocardique péri-opératoire dans une cohorte randomisée. Enfin, nous avons réalisé une analyse transcriptomique d'échantillons myocardiques afin d'identifier la ou les voies de signalisation impliquées.

#### *b. Publication N°3*

**Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erba antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study (published in The Lancet)**



### Perspectives

Nous avons donc prouvé que l'antagonisation de Rev- Erb $\alpha$  semble être une stratégie potentielle afin de limiter les lésions d'ischémie-reperfusion secondaires à une chirurgie cardiaque. L'objectif est donc par la suite de développer une solution thérapeutique adaptée ciblant l'horloge circadienne comme moyen de cardioprotection.

D'autres investigations sont nécessaires avant de comprendre pourquoi les patients opérés l'après-midi présentaient moins d'insuffisance cardiaque à distance de l'opération (500j). Nos hypothèses sont i) que cette modulation circadienne de l'ischémie-reperfusion s'applique également à d'autres organes (notamment le rein) et ii) que la réponse du myocarde et notamment le remodelage ventriculaire inverse après levée de la post-charge soit également modulée par l'horloge circadienne.

## **PARTIE 4. Impact du moment de la journée sur les lésions rénales aiguës péri-opératoires associées à la chirurgie cardiaque**

---

### *a. Introduction*

Nous avons récemment démontré qu'il existait une variation nycthémérale cliniquement pertinente de la tolérance myocardique aux lésions d'ischémie-reperfusion (IR) secondaires à une chirurgie cardiaque. Les patients subissant un RVAo dans l'après-midi présentant des lésions myocardiques péri-opératoires et une morbidité post-opératoire moins importantes que ceux opérés le matin. De manière intéressante, cette diminution du risque relatif pour les patients de l'après-midi était le résultat à la fois d'une diminution du taux d'IDM péri-opératoire de type V mais également d'une diminution de l'incidence d'insuffisance cardiaque (IC) aiguë à moyen terme.

Une insuffisance rénale aiguë (IRA), définie par une augmentation du taux sérique de créatinine, survient dans les quelques jours après une chirurgie cardiaque chez près d'un quart des patients. Plusieurs hypothèses ont été évoquées : hypotension péri-opératoire, production de néphrotoxines ou mécanismes inflammatoires. Même si les mécanismes exacts ne sont pas clairs, son impact pronostique est bien documenté non seulement sur la morbimortalité intra-hospitalière, mais aussi sur les événements à long terme. De manière intéressante, il a été décrit chez le rongeur une variation circadienne dans l'expression des gènes impliquant des acteurs potentiels de la tolérance à l'IR.

Nous pouvons donc supposer que le biorythme qui impacte la tolérance myocardique à l'IR pourrait également avoir un rôle sur les réactions systémiques péri-opératoires telles que l'inflammation et la fonction rénale.

L'objectif de notre étude était donc d'analyser dans une grande cohorte prospective l'incidence et les facteurs prédictifs d'une IRA postopératoire, son pronostic et l'impact du moment de la journée sur la fonction rénale postopératoire après RVAo.

Nous avons émis l'hypothèse que les patients opérés dans l'après-midi, qui présentaient moins d'IC à moyen terme avaient également une incidence plus faible d'IRA.

### *b. Publication N°4*

**Peri-operative acute kidney injury upon time-of-day cardiac surgery (under review)**

## **Peri-operative acute kidney injury upon cardiac surgery time-of-day.**

Sandro NINNI, MD <sup>a,b,c,d\*</sup> ; Claire SEUNES, MD <sup>a,b,c,d\*</sup> ; Staniel ORTMANS, MD <sup>a,b,c,d</sup> ;  
Stéphanie MOUTON, MD <sup>a,b,c,d</sup> ; Thomas MODINE, MD, PhD <sup>a</sup> ; Mohamed KOUSSA, MD <sup>a</sup>,  
Bruno JEGOU <sup>a</sup>, MD, Jean-Louis EDME, PhD <sup>e</sup> ; Bart STAELS, PhD <sup>a,b,c,d,f</sup> ; David  
MONTAIGNE, MD, PhD <sup>a,b,c,d</sup> ; Augustin COISNE, MD <sup>a,b,c,d</sup>

a. CHU Lille, Department of Clinical Physiology and Echocardiography, Heart Valve Clinic,  
F-59000 Lille, France

b. European Genomic Institute for Diabetes (E.G.I.D) - Univ Lille F-59000 Lille, France

c. Inserm, U1011, F-59000 Lille, France;

d. Institut Pasteur de Lille, F-59019 Lille, France

e. EA 4483, IMPECS: IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé Humaine, University of  
Lille,  
CHU Lille, France

f. UF8832 - Biochimie Automatisée, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHU of  
Lille, Lille, 59000, France.

\* SN and CS equally contributed to this study.

Co-corresponding authors: Sandro NINNI & Augustin COISNE, Explorations Fonctionnelles  
Cardio- Vasculaires –Centre des Valvulopathies - CHU Lille 59000 Lille FRANCE. Tél: (33)  
3 20449662

sandro.ninni@chru-lille.fr & [augustin.coisne@chru-lille.fr](mailto:augustin.coisne@chru-lille.fr)

**Funding.** Fondation de France, Fédération Française de Cardiologie, CPER-  
Centre Transdisciplinaire de Recherche sur la Longévité TOMIS-ageing, EU-FP7-  
Eurhythdia

## **ABSTRACT**

**Background:** A relevant morning-afternoon variation in ischemia-reperfusion (IR) insult and heart failure (HF) after cardiac surgery has been recently demonstrated. We speculated that the biorhythm impacting myocardial tolerance to IR might also impact systemic reactions involved in acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. We aimed at investigating the incidence, determinants and prognostic impact of AKI in a large prospective cohort of patients referred for a surgical aortic valve replacement (SAVR) according to surgery time-of-day.

**Methods:** Between 2009 and 2015, we prospectively explored all consecutive patients referred to our Heart Valve Center (CHU Lille) for a first SAVR. Patients undergoing morning and afternoon SAVR were matched into pairs by propensity score and followed for major events (ME) i.e. cardiovascular death, cardiac hospitalization for acute HF and post-operative myocardial infarction. AKI was defined by an increase in serum creatinine within 72 hours after SAVR and was graded using KDIGO classification.

**Results:** In the matched population (n=596 patients), AKI occurred in 20% of patients. After multivariable adjustment, medical history of hypertension, pre-operative renal function impairment and cardio-pulmonary bypass duration were independent predictors of AKI onset. Post-operative AKI was significantly associated with increased occurrence of ME and specifically of cardiac hospitalization for HF (p=0.0035 and p=0.0071, respectively) during the 500 days following SAVR. Finally, AKI occurrence or severity were similar between the morning and afternoon groups (p=0.98 and p=0.99, respectively).

**Conclusion:** We showed that despite the current high-quality patient management during and following SAVR, peri-operative AKI remains frequent, developing in 20% of patients, and clearly worsens mid-term post-operative outcomes. AKI more often develops in patients with pre-operative chronic kidney disease and long duration of cardiac surgery but is not influenced by surgery time-of-day.

**Key words:** aortic valve replacement; circadian rhythm; peri-operative kidney injury; heart failure

## **ABBREVIATIONS**

**AKI:** acute kidney injury

**AS:** aortic stenosis

**CABG:** coronary artery by-pass graft

**CPB:** cardiopulmonary bypass

**HF:** heart failure

**IR:** ischemia-reperfusion

**LVEF:** left ventricular ejection fraction

**SAVR:** surgical aortic valve replacement

## **INTRODUCTION**

Despite the emergence of transcatheter aortic valve replacement (TAVR), the number of high-risk patients undergoing surgical aortic valve replacement (SAVR) for severe aortic stenosis (AS) remains significant because of the ageing population, its associated co-morbidities such as diabetes mellitus and renal failure, and the usual indication for combined surgery, i.e. coronary artery bypass graft (CABG) with concomitant valve and/or aortic surgery. These high-risk patients are more prone to peri-operative complications resulting in worse clinical outcomes.

We recently demonstrated a clinically relevant morning-afternoon variation in myocardial tolerance to the controlled ischemia-reperfusion (IR) insult imposed during cardiac surgery, with patients undergoing SAVR in the afternoon displaying lower peri-operative myocardial injury and post-operative morbidity than those operated on in the morning (1). Importantly, this decreased relative risk for afternoon patients was the result of both a decreased of immediate peri-operative myocardial infarction rate and acute heart failure (HF) months after surgery. Although myocardial loss *per se* was intuitively related to post-operative HF, the decreased perioperative myocardial injury in the afternoon was probably not the sole parameter responsible for the decreased incidence of subsequent HF in the afternoon group.

Post-operative acute kidney injury (AKI), defined on the basis of an increase in serum creatinine level, occurs in almost one quarter of patients within few days following cardiac surgery (2,3), speculatively as a result of perioperative hypotension, nephrotoxins and inflammation (4–7). Although the exact mechanisms responsible for post-operative AKI remain unclear, its prognostic impact is well documented not only regarding intra-hospital morbi-mortality but also long-term events, such as incomplete renal recovery with ongoing kidney disease, requirement for chronic hemodialysis, cardiovascular events, and all-cause death (8,9).

Renal physiology is characterized by 24-h periodicity and contributes to circadian variability of blood pressure levels, hydro-electrolytic and acid-base balance, reabsorption of small solutes and hormone production. We speculated that the biorhythm impacting myocardial tolerance to IR might

also impact systemic processes such as peri-operative inflammation, renal function impairment, and subsequent cardiovascular complications following surgery.

We thus investigated in a large cohort the incidence, predictors and prognosis of AKI after SAVR for AS, as well as the impact of surgery time-of-day on post-operative AKI incidence and severity. We hypothesized that patients operated on in the afternoon displayed lower mid-term HF occurrence as a result of lower incidence and/or severity of AKI.



## **METHODS**

### **Study population and design**

We prospectively included all patients referred to our Heart Valve Center (CHU Lille, France) for SAVR (with or without coronary artery bypass graft) between January 2009 and December 2015 (ref Lancet). Patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF)<50%, another significant valvular disease, a medical history of previous cardiac surgery, or congenital heart diseases were excluded. The local ethics committee approved the protocol and patients gave informed consent. Among the included cohort, propensity score matching was used to select comparable morning and afternoon groups as described below. Postoperative clinical outcome was assessed in these 1:1 matched populations.

### **Cardiac Surgery**

Anaesthesia, cardiopulmonary bypass (CPB), cardioplegia, and surgical procedures were performed in the same way for all surgeries according to standard guidelines (ref Lancet). Anaesthesia was induced with intravenous sufentanil (1.0–1.5 µg/kg) and propofol (0.5–1.5 mg/kg), and maintained with end-tidal sevoflurane (1.7% of the expired fraction). Surgery was done using normothermic cardiopulmonary bypass and repeated antegrade cold crystalloid-blood cardioplegia.

### **Renal function**

Peri-operative AKI was defined by an increase in serum creatinine within 72 hours after SAVR and was graded using the International Kidney Disease: Improving Global Outcomes classification (KDIGO) criteria as follows: grade 1: post-op serum creatinine 1.5–1.9 times baseline or an increase in serum creatinine  $\geq 26.5$  µmol/L; grade 2: post-op serum creatinine

2.0–2.9 times baseline; and grade 3: post-op serum creatinine 3 times baseline or increase in serum creatinine to  $\geq 353.6$   $\mu\text{mol/L}$  or initiation of renal replacement therapy (10).

### **Follow-up**

All patients underwent clinical follow-up during the 500 days after surgery as previously described (ref Lancet). Data were obtained from medical records and interviews with the general practitioners of the patients. Recorded clinical events were: major adverse cardiac events, including cardiovascular death, post-operative myocardial infarction, and admission to hospital for acute heart failure. Each endpoint was centrally reviewed by two independent cardiologists who were masked to the time of the day that the patient had surgery. In case of disagreement, the endpoint was discussed with a third cardiologist.

Cardiovascular (CV) death was defined according to the International Classification of Diseases tenth revision (ICD-10 codes I00-I78. Myocardial infarction (MI) included myocardial infarction after discharge, defined as an increase in serum hs cardiac troponin T (hs-cTnT) concentration (ROCHE diagnostics) from baseline to at least twice the upper limit of normal, together with evidence of myocardial ischaemia, such as angina symptoms or electrocardiographic changes, including persistent ST-segment or T-wave changes or new Q-waves. Admission to hospital for acute heart failure was defined as hospital admission for dyspnoea, peripheral oedema, or both, with elevated blood natriuretic peptide adjusted for age and renal function.

### **Propensity score matching**

To evaluate the potential role of time-of-the-day surgery in AKI incidence, a propensity score matching was used to select comparable groups of patients and to mitigate the effect of a potential selection bias to evaluate AKI according to surgery time-of-day. The propensity

matching score was estimated by multivariable logistic regression as previously described (ref Lancet). In the regression model, surgery time-of-day was the dependent variable. The independent variables were chosen because of their prognostic significance in the previously published literature (11–14) or our cohort and were: age, sex, serum creatinine concentration, medical history of diabetes mellitus, indexed left ventricle mass, Euroscore II, concomitant CABG, and aortic cross-clamping duration. After estimation of the propensity score, patients in the morning group were matched in a 1:1 ratio to those in the afternoon group. The optimal matching algorithm with a caliper size of within 1% of the estimated propensity score was used to construct a matched-paired sample.

### **Statistical power calculation**

Based on the incidence of post-operative AKI published in literature (3,15), i.e. 20 to 30%, and our previous study in this 1:1 matched population of 596 patients (1), we hypothesized:

- a morning-afternoon effect on AKI incidence of the same magnitude as observed for major cardiac event incidence the months following AVR, i.e. HR=0.5[0.32-0.77] for time-of-day effect (pm vs am) (1).
- an incidence of AKI of 30% following morning SAVR and of 15% following afternoon SAVR.

With such a difference, we would get a type 1 error probability of 1% and a statistical power of 95% by comparing a minimum of 273 patients per group.

### **Statistical analysis**

Continuous variables were tested for normality with Shapiro test, and were given as mean±SD. Continuous variables with no Gaussian distribution are given as median (IQR). Categorical variables were given as percentages of individuals. Bivariate comparisons were performed using the t test for normally distributed continuous variables or the Mann-Whitney U test for variables not normally distributed. Bivariate comparisons of categorical

variables were done with the  $\chi^2$  test.

Time-related clinical events were plotted with Kaplan-Meier curves according to AKI occurrence and compared with log-rank test. Logistic regression stepwise model was used to evaluate the determinants of AKI adjusting for potential confounding variables. Variables with a value of  $p < 0.10$  on univariable analysis were incorporated into the multivariable model. A value of  $p < 0.05$  was judged to be statistically significant. All analyses were done using MedCalc v16.4 (Olstead, Belgium).

## **RESULTS**

### **Population baseline characteristics**

Among 648 patients referred for a first SAVR and included, the propensity score matching resulted in two well-matched populations with very similar pre-operative and intra-operative characteristics: 298 patients operated on in the morning and 298 operated on in the afternoon. Detailed characteristics of these 596 patients have been detailed in a previous publication by our group (1) and are presented in Table 1 according to post-operative AKI occurrence.

Based on KDIGO criteria, 117 (19.6%) patients developed post-operative AKI, with grade 1 for 96 patients (16.1%), grade 2 for 17 patients (2.8%) and grade 3 for 4 patients (0.7%). No patients underwent renal replacement therapy. Patients developing AKI after SAVR were significantly older, with higher BMI and pre-operative Euroscore II, and had more frequently medical history of chronic hypertension and chronic kidney disease. Interestingly, a longer cardio-pulmonary bypass duration was significantly associated with post-operative AKI onset.

After multivariable adjustment, pre-operative renal function impairment as assessed by MDRD clearance, medical history of hypertension and CPB duration were independent predictors of AKI onset (Table 2).

After a follow-up of 500 days, ME occurred in 31 patients (5.2%) with 15 cardiovascular deaths, 19 cardiac hospitalizations for acute heart failure and 2 MI after SAVR discharge. Post-operative AKI onset worsened mid-term prognosis with increased occurrence of ME and specifically cardiac hospitalization for HF in comparison to patients free from AKI (Table 3 & Figure 1).

### **AKI according to surgery time-of-day**

In contrast to our hypothesis, despite the already demonstrated impact of surgery time-of-day on heart failure incidence months after SAVR (1), no difference was observed between the patients operated in afternoon and those operated in the morning regarding AKI incidence (20% vs 20%;  $p=0.92$ ) (Table 4). Along the same line, AKI severity was similar between the two groups ( $p=0.98$  by Chi2 for trend) (Table 4).

## **DISCUSSION**

Exploring the peri-operative AKI upon surgery time-of-day in a large cohort of patients with severe AS referred for SAVR, we demonstrated that: a) AKI occurred in a fifth of the patients and was independently associated with higher pre-operative serum creatinine level and surgery duration, b) AKI onset was associated with increased incidence of cardiac hospitalization for HF during the 500 days after SAVR, c) AKI incidence and severity were not influenced by surgery time-of-day.

### **Incidence, determinants and prognosis of AKI**

A very large range of AKI incidence is reported in cardiac surgery literature resulting from different definitions of AKI, i.e. KDIGO, RIFLE or AKIN criteria (16–18). Exploring, 50314 patients referred for cardiac surgery, Hobson et al. reported a prevalence of 39% of AKI with RIFLE criteria (8), while Dardashti et al reported a prevalence of 11.4 % based on creatinine level, and 32.9% based on MDRD eGFR (i.e. RIFLE criteria) in 5746 patients undergoing CABG surgery (15). Using AKIN Criteria on 1881 patients undergoing cardiac surgery, Bastin et al reported an incidence of AKI of 24.9%(19).

We used the KDIGO criteria for AKI definition and staging, which recently demonstrated greater sensitivity to predict AKI-associated morbi- mortality (20). In line, post-operative AKI, which occurred in one-fifth of our population, was associated with ME occurrence the months following SAVR.

Many pre-operative factors have been previously associated with AKI after cardiac surgery such as female gender, older age, pre-existing CKD, previous cardiac surgery, longer cardiopulmonary bypass (CPB) duration, diabetes mellitus, hypertension, obesity, congestive heart failure and low left ventricular ejection fraction (21). In our population undergoing

SAVR, we identified hypertension, pre-operative MDRD clearance and CPB duration as risk factors of AKI onset. While a role of hypoperfusion/ischemia imposed on kidney during CPB is evoked in AKI pathophysiology, conflicting data have been reported regarding the potential impact of CPB on renal function. In a systematic review including 33 randomized controlled trials (RCTs), Cheungpasitporn et al. showed that off-pump CABG might be associated with reduced risk of AKI (RR 0.87, 95% CI 0.77–0.98) compared to on-pump CABG (22). Conversely, two large RCTs, the CORONARY and ROOBY studies, suggested that the renal impact of CPB is very limited without survival benefit and renoprotection offered by off-pump compared to on-pump surgery (23-25).

In line with previous studies, our findings showed that a special attention should be paid to patients undergoing SAVR with hypertension or pre-operative impaired renal function and presenting (26). Several risk prediction models for AKI have been developed to identify and closely monitor high-risk patients and initiate efficient preventive and therapeutic strategies as recommended (27). For example, the Cleveland Clinic Score (28), the Mehta Score (29), and the Simplified Renal Index (SRI) score (30) are validated to predict the occurrence of severe AKI requiring dialysis. However, all these scores are based on heterogenous studies with different type of cardiac surgery, CABG representing the most important, and to date there is no recommendation to use a specific score. Moreover, SAVR was performed in a limited number of patients and further investigations are needed to design suitable risk scores in this elderly population.

Previous studies showed that severe AKI was independently associated with increased post-operative mortality, intensive care unit length of stay, and cost of care (31): Chertow et al. showed on 42773 patients who underwent CABG or valvular heart surgery that AKI requiring dialysis was associated with almost 8-fold increased mortality (32). Lassnig et al. showed that small changes in serum creatinine within 48h postoperatively were associated



with a 2fold increase in 30-day mortality (OR: 2.04 (95% CI, 1.32 to 3.16)) (33). In our SAVR cohort, we showed that AKI is associated with almost 3-fold increase of ME onset during follow-up, particularly regarding cardiac hospitalizations for HF. Interestingly, Hobson et al. have reported that the risk of death associated with AKI remained high 10 years after cardiac surgery regardless of other risk factors, even for patients with complete renal recovery (3).

### **AKI according to surgery time-of-day**

Several major mechanisms have been put forward to explain the development of AKI, including hypoperfusion, ischaemia–reperfusion injury, neurohumoral activation, inflammation, oxidative stress, nephrotoxins and mechanical factors (7). Understanding the mechanisms involved in AKI appears to be a key element in identifying potential therapeutic targets, preventing AKI and limiting its prognostic impact, even in case of transient AKI.

Kidney exhibits a transcriptional variation of gene expression over the time (34). Bench-studies have identified circadian rhythm as a major actor involved in ischemia-reperfusion process. Durgan et al. showed in rodent study that hearts subjected to ischemia-reperfusion at the sleep-to-wake transition resulted in 3.5-fold increases in infarct size compared to hearts subjected to ischemia at the wake-to-sleep transition (35). In line, we have recently demonstrated that peri-operative myocardial injury during SAVR is influenced by biorhythm (1). We speculated that the biorhythm impacting myocardial tolerance to IR might also impact systemic processes such as peri-operative inflammation, renal function impairment, and subsequent cardiovascular complications following surgery. Contrary to our hypothesis, we did not show any impact of the time-of-day surgery on the occurrence of AKI. Moreover, this result suggests that other mechanisms are involved in the variation of post-operative HF incidence upon SAVR time-of-day (1).

## **Limitations**

Our study was not specifically designed to assess the impact of time-of-day on postoperative renal function. However, the sample size allowed to test our post-hoc analysis with acceptable risks for type 1 and type 2 errors. Moreover, serum creatinine was routinely measured before and the days following SAVR, allowing to evaluate AKI incidence and severity based on KIGO criteria.

## **CONCLUSION**

Exploring the peri-operative acute kidney injury upon cardiac surgery time-of-day we showed that AKI occurred in 20% of the patients after aortic valve replacement, especially in patients with hypertension, decreased pre-operative creatinine clearance and for whom surgery duration was long. AKI was associated with poor long-term outcome after surgery but was not influenced by surgery time-of-day.

**Table 1. Patients' characteristics according to AKI onset.**

	No AKI (n=479)	AKI (n=117)	p-value
<b>Preoperative data</b>			
Age (year)	70 (10)	73 (9)	<b>0.005</b>
Gender Male n (%)	258 (54)	64 (55)	0.87
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (5)	29 (6)	<b>0.024</b>
Hypertension n (%)	289 (61)	91 (78)	<b>0.0004</b>
Diabetes Mellitus n (%)	128 (27)	41 (35)	0.071
Left ventricular ejection fraction (%)	62 (8)	61 (8)	0.071
Baseline creatinine serum level (μmol/l)	80 [62;97]	97 [80;133]	<b>&lt;0.001</b>
MDRD Clearance (ml/min/m)	81 (25)	61 (27)	<b>&lt;0.001</b>
Cockroft Clearance (ml/min)	75 [57;98]	56 [42;79]	<b>&lt;0.001</b>
Preoperative CKD stage			<b>&lt;0.0001</b>
1	158 (33)	13 (11)	
2	222 (46)	49 (42)	
3	93 (19.5)	39 (33)	
4	5 (1)	9 (8)	
5	1 (0.2)	7 (6)	
Euroscore II (%)	1.69 (1.29)	2.13 (1.38)	<b>0.0011</b>
STS Score morbidity (%)	11.3 (6)	15.7 (8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Operative data</b>			
Concomitant CABG n (%)	119 (25)	32 (27)	0.58
Cardiopulmonary bypass duration (min)	91 (31)	100 (33)	<b>0.002</b>
Aortic cross clamp duration duration (min)	73 (28)	80 (31)	<b>0.017</b>
<b>Postoperative renal function</b>			
No AKI	479 (100)	-	
AKI grade 1	-	96 (82)	
AKI grade 2	-	17 (14.5)	
AKI grade 3	-	4 (3.5)	
Creatinine fold change*	1.01 (0.14)	1.63 (0.41)	<b>&lt;0.001</b>
Creatinine delta (μmol/l)**	0 [-9; +9]	44 [26;97]	<b>&lt;0.001</b>

Variables are given as the mean ± SD, median [1<sup>st</sup> quartile-3<sup>rd</sup> quartile] or number (percentage). AKI: acute kidney injury. BMI: body mass index. CABG: coronary artery bypass graft. COPD: Chronic obstructive pulmonary disease. CPB: LVEF: left ventricular ejection fraction. MI: myocardial infarction. \*Creatinine fold change: postoperative creatinine peak/preoperative creatinine ratio. \*\*Creatinine delta: postoperative creatinine peak-preoperative creatinine serum level.

**Table 2. Independent determinants of AKI**

	Multivariable analysis		
	$\beta \pm SE$	HR (95% CI)	p-value
Age (years)	0.015 $\pm$ 0.014		0.28
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.028 $\pm$ 0.020		0.17
Hypertension		<b>1.94[1.17-3.24]</b>	<b>0.011</b>
Pre-operative MDRD	<b>-0.031<math>\pm</math>0.005</b>		<b>&lt;0.0001</b>
Euroscore II	-0.018 $\pm$ 0.086		0.84
CPB duration (min)	<b>0.012<math>\pm</math>0.0034</b>		<b>0.0006</b>

Variables with a p-value < 0.05 in bivariate analysis were entered in a multivariate model with no selection of variables, i.e. age, BMI, hypertension, preoperative MDRD clearance, CardioPulmonary Bypass duration and Euroscore II.

**Table 3. Post-operative events according to AKI onset**

	No AKI	AKI	HR (95% CI) for AKI effect (AKI vs no AKI)	P value
Major adverse cardiac event	19 (4)	12 (10.3)	2.80 [1.13-6.96]	0.0035
Cardiovascular death	10 (2.1)	5 (4.2)	2.19 [0.60-8]	0.14
Acute heart failure	11 (2.3)	8 (6.8)	3.26 [1.02-10.4]	0.0071

Data are n(%) major cardiac events included cardiovascular death, myocardial infarction, and admission to hospital for acute heart failure. P value calculated by log-rank test. HR (95%) calculated by Cox's proportional hazard regression. HR=hazard ratio.

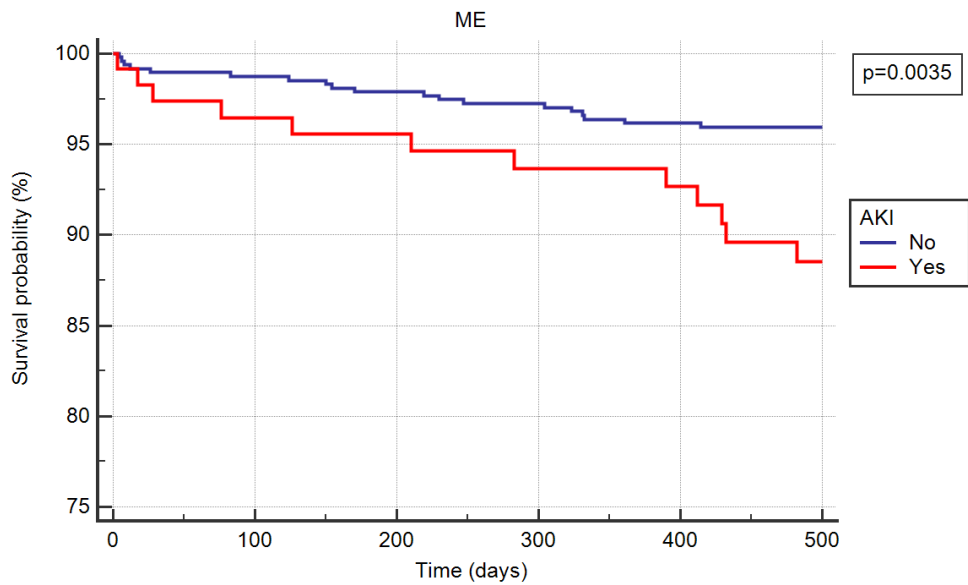
**Table 4. Patients' characteristics and AKI incidence according to surgery time-of-day.**

	Morning surgery (n=298)	After noon surgery (n=298)	p-value
<b>Preoperative data</b>			
Age (years)	71 (10)	71 (10)	0.88
Gender Male n (%)	162 (54%)	160 (54%)	0.93
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28 (6)	29 (6)	0.38
Hypertension n (%)	187 (64%)	193 (65%)	0.83
Diabetes mellitus n (%)	85 (29%)	84 (28%)	0.92
Left ventricular ejection fraction (%)	62 (8)	62 (8)	0.67
Baseline creatinine serum level (umol/l)	80 [71;96]	80 [71; 99]	0.78
MDRD Clearance at baseline (ml/min)	79 (26)	75 (27)	0.111
Cockroft Clearance at baseline (ml/min)	73 [54; 99]	70 [52; 92]	0.295
Preoperative CKD stage			0.0917
1	91 (30.5%)	80 (26.8%)	
2	139 (46.6%)	132 (44.3%)	
3	60 (20.1%)	72 (24.2%)	
4	4 (1.3%)	10 (3.4%)	
5	4 (1.3%)	4 (1.3%)	
Euroscore II (%)	1.78 (1.32)	1.76 (1.32)	0.870
STS Score morbidity(%)	12.1 (6.5)	12.1 (6.6)	0.99
<b>Operative data</b>			
Concomitant CABG n (%)	81 (27%)	70 (24%)	0.40
Cardiopulmonary bypass duration (min)	93 (32)	92 (31)	0.83
Aortic cross clamp duration (min)	74 (30)	74 (27)	0.90
<b>Postoperative renal function</b>			
AKI	59 (20%)	58 (20%)	0.92
No AKI	239 (80%)	240 (80%)	
Grade 1	49 (16.4%)	47 (15.8%)	1
Grade 2	8 (2.7%)	9 (3.0%)	
Grade 3	2 (0.7%)	2 (0.7%)	
Creatinine fold change*	1.14 (0.34)	1.13 (0.32)	0.80
Creatinine delta (umol/l)**	8.84 [-8.84; 17.7]	0 [0; 17.7]	0.89

Data are mean (SD), median [interquartile range] or n (%). P-value by t-test of. Chi2 test for categorical data.# Chi-2 for trend AKI: acute kidney injury. \*Creatinine fold change: postoperative creatinine peak/preoperative creatinine ratio. \*\*Creatinine delta: postoperative creatinine peak-preoperative creatinine serum level.

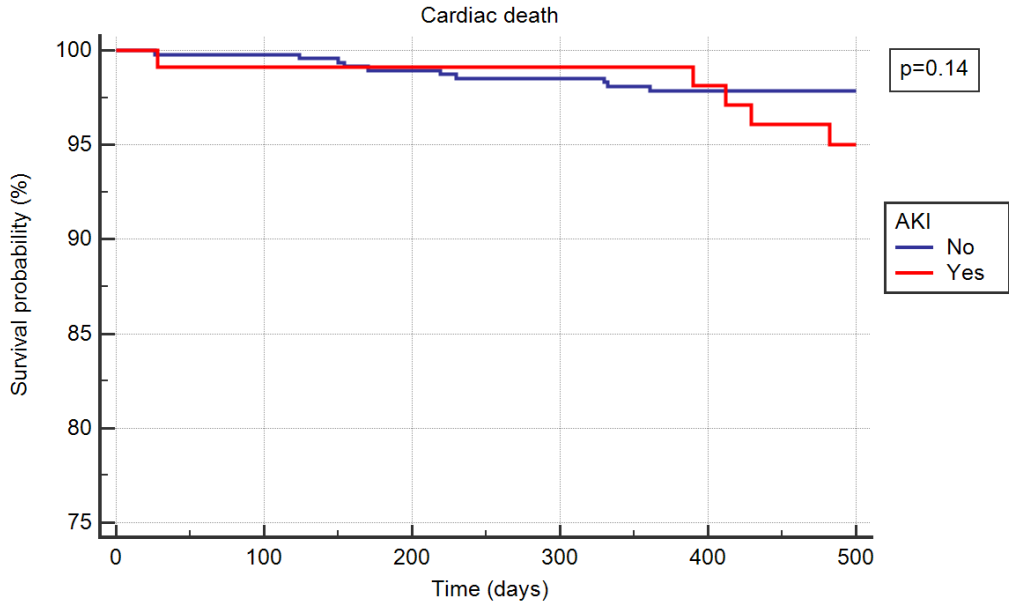
**Figure 1. Kaplan-Meier Survival Curves. Long-Term prognostic impact of AKI in matched population (n=596).** Event-free survival from (A) major events (ME), (B) cardiovascular death and (C) cardiac hospitalization for acute heart failure according to post-operative AKI onset. p-value by log-rank test.

A.



Number at risk		0	100	200	300	400	500
Group: No		479	464	460	450	425	403
Group: Yes		117	105	103	98	92	84

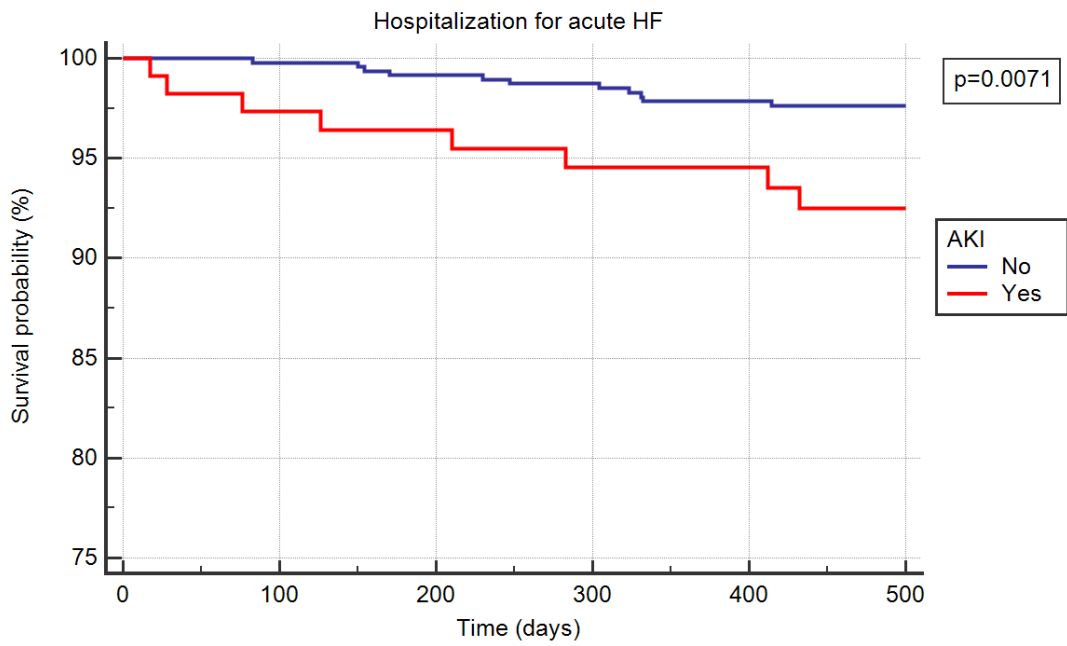
B.



Number at risk

Time (days)	0	100	200	300	400	500
Group: No	479	470	466	457	434	412
Group: Yes	117	108	107	104	98	90

C.



Number at risk

Time (days)	0	100	200	300	400	500
Group: No	479	468	464	454	429	407
Group: Yes	117	106	104	99	94	86



## References.

1. Montaigne D, Marechal X, Modine T, Coisne A, Mouton S, Fayad G, et al. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erb $\alpha$  antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jan 6;391(10115):59–69.
2. Bove T, Monaco F, Covello RD, Zangrillo A. Acute renal failure and cardiac surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009;1(3):13–21.
3. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2444–53.
4. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, Shaw A, Stafford-Smith M, Patel UD. Emerging Concepts in Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Dec;12(4):320–30.
5. Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H, Chukwuemeka A, Anderson J, et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2014 May 17;9:89.
6. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2002 Nov;62(5):1539–49.
7. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Nov;13(11):697–711.
8. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg*. 2015 Jun;261(6):1207–14.
9. Najjar M, Yerebakan H, Sorabella RA, Donovan DJ, Kossar AP, Sreekanth S, et al. Acute kidney injury following surgical aortic valve replacement. *J Card Surg*. 2015 Aug;30(8):631–9.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(2):R31.
11. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):585–91.
12. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1408–17.
13. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, et al. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1397–407.
14. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2013 Aug 17;382(9892):597–604.

15. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Brondén B, Bjursten H. Incidence, dynamics, and prognostic value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Feb;147(2):800–7.
16. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(1):R16.
17. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, Bhabra M, Tilling K, Sterne JA, et al. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Crit Care Lond Engl.* 2014 Nov 20;18(6):606.
18. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2013 Feb;6(1):8–14.
19. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller G-P, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care.* 2013 Aug;28(4):389–96.
20. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2014 Jul 8;18(4):R144.
21. Coleman MD, Shaefi S, Sladen RN. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011 Feb;24(1):70–6.
22. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, O Corragain OA, Edmonds PJ, et al. Comparison of Renal Outcomes in Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Nephrol Carlton Vic.* 2015 May 13;
23. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Effects of Off-Pump and On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 1 Year. *N Engl J Med.* 2013 Mar 28;368(13):1179–88.
24. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1489–97.
25. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1827–37.
26. Benedetto U, Angeloni E, Luciani R, Refice S, Stefanelli M, Comito C, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: does rhabdomyolysis play a role? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):464–70.
27. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179–84.
28. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2005 Jan;16(1):162–8.
29. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2006 Nov 21;114(21):2208–16; quiz 2208.

30. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis J-Y, Rao V, Chan CT, Granton JT, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA*. 2007 Apr 25;297(16):1801–9.
31. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth*. 2016 Dec;19(4):687–98.
32. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med*. 1998 Apr;104(4):343–8.
33. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2004 Jun;15(6):1597–605.
34. Bonny O, Vinciguerra M, Gumz ML, Mazzoccoli G. Molecular bases of circadian rhythmicity in renal physiology and pathology. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Oct 1;28(10):2421–31.
35. Durgan DJ, Pulinilkunnil T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH, et al. Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock. *Circ Res*. 2010 Feb 19;106(3):546–50.
36. Keller M, Mazuch J, Abraham U, Eom GD, Herzog ED, Volk H-D, et al. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 15;106(50):21407–12.

c. Perspectives

Nous avons donc montré que le RVAo était associé à une lésion rénale aiguë péri-opératoire dans 20% des cas, en particulier chez les patients hypertendus, avec une clairance de la créatinine diminuée en préopératoire et un temps de CEC plus long. Cette lésion rénale aiguë était associée à un mois bon pronostic à long terme mais n'était pas influencée par le moment de la journée de la chirurgie.

D'autres études complémentaires seront nécessaires pour déterminer pourquoi les patients opérés l'après-midi présentaient moins de complications cardiovasculaires à distance de l'opération, en particulier moins d'insuffisance cardiaque.

## **PARTIE 5. Impact pronostique des paramètres de fonction ventriculaire droite longitudinale après remplacement valvulaire aortique**

---

### *a. Introduction*

La fonction VD est étroitement liée au pronostic dans de nombreuses maladies cardiovasculaires telles que l'insuffisance cardiaque, la cardiomyopathie ischémique ou les valvulopathies. La géométrie complexe du VD et la mauvaise définition de son endocarde rendent difficile l'évaluation quantitative de la fonction du RV. Les paramètres de la fonction systolique longitudinale, à savoir l'excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE) et la vitesse systolique maximale de l'anneau tricuspide (S TDI) sont utilisés pour quantifier la fonction VD en pratique quotidienne. Une altération de ces paramètres après chirurgie cardiaque est décrite depuis plus de 40 ans. Diverses hypothèses ont été avancées : une lésion myocardique aiguë secondaire au clampage aortique péri-opératoire et à la CEC ou une embolie gazeuse dans l'artère coronaire droite, ou des effets délétères de l'ouverture du sac péricardique sur la forme et la contractilité du VD. Indépendamment des mécanismes sous-jacents, l'évolution et l'impact pronostique de cette altération des paramètres de fonction longitudinale du VD restent inconnus.

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer dans une grande cohorte prospective (i) l'évolution naturelle et (ii) la signification clinique à long terme de ces altérations précoces de la fonction longitudinale VD après RVAo pour un RAo serré.

### *b. Publication N°5*

**Clinical Significance of Right Ventricular Longitudinal Function Parameters After Aortic Valve Replacement (published in JACC: Cardiovascular Imaging)**

c. Perspectives

Nous avons donc montré qu'il existait une diminution précoce et importante des paramètres de fonction longitudinale VD. Cette altération s'améliorait la première année mais n'était pas prédictive d'évènements cardiovasculaires à long terme. Ce manque d'impact pronostique suggère que i) l'amplitude de récupération de la fonction VD longitudinale est suffisante pour prévenir la survenue d'évènements ou ii) les changements de géométrie secondaires à l'ouverture du péricarde font que ces paramètres de fonction VD longitudinale ne sont plus des bons marqueurs de fonction VD globale.

Afin de répondre à ces 2 hypothèses, nous sommes en train de réaliser un travail prospectif afin de comparer l'ensemble des paramètres de fonction VD globale (y compris 3D) et longitudinale avant et après chirurgie cardiaque. Les objectifs sont d'étudier la corrélation entre ces paramètres avant et après chirurgie et de voir si un paramètre est prédictif d'évènements cardiovasculaires.

## CONCLUSIONS

---

Explorant les patients adressés au Centre des Valvulopathies du CHU de Lille nous avons pu ainsi montrer que : a) la quantité de TAE était indépendamment associée à un remodelage VG plus sévère dans le RAO mais n'était pas associée à l'importance du remodelage inverse après RVAo. D'après nos premiers résultats, ce remodelage VG plus sévère semble associé à une dysrégulation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire adaptative, dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'activation des cellules lymphocytaires T et également à un nombre de leucocytes et de monocytes circulants plus important, une surface fonctionnelle indexée de la prothèse aortique implantée lors du RVAo de moins de 0,85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> était le paramètre valvulaire le plus puissant pour prédire les événements cardiovasculaires à distance de l'opération chez les patients non obèses. De manière surprenante, chez les patients obèses aucune association n'était retrouvée entre cette surface fonctionnelle et le devenir des patients après RVAo, c) il existe une variation circadienne de la tolérance à l'ischémie-reperfusion imposée lors du RVAo, médiée par les gènes de l'horloge biologique avec une moins bonne tolérance chez les patients opérés le matin, d) une insuffisance cardiaque à distance de l'opération est plus fréquemment observée chez les patients opérés le matin, sans lien avec la survenue d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire, e) il existe une diminution précoce et importante des paramètres de fonction longitudinale du VD après RVAo qui s'améliore la première année mais qui n'est pas prédictive d'événements cardiovasculaires à long terme

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 27;71(8):860–71.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231–43.
4. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3170–5.
5. Cecchi F, Sgalambro A, Baldi M, Sotgia B, Antonucci D, Camici PG, et al. Microvascular dysfunction, myocardial ischemia, and progression to heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009 Dec;2(4):452–61.
6. Toischer K, Rokita AG, Unsöld B, Zhu W, Kararigas G, Sossalla S, et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation*. 2010 Sep 7;122(10):993–1003.
7. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003 Feb 25;107(7):984–91.
8. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1370–80.
9. Rassi AN, Pibarot P, Elmariah S. Left ventricular remodelling in aortic stenosis. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):1004–11.
10. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 1;18(12):1301–10.
11. de Simone G, Devereux RB, Maggioni AP, Gorini M, de Divitiis O, Verdecchia P, et al. Different normalizations for body size and population attributable risk of left ventricular hypertrophy: the MAVI study. *Am J Hypertens*. 2005 Oct;18(10):1288–93.
12. Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens*. 1995 Mar;8(3):221–8.



13. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Aug;5(8):837–48.
14. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001 Jan;218(1):215–23.
15. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 20;56(4):278–87.
16. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004 Jul;52(1):141–6.
17. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):138–44.
18. Everett RJ, Stirrat CG, Semple SIR, Newby DE, Dweck MR, Mirsadraee S. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI. *Clin Radiol*. 2016 Aug;71(8):768–78.
19. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Oct 14;15:92.
20. Maestrini V, Treibel TA, White SK, Fontana M, Moon JC. T1 Mapping for Characterization of Intracellular and Extracellular Myocardial Diseases in Heart Failure. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2014;7:9287.
21. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, et al. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Jul 28;14:50.
22. Rieck AE, Cramariuc D, Staal EM, Rossebø AB, Wachtell K, Gerds E. Impact of hypertension on left ventricular structure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (a SEAS substudy). *J Hypertens*. 2010 Feb;28(2):377–83.
23. Lund BP, Gohlke-Bärwolf C, Cramariuc D, Rossebø AB, Rieck ÅE, Gerds E. Effect of Obesity on Left Ventricular Mass and Systolic Function in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis (a Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Substudy). *The American Journal of Cardiology*. 2010 May 15;105(10):1456–60.
24. Pagé A, Dumesnil JG, Clavel M-A, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER

- (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 27;55(17):1867–74.
25. Capoulade R, Clavel M-A, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Insulin Resistance and LVH Progression in Patients With Calcific Aortic Stenosis: A Substudy of the ASTRONOMER Trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013 Feb;6(2):165–74.
  26. Capoulade R, Larose E, Mathieu P, Clavel M-A, Dahou A, Arsenault M, et al. Visceral adiposity and left ventricular mass and function in patients with aortic stenosis: the PROGRESSA study. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):1080–7.
  27. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1399–404.
  28. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, Dandel M, Kararigas G, Mahmoodzadeh S, et al. Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Nov;7(11):1073–80.
  29. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990 May 31;322(22):1561–6.
  30. Gerdtts E, Rossebø AB, Pedersen TR, Cioffi G, Lønnebakken MT, Cramariuc D, et al. Relation of Left Ventricular Mass to Prognosis in Initially Asymptomatic Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Nov;8(11):e003644; discussion e003644.
  31. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdtts E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2011 Feb;97(4):301–7.
  32. Lee H, Park J-B, Yoon YE, Park E-A, Kim H-K, Lee W, et al. Noncontrast Myocardial T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance Predicts Outcome in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Nov 10;
  33. Mehta RH, Bruckman D, Das S, Tsai T, Russman P, Karavite D, et al. Implications of increased left ventricular mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Nov;122(5):919–28.
  34. Fuster RG, Argudo JAM, Albarova OG, Sos FH, López SC, Sorlí MJD, et al. Left ventricular mass index in aortic valve surgery: a new index for early valve replacement? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 May;23(5):696–702.
  35. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 15;22(6):1679–83.

36. Une D, Mesana L, Chan V, Maklin M, Chan R, Masters RG, et al. Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):741–7.
37. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug;16(8):834–41.
38. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 Aug;7(8):589–600.
39. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015 Jul;74(1):62–8.
40. Streetz KL, Luedde T, Manns MP, Trautwein C. Interleukin 6 and liver regeneration. *Gut*. 2000 Aug;47(2):309–12.
41. Terrell AM, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Wang M, Morrell ED, Meldrum DR. Jak/STAT/SOCS signaling circuits and associated cytokine-mediated inflammation and hypertrophy in the heart. *Shock*. 2006 Sep;26(3):226–34.
42. Zhao L, Cheng G, Jin R, Afzal MR, Samanta A, Xuan Y-T, et al. Deletion of Interleukin-6 Attenuates Pressure Overload-Induced Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction. *Circ Res*. 2016 Jun 10;118(12):1918–29.
43. Antonicelli R, Olivieri F, Bonafè M, Cavallone L, Spazzafumo L, Marchegiani F, et al. The interleukin-6 -174 G>C promoter polymorphism is associated with a higher risk of death after an acute coronary syndrome in male elderly patients. *Int J Cardiol*. 2005 Sep 1;103(3):266–71.
44. Tsuruda T, Jougasaki M, Boerrigter G, Huntley BK, Chen HH, D’Assoro AB, et al. Cardiotrophin-1 stimulation of cardiac fibroblast growth: roles for glycoprotein 130/leukemia inhibitory factor receptor and the endothelin type A receptor. *Circ Res*. 2002 Feb 8;90(2):128–34.
45. Scaffidi AK, Mutsaers SE, Moodley YP, McAnulty RJ, Laurent GJ, Thompson PJ, et al. Oncostatin M stimulates proliferation, induces collagen production and inhibits apoptosis of human lung fibroblasts. *Br J Pharmacol*. 2002 Jul;136(5):793–801.
46. Fischer P, Hilfiker-Kleiner D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT3 axis. *Basic Res Cardiol*. 2007 Jul;102(4):279–97.
47. Chin BSP, Blann AD, Gibbs CR, Chung N a. Y, Conway DG, Lip GYH. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2003 Nov;33(11):941–8.
48. Unsöld B, Bremen E, Didié M, Hasenfuss G, Schäfer K. Differential PI3K signal transduction in obesity-associated cardiac hypertrophy and response to ischemia. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Jan;23(1):90–9.

49. Sriramula S, Haque M, Majid DSA, Francis J. Involvement of tumor necrosis factor- $\alpha$  in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2008 May;51(5):1345–51.
50. Zhang C, Hein TW, Wang W, Ren Y, Shipley RD, Kuo L. Activation of JNK and xanthine oxidase by TNF- $\alpha$  impairs nitric oxide-mediated dilation of coronary arterioles. *J Mol Cell Cardiol*. 2006 Feb;40(2):247–57.
51. Sun M, Chen M, Dawood F, Zurawska U, Li JY, Parker T, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1398–407.
52. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001 Aug 14;104(7):826–31.
53. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, Farah HH, Schnell A, Hoh R, et al. Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;3(1):132–9.
54. Laroumanie F, Douin-Echinard V, Pozzo J, Lairez O, Tortosa F, Vinel C, et al. CD4+ T cells promote the transition from hypertrophy to heart failure during chronic pressure overload. *Circulation*. 2014 May 27;129(21):2111–24.
55. Patel B, Ismahil MA, Hamid T, Bansal SS, Prabhu SD. Mononuclear Phagocytes Are Dispensable for Cardiac Remodeling in Established Pressure-Overload Heart Failure. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170781.
56. Kallikourdis M, Martini E, Carullo P, Sardi C, Roselli G, Greco CM, et al. T cell costimulation blockade blunts pressure overload-induced heart failure. *Nat Commun*. 2017 Mar 6;8:14680.
57. Patel B, Bansal SS, Ismahil MA, Hamid T, Rokosh G, Mack M, et al. CCR2+ Monocyte-Derived Infiltrating Macrophages Are Required for Adverse Cardiac Remodeling During Pressure Overload. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018 Apr 30;3(2):230–44.
58. Bray MS, Shaw CA, Moore MWS, Garcia RAP, Zanquetta MM, Durgan DJ, et al. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Feb;294(2):H1036–47.
59. Lefta M, Campbell KS, Feng H-Z, Jin J-P, Esser KA. Development of dilated cardiomyopathy in Bmal1-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Aug 15;303(4):H475–85.
60. Durgan DJ, Tsai J-Y, Grenett MH, Pat BM, Ratcliffe WF, Villegas-Montoya C, et al. Evidence suggesting that the cardiomyocyte circadian clock modulates responsiveness of the heart to hypertrophic stimuli in mice. *Chronobiol Int*. 2011 Apr;28(3):187–203.
61. Druzd D, Matveeva O, Ince L, Harrison U, He W, Schmal C, et al. Lymphocyte Circadian Clocks Control Lymph Node Trafficking and Adaptive Immune Responses. *Immunity*. 2017 17;46(1):120–32.

62. Todiere G, Neglia D, Ghione S, Fommei E, Capozza P, Guarini G, et al. Right ventricular remodelling in systemic hypertension: a cardiac MRI study. *Heart*. 2011 Aug;97(15):1257–61.
63. Pedrinelli R, Canale ML, Giannini C, Talini E, Penno G, Dell’Omo G, et al. Right ventricular dysfunction in early systemic hypertension: a tissue Doppler imaging study in patients with high-normal and mildly increased arterial blood pressure. *J Hypertens*. 2010 Mar;28(3):615–21.
64. Galli E, Guirette Y, Feneon D, Daudin M, Fournet M, Leguerrier A, et al. Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 May;16(5):531–8.
65. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000 Apr 1;85(7):837–42.
66. Kusunose K, Popović ZB, Motoki H, Marwick TH. Prognostic significance of exercise-induced right ventricular dysfunction in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):167–76.
67. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nague O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Oct;32(4):948–54.
68. Antoni ML, Scherptong RWC, Atary JZ, Boersma E, Holman ER, van der Wall EE, et al. Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 May;3(3):264–71.
69. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233–70.
70. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(23):2879–88.
71. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954 Mar;37(3):171–85; passim.
72. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006–8.
73. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 06;376(14):1321–31.

74. Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavallotti L, Kassem S, Loardi C, et al. EuroSCORE performance in valve surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2010 Mar;89(3):787–93, 793.e1–2.
75. Barreto-Filho JA, Wang Y, Dodson JA, Desai MM, Sugeng L, Geirsson A, et al. Trends in aortic valve replacement for elderly patients in the United States, 1999-2011. *JAMA.* 2013 Nov 20;310(19):2078–85.
76. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Sep;46(3):400–8; discussion 408.
77. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):585–91.
78. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2013 Aug 17;382(9892):597–604.
79. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007 Nov 27;116(22):2634–53.
80. Thielmann M, Massoudy P, Schmermund A, Neuhäuser M, Marggraf G, Kamler M, et al. Diagnostic discrimination between graft-related and non-graft-related perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(22):2440–7.
81. Raja SG, Dreyfus GD. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005 Dec;13(4):382–95.
82. Suleiman M-S, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol.* 2008 Jan;153(1):21–33.
83. Kleinbongard P, Böse D, Baars T, Möhlenkamp S, Konorza T, Schöner S, et al. Vasoconstrictor potential of coronary aspirate from patients undergoing stenting of saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its pharmacological attenuation. *Circ Res.* 2011 Feb 4;108(3):344–52.
84. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, Levkau B, Haude M, Schulz R, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation.* 2009 Nov 3;120(18):1822–36.
85. Podgoreanu MV, White WD, Morris RW, Mathew JP, Stafford-Smith M, Welsby IJ, et al. Inflammatory gene polymorphisms and risk of postoperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I275–81.

86. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Alessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012 Feb;14(2):159–74.
87. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):1612–8.
88. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1370–6.
89. Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, Modine T, Fayad G, Dehondt H, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):1466–73.
90. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2444–53.
91. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg*. 2015 Jun;261(6):1207–14.
92. Najjar M, Yerebakan H, Sorabella RA, Donovan DJ, Kossar AP, Sreekanth S, et al. Acute kidney injury following surgical aortic valve replacement. *J Card Surg*. 2015 Aug;30(8):631–9.
93. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2002 Nov;62(5):1539–49.
94. Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H, Chukwuemeka A, Anderson J, et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2014 May 17;9:89.
95. Nguyen V, Michel M, Eltchaninoff H, Gilard M, Dindorf C, Iung B, et al. Implementation of Transcatheter Aortic Valve Replacement in France. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 17;71(15):1614–27.
96. Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, Blackstone EH, Roselli EE, Gillinov AM, et al. A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Mar;145(3 Suppl):S11–6.
97. Mistiaen WP, Van Cauwelaert P, Muylaert P, Wuyts F, Bortier H. Risk factors for congestive heart failure after aortic valve replacement with a Carpentier-Edwards pericardial prosthesis in the elderly. *J Heart Valve Dis*. 2005 Nov;14(6):774–9.
98. Shroyer AL, Plomondon ME, Grover FL, Edwards FH. The 1996 coronary artery bypass risk model: the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg*. 1999 Apr;67(4):1205–8.

99. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jun;15(6):816–22; discussion 822–3.
100. Guinot B, Magne J, Le Guyader A, Bégot E, Bourgeois A, Piccardo A, et al. Usefulness of Electrocardiographic Strain to Predict Survival After Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2017 Oct 15;120(8):1359–65.
101. Shah ASV, Chin CWL, Vassiliou V, Cowell SJ, Doris M, Kwok TC, et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*. 2014 Oct 28;130(18):1607–16.
102. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007 Jun 5;115(22):2856–64.
103. Kulik A, Burwash IG, Kapila V, Mesana TG, Ruel M. Long-term outcomes after valve replacement for low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I553–8.
104. Mohty D, Magne J, Deltreuil M, Aboyans V, Echahidi N, Cassat C, et al. Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: a cardiac catheterization study. *Circulation*. 2013 Sep 10;128(11 Suppl 1):S235–42.
105. Lamb HJ, Beyerbach HP, de Roos A, van der Laarse A, Vliegen HW, Leujes F, et al. Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 18;40(12):2182–8.
106. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009 Aug 18;120(7):577–84.
107. Pibarot P, Dumesnil JG, Lemieux M, Cartier P, Métras J, Durand LG. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis*. 1998 Mar;7(2):211–8.
108. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1705–15.
109. Abdul-Jawad Altisent O, Puri R, Regueiro A, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Del Trigo M, et al. Predictors and Association With Clinical Outcomes of the Changes in Exercise Capacity After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2017 Aug 15;136(7):632–43.
110. Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation*. 1988 Jun;77(6):1345–55.



111. Kim S-J, Samad Z, Bloomfield GS, Douglas PS. A critical review of hemodynamic changes and left ventricular remodeling after surgical aortic valve replacement and percutaneous aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2014 Aug;168(2):150–9.e1–7.
112. Rost C, Korder S, Wasmeier G, Wu M, Klinghammer L, Flachskampf FA, et al. Sequential changes in myocardial function after valve replacement for aortic stenosis by speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Aug;11(7):584–9.
113. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, Marwick T, Edwards ST, Nowicki ER, et al. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jan;147(1):362–9.e8.
114. Ikonomidis I, Tsoukas A, Parthenakis F, Gournizakis A, Kassimatis A, Rallidis L, et al. Four year follow up of aortic valve replacement for isolated aortic stenosis: a link between reduction in pressure overload, regression of left ventricular hypertrophy, and diastolic function. *Heart*. 2001 Sep;86(3):309–16.
115. Giannini C, Petronio AS, Nardi C, De Carlo M, Guarracino F, Delle Donne MG, et al. Left ventricular reverse remodeling in percutaneous and surgical aortic bioprostheses: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Jan;24(1):28–36.
116. Lim E, Ali A, Theodorou P, Sousa I, Ashrafian H, Chamageorgakis T, et al. Longitudinal study of the profile and predictors of left ventricular mass regression after stentless aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jun;85(6):2026–9.
117. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, DallaTomba M, Mhagna Z, Troise G, et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2005 Feb;79(2):505–10.
118. Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Impact of prosthesis-patient size on functional recovery after aortic valve replacement. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3221–9.
119. Rao V, Jamieson WR, Ivanov J, Armstrong S, David TE. Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III5–9.
120. Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):983–8.
121. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N, Mathieu P, Dagenais F, Voisine P, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 6;53(1):39–47.
122. Howell NJ, Keogh BE, Ray D, Bonser RS, Graham TR, Mascaro J, et al. Patient-prosthesis mismatch in patients with aortic stenosis undergoing isolated aortic valve replacement does not affect survival. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jan;89(1):60–4.

123. Mascherbauer J, Rosenhek R, Fuchs C, Pernicka E, Klaar U, Scholten C, et al. Moderate patient-prosthesis mismatch after valve replacement for severe aortic stenosis has no impact on short-term and long-term mortality. *Heart*. 2008 Dec;94(12):1639–45.
124. Chacko SJ, Ansari AH, McCarthy PM, Malaisrie SC, Andrei A-C, Li Z, et al. Prosthesis-patient mismatch in bovine pericardial aortic valves: evaluation using 3 different modalities and associated medium-term outcomes. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Sep;6(5):776–83.
125. Gavina C, Falcão-Pires I, Rodrigues J, Marinho B, Gonçalves N, Lopes R, et al. Load independent impairment of reverse remodeling after valve replacement in hypertensive aortic stenosis patients. *Int J Cardiol*. 2014 Jan 1;170(3):324–30.
126. Hamed O, Persson PJ, Engel AM, McDonough S, Smith JM. Gender differences in outcomes following aortic valve replacement surgery. *Int J Surg*. 2009 Jun;7(3):214–7.
127. Hayashida K, Morice M-C, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, et al. Sex-related differences in clinical presentation and outcome of transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 7;59(6):566–71.
128. Carter-Storch R, Møller JE, Christensen NL, Irmukhadenov A, Rasmussen LM, Pecini R, et al. Postoperative Reverse Remodeling and Symptomatic Improvement in Normal-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis After Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec;10(12).
129. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, et al. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 1;106(5):713–9.
130. Helder MRK, Ugur M, Bavaria JE, Kshetry VR, Groh MA, Petracek MR, et al. The effect of postoperative medical treatment on left ventricular mass regression after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Mar;149(3):781–6.
131. Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, Shishido K, Tanaka Y, Yamabe T, et al. Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2017 Oct 6;
132. Burggraf GW, Craige E. Echocardiographic studies of left ventricular wall motion and dimensions after valvular heart surgery. *Am J Cardiol*. 1975 Apr;35(4):473–80.
133. Alam M, Hedman A, Nordlander R, Samad B. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *Am Heart J*. 2003 Sep;146(3):520–6.
134. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, Celeste F, Maffessanti F, Caiani EG, et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jul;10(5):630–4.
135. Maffessanti F, Gripari P, Tamborini G, Muratori M, Fusini L, Alamanni F, et al. Evaluation of right ventricular systolic function after mitral valve repair: a two-dimensional Doppler, speckle-tracking, and three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Jul;25(7):701–8.

136. Hedman A, Alam M, Zuber E, Nordlander R, Samad BA. Decreased right ventricular function after coronary artery bypass grafting and its relation to exercise capacity: a tricuspid annular motion-based study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Feb;17(2):126–31.
137. Rösner A, Avenarius D, Malm S, Iqbal A, Schirmer H, Bijmens B, et al. Changes in Right Ventricular Shape and Deformation Following Coronary Artery Bypass Surgery- Insights from Echocardiography with Strain Rate and Magnetic Resonance Imaging. *Echocardiography.* 2015 Dec;32(12):1809–20.
138. Keyl C, Schneider J, Beyersdorf F, Ruile P, Siepe M, Pioch K, et al. Right ventricular function after aortic valve replacement: a pilot study comparing surgical and transcatheter procedures using 3D echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;49(3):966–71.
139. Unsworth B, Casula RP, Kyriacou AA, Yadav H, Chukwuemeka A, Cherian A, et al. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision. *Am Heart J.* 2010 Feb;159(2):314–22.
140. Lindqvist P, Holmgren A, Zhao Y, Henein MY. Effect of pericardial repair after aortic valve replacement on septal and right ventricular function. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 22;155(3):388–93.
141. Michaux I, Filipovic M, Skarvan K, Schneiter S, Schumann R, Zerkowski H-R, et al. Effects of on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Jun;131(6):1281–8.
142. Gasz B, Lenard L, Racz B, Benko L, Borsiczky B, Cserepes B, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine network and myocardial cytokine production. *Clin Cardiol.* 2006 Jul;29(7):311–5.
143. Michaux I, Filipovic M, Skarvan K, Bolliger D, Schumann R, Bernet F, et al. A randomized comparison of right ventricular function after on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Feb;141(2):361–7.
144. Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol.* 2012 Dec;9(12):689–702.
145. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):847–53.
146. Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue--a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Jun;6(6):319–25.
147. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012 Jan 11;481(7382):463–8.
148. Kim SH, Després J-P, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J.* 2016 Dec 21;37(48):3560–8.

149. Brahim-Horn MC, Pouysségur J. Oxygen, a source of life and stress. *FEBS Lett.* 2007 Jul 31;581(19):3582–91.
150. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer.* 2004 Nov;4(11):891–9.
151. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):1–21.
152. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014 Feb;220(2):T47–59.
153. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Adipose tissue immunity and cancer. *Front Physiol.* 2013 Oct 2;4:275.
154. Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2014 May 1;102(2):205–13.
155. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation.* 2003 Nov 18;108(20):2460–6.
156. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European Heart Journal.* 2015 Apr 1;36(13):795–805.
157. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3611–5.
158. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, et al. Coronary Atherosclerosis Is Associated With Macrophage Polarization in Epicardial Adipose Tissue. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011 Jul 12;58(3):248–55.
159. Tsao H-M, Hu W-C, Wu M-H, Tai C-T, Lin Y-J, Chang S-L, et al. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation. *Am J Cardiol.* 2011 May 15;107(10):1498–503.
160. Al Chekakie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial Fat Is Independently Associated With Human Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010 Aug 31;56(10):784–8.
161. Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2010 Sep;14(9):2223–34.
162. Dutour A, Achard V, Sell H, Naour N, Collart F, Gaborit B, et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):963–7.

163. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Nov 1;90(11):6300–2.
164. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, M Sharma A. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol*. 2007 Feb 7;115(2):272–3.
165. Iacobellis G. Relation of Epicardial Fat Thickness to Right Ventricular Cavity Size in Obese Subjects. *The American Journal of Cardiology*. 2009 Dec 1;104(11):1601–2.
166. Cavalcante JL, Tamarappoo BK, Hachamovitch R, Kwon DH, Alraies MC, Halliburton S, et al. Association of epicardial fat, hypertension, subclinical coronary artery disease, and metabolic syndrome with left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2012 Dec 15;110(12):1793–8.
167. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *The American Journal of Cardiology*. 2004 Oct 15;94(8):1084–7.
168. Nerlekar N, Baey Y-W, Brown AJ, Muthalaly RG, Dey D, Tamarappoo B, et al. Poor Correlation, Reproducibility, and Agreement Between Volumetric vs. Linear Epicardial Adipose Tissue Measurement: A 3D Computed Tomography vs. 2D Echocardiography Comparison. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan 12;
169. Kusayama T, Furusho H, Kashiwagi H, Kato T, Murai H, Usui S, et al. Inflammation of left atrial epicardial adipose tissue is associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;68(5):406–11.
170. Konishi M, Sugiyama S, Sato Y, Oshima S, Sugamura K, Nozaki T, et al. Pericardial fat inflammation correlates with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010 Dec;213(2):649–55.
171. Homsy R, Sprinkart AM, Gieseke J, Yucel S, Meier-Schroers M, Luetkens J, et al. 3D-Dixon cardiac magnetic resonance detects an increased epicardial fat volume in hypertensive men with myocardial infarction. *Eur J Radiol*. 2016 May;85(5):936–42.
172. Deng J, Schoeneman SE, Zhang H, Kwon S, Rigsby CK, Shore RM, et al. MRI characterization of brown adipose tissue in obese and normal-weight children. *Pediatr Radiol*. 2015 Oct;45(11):1682–9.
173. Deng J, Neff LM, Rubert NC, Zhang B, Shore RM, Samet JD, et al. MRI characterization of brown adipose tissue under thermal challenges in normal weight, overweight, and obese young men. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Aug 11;
174. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, Ota H, Nishimiya K, Sugisawa J, et al. Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan 30;71(4):414–25.
175. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*. 2004 Nov;13(6):313–6.

176. Song DK, Hong YS, Lee H, Oh J-Y, Sung Y-A, Kim Y. Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Diabetes Metab J*. 2015 Oct;39(5):405–13.
177. Mathieu P, Després JP, Pibarot P. The “valvulo-metabolic” risk in calcific aortic valve disease. *Can J Cardiol*. 2007 Oct;23 Suppl B:32B – 39B.
178. Briand M, Pibarot P, Després J-P, Voisine P, Dumesnil JG, Dagenais F, et al. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I512–7.
179. Parisi V, Rengo G, Pagano G, D’Esposito V, Passaretti F, Caruso A, et al. Epicardial adipose tissue has an increased thickness and is a source of inflammatory mediators in patients with calcific aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2015;186:167–9.
180. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
181. Klinker V, Muzzarelli S, Lauriers N, Locca D, Vincenti G, Monney P, et al. Quality assessment of cardiovascular magnetic resonance in the setting of the European CMR registry: description and validation of standardized criteria. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Jun 20;15(1):55.
182. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *The American Journal of Cardiology*. 1986 Feb 15;57(6):450–8.
183. Simone G de, Izzo R, Chinali M, Marco MD, Casalnuovo G, Rozza F, et al. Does Information on Systolic and Diastolic Function Improve Prediction of a Cardiovascular Event by Left Ventricular Hypertrophy in Arterial Hypertension? *Hypertension*. 2010 Jul 1;56(1):99–104.
184. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;17(6):589–90.
185. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the

- European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Sep;22(9):975–1014; quiz 1082–4.
186. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 May;17(5):443–7.
187. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
188. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009 Dec;22(12):1311–9.
189. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*. 1987 Apr;162(1):156–9.
190. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):403–69.
191. Capoulade R, Clavel M-A, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Insulin Resistance and LVH Progression in Patients With Calcific Aortic Stenosis: A Substudy of the ASTRONOMER Trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013 Feb;6(2):165–74.
192. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, Immunity, and Metabolic Disease. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):36–48.
193. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European Heart Journal*. 2015 Apr 1;36(13):795–805.
194. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:30.
195. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):36–48.
196. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2460–6.
197. Liang K-W, Tsai I-C, Lee W-J, Lee I-T, Lee W-L, Lin S-Y, et al. MRI Measured Epicardial Adipose Tissue Thickness at the Right AV Groove Differentiates

- Inflammatory Status in Obese Men With Metabolic Syndrome. *Obesity*. 2012 Mar 1;20(3):525–32.
198. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Mar;19(3):211–7.
199. Vos AM de, Prokop M, Roos CJ, Meijs MFL, Schouw YT van der, Rutten A, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *European Heart Journal*. 2008 Mar 1;29(6):777–83.
200. Chen O, Sharma A, Ahmad I, Bourji N, Nestoiter K, Hua P, et al. Correlation between pericardial, mediastinal, and intrathoracic fat volumes with the presence and severity of coronary artery disease, metabolic syndrome, and cardiac risk factors. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015 Jan 1;16(1):37–46.
201. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, et al. Coronary Atherosclerosis Is Associated With Macrophage Polarization in Epicardial Adipose Tissue. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Jul 12;58(3):248–55.
202. Al Chekakie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial Fat Is Independently Associated With Human Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Aug 31;56(10):784–8.
203. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*. 2004 Nov;13(6):313–6.
204. Guglielmi V, Maresca L, Lanzillo C, Marinoni GM, D'Adamo M, Di Roma M, et al. Relationship between Regional Fat Distribution and Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158892.
205. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med*. 2004 Dec;10(12):1384–9.
206. Montaigne D, Marechal X, Modine T, Coisne A, Mouton S, Fayad G, et al. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erb $\alpha$  antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):59–69.
207. Bove T, Monaco F, Covello RD, Zangrillo A. Acute renal failure and cardiac surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009;1(3):13–21.
208. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2444–53.
209. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, Shaw A, Stafford-Smith M, Patel UD. Emerging Concepts in Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Dec;12(4):320–30.



210. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002 Nov;62(5):1539–49.
211. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nature Reviews Nephrology.* 2017 Nov;13(11):697–711.
212. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg.* 2015 Jun;261(6):1207–14.
213. Najjar M, Yerebakan H, Sorabella RA, Donovan DJ, Kossar AP, Sreekanth S, et al. Acute kidney injury following surgical aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2015 Aug;30(8):631–9.
214. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
215. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):585–91.
216. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2015 Oct 8;373(15):1408–17.
217. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, et al. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med.* 2015 Oct 8;373(15):1397–407.
218. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2013 Aug 17;382(9892):597–604.
219. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Brondén B, Bjursten H. Incidence, dynamics, and prognostic value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Feb;147(2):800–7.
220. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 2011;15(1):R16.
221. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, Bhabra M, Tilling K, Sterne JA, et al. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery. *Crit Care.* 2014 Nov 20;18(6):606.
222. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2013 Feb;6(1):8–14.
223. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller G-P, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute

- Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care.* 2013 Aug;28(4):389–96.
224. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care.* 2014 Jul 8;18(4):R144.
225. Coleman MD, Shaefi S, Sladen RN. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011 Feb;24(1):70–6.
226. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, O Corragain OA, Edmonds PJ, et al. Comparison of Renal Outcomes in Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Nephrology (Carlton).* 2015 May 13;
227. Benedetto U, Angeloni E, Luciani R, Refice S, Stefanelli M, Comito C, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: does rhabdomyolysis play a role? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):464–70.
228. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179–84.
229. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jan;16(1):162–8.
230. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2006 Nov 21;114(21):2208–16; quiz 2208.
231. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis J-Y, Rao V, Chan CT, Granton JT, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA.* 2007 Apr 25;297(16):1801–9.
232. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth.* 2016 Dec;19(4):687–98.
233. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998 Apr;104(4):343–8.
234. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jun;15(6):1597–605.
235. Bonny O, Vinciguerra M, Gumz ML, Mazzoccoli G. Molecular bases of circadian rhythmicity in renal physiology and pathology. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Oct 1;28(10):2421–31.
236. Durgan DJ, Pulinilkunnil T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH, et al. Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-

dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock. *Circ Res.* 2010 Feb 19;106(3):546–50.

## ANNEXES

---

### *Annexe 1. Panels de lymphocytes T et de cellules myéloïdes*

<b>Fluorochrome</b>	<b>Panel lymphocytes T</b>	<b>Panel cellules myéloïdes</b>
BUV395	CD16	CD36
BUV496	Zombi UV	Zombi UV
BUV737	CD8	CD16
BV421	CD25	CD11c
BV510	CD45RA	CD203c
BV605	CD127	CD56
BV650	∅	CD282
BV711	CD161	CD103
BV786	CD56	CD15
FITC	CCR7	CD141
Percp-Cy5,5	CD45RO	CD14
PE	∅	Siglec 8
PE-CF594	CD3	CD3/CD19
PE-Cy5	CD45	CD45
PE-Cy7	CCR6	CD123
APC	CXCR3	CD172a
AF700	HLA-DR	CD11b
APC-Cy7	CD4	HLA-DR

## Annexe 2. Anticorps et dilution utilisés

Marqueur	Fluorochrome	Clone	Fournisseur	Isotype	Dilution
CD103	BV711	Ber-ACT8	BD Biosciences	Ms (Balb/c) IgG1, k	1/80
CD11b	AF700	ICRF44	BD Biosciences	Ms IgG1, k	1/1200
CD11c	Pacific Blue	3.9	Biolegend	Ms IgG1, k	1/200
CD123	PE-Cya7	6H6	eBioscience	Ms IgG1, k	1/250
CD127	BV570	A019D5	Biolegend	Ms IgG1, k	1/80
CD14	PerCP-Cy5.5	HCD14	Biolegend	Ms IgG1, k	1/250
CD141	FITC	B-A35	abcam	Ms IgG1	1/100
CD15	BV786	HI98	BD Biosciences	Ms IgM, k	1/1600
CD16	BUV395	3G8	BD Biosciences	Ms IgG1, k	1/400
CD161	BV711	DX12	BD Biosciences	Ms (C3H) IgG1, k	1/50
CD172a	APC	15-414	eBioscience	Ms IgG2a	1/200
CXCR3	AF647	G025H7	Biolegend	Ms IgG1, k	1/100
CD19	PE-CF594	HIB19	BD Biosciences	Ms IgG1, k	1/500
CD196 (CCR6)	PE-Cya7	R6H1	eBioscience	Ms IgG1	1/500
CD197 (CCR7)	FITC	3D12	eBioscience	Rat IgG2a, k	1/80
CD203c	BV510	NP4D6	Biolegend	Ms IgG1, k	1/100
CD25	V450	M-A251	BD Biosciences	Ms IgG1, k	1/200
CD3	BV605	OKT3	Biolegend	Ms IgG2a, k	1/200
CD3	PE-CF594	UCHT1	BD Biosciences	Ms IgG1, k	1/500
CD4	APC-Cy7	OKT4	Biolegend	Ms IgG2b, k	1/600
CD45	V500	HI30	BD Biosciences	Ms IgG1, k	1/500
CD45RA	V500	HI100	BD Biosciences	Ms IgG2b, k	1/200
CD45RO	PerCP-Cy5.5	UCHL1	BD Biosciences	Ms (Balb/c) IgG2a, k	1/500
CD56	BV605	HCD56	Biolegend	Ms IgG1, k	1/200
CD56	BV786	NCAM16.2	BD Biosciences	Ms (Balb/c) IgG2b, k	1/800
CD8	BUV737	SK1	BD Biosciences	Ms (Balb/c) IgG1, k	1/800
HLA-DR	AF700	G46-6	BD Biosciences	Ms IgG2a, k	1/100
HLA-DR	APC-eFluor780	LN3	eBioscience	Ms IgG2b, k	1/250
Siglec-8	PE	7C9	Biolegend	Ms IgG1, k	1/100

*Annexe 3. Version pdf de l'article "Obesity Paradox in the Clinical Significance of Effective Prosthetic Orifice Area after Aortic Valve Replacement" publié dans JACC: Cardiovascular Imaging*

## NOTES

