

**Le dossier :**  
**Bicuspidie de la valve aortique**

**Le billet du mois de F. Diévert**

**Maladie thromboembolique veineuse :  
prévention au long terme des récurrences**

**Fermeture du foramen ovale perméable  
et infarctus cérébral : actualités**

**Pièges et astuces pour analyser un article d'imagerie  
cardiovasculaire multimodale**



### COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

### COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foult, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massouze, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziàud, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafaneli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

### RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

### DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

### DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

### RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99  
E-mail : info@performances-medicales.com

### SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

### PUBLICITÉ

D. Chargy

### RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

### MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

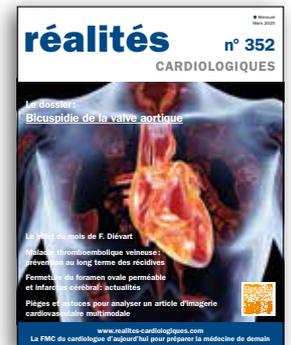
### IMPRIMERIE

Impression : bialec  
23, allée des Grands Pâquis  
54180 Heillecourt  
Commission paritaire : 0122 T 81117  
ISSN : 1145-1955  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2020

## Sommaire

Mars 2020

# n° 352



## BILLET DU MOIS

- 3 30 ans de cardiologie, 30 ans de Réalités Cardiologiques (épisode 3 : le LDL reprend ses droits et les complotistes font ce qu'ils savent faire le mieux...)**  
F. Diévert

## LE DOSSIER

### Bicuspidie de la valve aortique

- 13** Éditorial  
C. Tribouilloy

- 14** Histoire naturelle de la bicuspidie  
C. Tribouilloy

- 20** Classification et diagnostic des bicuspidies aortiques  
F. Levy

- 26** Bicuspidie aortique et pratique sportive  
F. Carré, F. Schnell

- 32** Bicuspidie aortique et grossesse  
A. Pasquet

- 36** Chirurgie et indication opératoire dans les bicuspidies  
E. Lansac, J.-L. Monin, A. Berrebi, M. Debauchez

- 41** En pratique, on retiendra

## REVUES GÉNÉRALES

- 43** Maladie thromboembolique veineuse : prévention au long terme des récurrences  
N. Meneveau

- 51** Fermeture du foramen ovale perméable et infarctus cérébral : actualités  
J.-L. Mas

## ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 56** Pièges et astuces pour analyser un article d'imagerie cardiovasculaire multimodale  
T. Pezel, S. Toupin

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Image de couverture :  
©Spectral-Design@shutterstock.com

## ■ Billet du mois

# 30 ans de cardiologie, 30 ans de *Réalités Cardiologiques* (épisode 3 : le LDL reprend ses droits et les complotistes font ce qu'ils savent faire le mieux...)

*“Moi, je dis qu’il existe une société secrète avec des ramifications dans le monde entier, qui complotent pour répandre la rumeur qu’il existe un complot universel.”*

~ Umberto Eco, *Le Pendule de Foucault*.



**F. DIEVART**  
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

**A**vec ce billet, nous poursuivons la série débutée en janvier 2020, destinée à honorer le 30<sup>e</sup> anniversaire de la revue *Réalités Cardiologiques*. Nous continuons donc de rapporter ce qui a fait l’actualité de cette spécialité lors des 30 dernières années. Dans le numéro précédent, nous avons vu pourquoi les cardiologues qui, globalement, prescrivaient peu de traitements hypolipémiants au début des années 1990, se sont mis à prescrire massivement des statines au tournant des années 1990-2000, parant même ces molécules de vertus exceptionnelles. Nous reprenons cette histoire en 2015, année charnière à partir de laquelle les statines vont être progressivement réduites à ce qu’elles sont : des traitements qui diminuent le risque d’événements cardiovasculaires (CV) majeurs athérotrombotiques en réduisant le LDL et sans autre vertu exceptionnelle. Malgré une évaluation clinique inégalée, les statines allaient pourtant faire l’objet d’une polémique dans les médias grand public et nous exposerons en quoi cette polémique n’a pas de fondement scientifique valide.

### ■ Le LDL reprend ses droits, les statines ne sont qu’un des traitements pouvant diminuer le LDL

Il aura fallu une dizaine d’années (de l’étude 4S en 1994 aux premières grandes méta-analyses de 2005) pour que s’instaure progressivement un quasi-règne des statines en prévention CV. La saga des statines (voir *Réalités Cardiologiques* de février 2020) a même eu tendance à conférer à ces molécules des propriétés spécifiques indépendantes de la diminution du LDL qu’elles procurent, amenant à l’intuition que le bénéfice des statines était induit par des effets pléiotropes, c’est-à-dire indépendants du LDL.

Il aura cependant fallu moins de 5 ans, depuis 2015 exactement, pour remettre les statines à leur juste place : celle d’un traitement dont tout le bénéfice clinique passe et est proportionnel à la baisse du LDL qu’il procure. Fini les effets pléiotropes !

## Billet du mois

### 1. Quatre études qui changent tout

Ce qui a contribué à faire des statines des traitements apparemment exceptionnels était une multitude de résultats d'essais thérapeutiques contrôlés (ETC) quasiment tous favorables aux statines alors qu'aucun bénéfice clinique significatif n'apparaissait en utilisant d'autres hypolipémiants.

L'année 2015 signe la fin du règne des statines car, pour la première fois, un ETC conduit en double aveugle contre placebo, l'étude IMPROVE-IT, démontre qu'un hypolipémiant qui n'est pas une statine, en l'occurrence l'ézétimibe, diminue significativement le risque d'événements CV majeurs. Plus encore, cet essai sera rapidement suivi de 3 autres, eux aussi conduits en double aveugle contre placebo et arrivant aux mêmes conclusions. Deux de ces ETC évaluaient une nouvelle classe thérapeutique, les anti-PCSK-9 : il s'est agi en 2017 de l'étude FOURIER conduite avec l'évolocumab et, en 2018, de l'étude ODYSSEY OUTCOMES conduite avec l'alirocumab. Le troisième ETC, l'étude HPS-3 REVEAL, a été conduit avec un inhibiteur de la CETP, l'anacetrapib.

Les questions sont alors devenues :

– est-ce que le bénéfice observé dans ces études, avec ces molécules, est imputable à leur effet hypolipémiant, conformément à l'hypothèse sous-jacente à leur développement ? Question surprenante mais devenue légitime après quelques décennies de déconvenues avec plusieurs autres molécules ?

– pourquoi, dans ces ETC de forte puissance, les réductions relatives du risque ont-elles été parfois faibles (7 % de réduction du critère primaire dans IMPROVE-IT et 9 % dans HPS-3), et pourquoi la mortalité totale n'a-t-elle pas diminué ? En d'autres termes, est-on certain que diminuer le LDL apporte un bénéfice clinique net ?

Plusieurs travaux conduits en parallèle à ces 4 ETC allaient permettre d'obtenir

des réponses claires à ces questions, contribuant à replacer le LDL, ou plutôt l'apoB, au centre du jeu.

### 2. Méta-analyses et méta-régressions

La réponse à ces questions est venue d'études dites de méta-régression et d'analyses complémentaires des ETC. La synthèse de ces données est rapportée ci-après.

#### >>> Le LDL : un facteur de risque modifiable

L'analyse de l'ensemble des résultats des ETC a permis d'établir une corrélation entre la diminution du LDL obtenue sous traitement et la réduction du risque d'événements CV majeurs, et ce, quelle que soit la classe thérapeutique utilisée. C'est notamment ce qu'a démontré un travail essentiel paru le 27 septembre 2016 dans le JAMA. Ce travail confirme les données puissantes jusqu'ici obtenues avec les seules statines, mais déjà envisagées au milieu des années 1990 avec les travaux de A. Lawrence Gould : il y a une corrélation forte, puissante et significative entre la diminution du LDL (exprimée en valeur absolue) et la diminution du risque d'événements CV majeurs (exprimée en valeur relative). La diminution du LDL procure une diminution proportionnelle du risque d'événements CV majeurs. Le LDL est un facteur de risque modifiable.

#### >>> L'effet temps

Peu après, des travaux analysant les apports des études FOURIER et ODYSSEY (dont les durées moyennes de suivi furent respectivement de 2,2 ans et 2,8 ans), et reprenant des données de registres et d'études en randomisation mendélienne, ont complété cette conclusion : l'importance de la pente de corrélation entre diminution absolue du LDL et réduction relative des événements CV majeurs est dépendante du temps de réduction du LDL. La pente est d'autant plus importante que la durée de

réduction du LDL est plus importante. Ainsi, pour toute réduction d'1 mmol/L (0,39 g/L) de LDL, la réduction du risque d'événements CV majeurs sera de 12 % si la durée est de 1 an, de 17 % pour 2 ans, de 20 % pour 3 ans, de 22 % pour 4 ans, de 33 % pour 12 ans et de 54 % pour 52 ans (*European Heart Journal*, 2017;38: 2459-2472).

#### >>> L'effet apoB

Enfin, le dernier élément complétant ces synthèses, est la résolution d'un paradoxe. Dans la méta-régression de 2016 du JAMA, une classe thérapeutique, les inhibiteurs de la CETP, ne permet pas de réduire le risque d'événements CV majeurs alors qu'elle procure une diminution substantielle du LDL. Ainsi, dans l'étude ACCELERATE, une réduction relative de 37 % du LDL (0,29 g/L en absolu) n'était associée à aucune réduction du risque d'événements CV majeurs à 2 ans de suivi moyen. De même, dans l'étude HPS-3, une réduction relative du LDL de 41 % (0,27 g/L en absolu) n'était associée qu'à une réduction relative du risque d'événements CV majeurs de 9 % à 4,1 ans.

De fait, lors de la publication de l'étude HPS-3, il a été révélé que les inhibiteurs de la CETP avaient un effet particulier sur le LDL : ils contribuent à le diminuer de façon plus importante qu'ils ne diminuent l'apoB qu'il contient. Ainsi, une diminution du LDL de 41 % sous anacetrapib (molécule évaluée dans HPS-3) n'était, lorsqu'elle est évaluée par bêta-quantification, associée qu'à une réduction de 18 % de l'apoB (et non à une réduction de 41 %). De ce fait, en utilisant l'apoB (voire le non-HDL), le résultat de l'étude HPS-3 s'inscrit bien sur la droite corrélant réduction relative des événements CV majeurs et réduction du non-HDL ou de l'apoB. *A posteriori*, le résultat de l'étude ACCELERATE est aussi expliqué : si la réduction du LDL dans cet essai a été de 37 %, celle de l'apoB n'a été que de 19 % et l'étude n'ayant

duré que 2 ans, un résultat bénéfique ne pouvait pas être enregistré sur les événements CV majeurs.

### 3. L'effet du traitement est donc prévisible

Dès lors que tous ces éléments sont pris en compte, l'effet clinique d'un traitement diminuant le LDL est parfaitement prévisible : la réduction relative des événements CV majeurs dépend de la durée d'abaissement du LDL, de la valeur de base du LDL et de la diminution relative du LDL permise par le traitement. En effet, la diminution relative du LDL, couplée à la valeur de base, permet de calculer la diminution absolue de LDL qui, elle, est corrélée au bénéfice clinique avec un effet dépendant du temps. Le bénéfice clinique net dépendra de l'absence de nocivité des traitements utilisés. Ainsi, il est possible d'envisager que, si les études avec les fibrates ont été des échecs en matière de bénéfice clinique net, c'est potentiellement parce que leur effet de diminution du LDL est faible, voire parfois nul, et que ces molécules peuvent augmenter certains événements indésirables graves comme les phlébites et embolies pulmonaires et les pancréatites, tel que cela a été constaté dans l'étude FIELD avec le fénofibrate.

On comprend aussi que, pour observer une réduction significative de la mortalité totale dans un ETC, plusieurs conditions sont requises : une structure de la mortalité qui soit favorable, c'est-à-dire que la part relative de la mortalité CV ou coronaire dans la mortalité totale soit notable, l'importance absolue de la baisse du LDL permettant d'obtenir une réduction de la mortalité CV, l'absence d'augmentation de la mortalité non CV et la puissance de l'étude. Il n'est donc pas surprenant que, dans les ETC récents, il n'y ait pas eu de diminution significative de la mortalité totale, voire parfois CV, car, soit les diminutions de LDL étaient trop faibles, soit les études étaient trop courtes ou manquaient de puissance.

Concernant la quantification prévisible de l'effet d'un traitement et en prenant la valeur de la corrélation entre diminution absolue du LDL et diminution relative du risque d'événements CV majeurs à 5 ans, il est possible de calculer que, si le LDL de base est à 2 g/L (5,2 mmol/L) et que j'utilise un traitement qui permet de le diminuer de 50 % pendant 5 ans, la diminution absolue du LDL sera de 2,6 mmol/L et donc, la réduction relative des événements CV majeurs sera de 57,2 % à 5 ans. Si le traitement que j'utilise ne permet de diminuer le LDL que de 15 %, la réduction absolue du LDL sera de 0,78 mmol/L et la réduction relative des événements CV majeurs sera de 17,2 %. Si le LDL de base est de 0,50 g/L (1,3 mmol/L) et que j'utilise le traitement qui permet de diminuer le LDL de 50 %, la réduction absolue du LDL sera de 0,63 mmol/L et la réduction relative des événements CV majeurs sera de 14,3 %. Si, dans ce même cas de figure, j'utilise le traitement qui ne baisse le LDL que de 15 %, la réduction absolue du LDL sera de 0,20 mmol/L et la réduction relative des événements CV majeurs sera de 4,3 %. Tous ces résultats peuvent être significatifs dans un ETC selon la puissance que l'on est prêt à lui donner, comme par exemple, dans le dernier exemple, inclure plus de 60 000 patients...

Toutes ces données de synthèse sont majeures à assimiler car elles rendent compte que plus le LDL de départ est bas, plus la réduction absolue de celui-ci sera faible et plus la diminution relative des événements CV majeurs sera faible et, partant, plus il sera difficile de démontrer une réduction de la mortalité totale. Ainsi, alors qu'il a pu paraître à certains que la relative faible diminution des événements CV majeurs et/ou l'absence de réduction de la mortalité totale dans les ETC récents remettaient en question la valeur des nouveaux traitements, cette synthèse permet de comprendre que tous ces résultats valident parfaitement l'hypothèse lipidique faisant du LDL et de l'apoB des facteurs de risque majeurs de la maladie CV athéromotique.

L'hypothèse lipidique étant validée, les questions de pratique sont donc de disposer, par des ETC puissants et des registres, de la garantie de l'innocuité des traitements utilisés pour diminuer le LDL. Une fois le problème de l'innocuité résolu, il devient nécessaire de réfléchir non plus à l'efficacité de ces traitements, qui elle est démontrée et est proportionnelle à la durée et à l'ampleur de baisse du LDL, mais à leur utilité : jusqu'à quelle valeur diminuer le LDL, chez quel patient et à quel prix ? Les recommandations qui, dans la deuxième partie des années 1990, prônaient des seuils et cibles d'intervention en matière de LDL et ont été justement remises en question entre 2009 et 2015, reprennent maintenant toute leur valeur.

### Pourquoi une controverse aux relents complotistes ? Mystère...

C'est dans le contexte d'une évaluation sans précédent de certaines classes thérapeutiques comme les statines et de la validation progressive de l'hypothèse lipidique, et quasiment sans argument scientifique opposable, qu'est née une controverse sur tout à la fois le bénéfice des statines et la valeur de l'hypothèse lipidique.

#### 1. Les apparences d'une théorie du complot

Lorsqu'on analyse la controverse médiatique et non scientifique sur les statines et les lipides, il y a de nombreux éléments qui lui confèrent l'apparence d'une théorie du complot : quelques "grands chevaliers blancs" vont vous révéler la face cachée d'une grande entreprise de manipulation mêlant l'industrie pharmaceutique, l'industrie agro-alimentaire, plusieurs administrations, des médecins agents d'influence... toutes entités dont l'unique objectif est de faire que le public se défie du gras alimentaire et consomme des statines. Les preuves de ce complot pour les contempteurs des

## I Billet du mois

statines sont évidentes : les données des ETC sont truquées, les médecins sont achetés, seul le message officiel a droit à être promu... Philippe Even est même sans nuance, puisqu'un paragraphe de son livre datant de 2013, *La Vérité sur le cholestérol*, s'intitule "Des essais systématiquement falsifiés" et stipule que "[...] *l'industrie, qui organise et finance tous les essais, doit présenter des résultats éclatants et spectaculaires... Pour réussir, il allait falloir biaiser, biseauter, falsifier les essais à tous les niveaux...*".

Ce qui est aussi commun aux complottistes et aux "anticholestérol" est l'art et la manière de n'utiliser que les arguments allant dans leur sens et de rejeter tout élément inverse car "*truqué, corrompu, ou l'œuvre d'esprits égarés...*", et plus encore comme "*constituant la preuve du complot*" même s'ils n'utilisent pas le mot "complot" mais plutôt celui, plus porteur, de "arnaque". Et donc, quand le résultat d'un ETC est significativement favorable à la molécule évaluée, c'est qu'il a été falsifié, quand le résultat n'est pas favorable, cela devient "*la preuve éclatante*" de l'absence d'effet des statines et de la non-validité de l'hypothèse lipidique. Aucune chance d'en sortir. Ainsi, p. 229, voici l'analyse que Ph. Even fait de l'étude HPS : "*Succès proclamé d'HPS 2003, mais suspect dans la mesure où il a été géré par le CTSU d'Oxford et qui de toute façon ne donne que des résultats minuscules...*" Il faut bien comprendre la terminologie utilisée : si l'étude est positive, ce n'est pas en tant que telle, mais parce que ses auteurs l'ont proclamé, or, d'après Ph. Even, ses auteurs sont réputés être des falsificateurs, l'étude est donc négative CQFD... et, dans le meilleur des cas, ses résultats sont minuscules, donc négligeables et inutiles.

On peut aussi ajouter que, chez les "anticholestérol", il y a l'utilisation d'un discours que ne renierait pas l'enseignement de certaines écoles de commerce basé sur l'art d'utiliser les biais cognitifs de leur population cible, essentiel-

lement le grand public. L'art d'habiller un discours avec des arguments supposés scientifiques, mais qui oublient les règles de base de la science. Alors que leur littérature scientifique est pauvre, la littérature grand public des "anticholestérol" est assez riche, permettant de connaître leurs arguments en se rendant en librairie, et ce, afin de juger de la qualité scientifique à laquelle ils estiment que le public a droit.

### 2. Un déploiement de pseudoscience et de "lyrisme" fascinant

Commençons par un élément amusant. Dans son livre cité, Ph. Even prend, dans son introduction, un parti pris qui paraît justifié (p. 26) : "*Ce livre, fondé sur l'analyse scientifique des faits et non sur des illusions lyriques...*" Mais, 20 pages plus loin, que lit-on à propos de la molécule de cholestérol ? "*Le cholestérol est la plus étonnante, la plus prodigieuse, la plus merveilleuses des molécules...*", "*La molécule est parfaitement lisse, rigide et sans aspérité. Une pointe de diamant, un minipilier, un pieu aussi, un clou, une vis, "a diamond nail", "a crystal crew", une pièce en trois dimensions...*" En matière d'analyse scientifique des faits, on a connu plus éclairé et moins lyrique... à moins que Ph. Even soit fâché avec "*l'analyse scientifique des faits*".

S'ensuit, dans ce livre comme dans d'autres (par exemple, *Le Grand Mythe du cholestérol* des Drs J. Bowden et S. Sinatra), la litanie indiquant que le cholestérol est indispensable à la vie, à toutes les fonctions, dont les fonctions cognitives et sexuelles. Par là-même, on indique donc implicitement les risques associés à ôter le cholestérol du sang, mais on oublie de préciser que le taux minimal utile n'est pas connu et que plus le LDL est élevé, plus le risque d'événements CV majeurs augmente. Surtout, on oublie de dire qu'il n'est pas envisagé d'éliminer le LDL mais de le diminuer (si possible jusqu'aux valeurs de base indispensables) pour diminuer le risque.

Enfin, allez donc dire aux personnes ayant une hypolipobétaprotéïnémie, maladie génétique associée à un LDL inférieur à 0,2 g/L tout au long de la vie, qu'ils ont une arriération mentale et que leur espérance de vie en sera réduite alors que ces personnes font partie de celles incluses dans les études génétiques de longévité extrêmement augmentée et n'ont pas plus de déficits mentaux que la moyenne de la population...

Mais, accordons aux critiques le bénéfice d'une capacité d'analyse scientifique.

### 3. Inculture ou cynisme ? Ou les deux ?

Et là, en ne prenant que quelques exemples, il apparaît que, soit les critiques des statines n'ont pas de culture scientifique, ce qui contribue à rejeter d'emblée leurs propositions, soit ils en ont une mais ils exploitent les biais cognitifs des personnes auxquelles ils s'adressent, ce qui contribue à les ranger au rang des cyniques ou des manipulateurs. Voyons ainsi, par exemple, 5 des nombreux "arguments scientifiques" avancés par les sceptiques du cholestérol.

#### >>> Premier argument : plus d'IDM en cas de cholestérol bas qu'élevé

"*Plus de la moitié des patients hospitalisés à cause d'une crise cardiaque présentent des concentrations parfaitement normales de cholestérol, et environ la moitié des personnes ayant des niveaux élevés de cholestérol possèdent un cœur parfaitement sain*" d'après les Drs Bowden et Sinatra, assertion produite sans référence scientifique dans leur ouvrage mais dont l'objectif argumentatif est d'inciter à penser que le cholestérol n'est pas la cause des maladies cardiaques. C'est un peu le même argument que de dire "*moi, je connais des fumeurs qui n'ont jamais eu de cancer et jamais eu d'infarctus, donc le tabac n'est pas un facteur de risque de cancer ou d'infarctus*", on en est bien à ce niveau. Mais soyons moins trivial.

Cette phrase est étonnante et témoigne d'emblée, et au minimum, de l'inculture scientifique (ou du cynisme) des médecins auteurs de l'ouvrage anticholestérol. Déjà, si la relation entre risque CV et cholestérol est linéaire, parler de "concentrations parfaitement normales de cholestérol" justifie à tout le moins d'être expliqué. Qu'est-ce qu'un "taux de cholestérol parfaitement normal"? Si vous ne comprenez pas le sens de cette question, posez-vous donc les suivantes qui sont de même nature : qu'est-ce qu'un âge normal? Qu'est-ce qu'une vitesse normale en voiture?...

Enfin, même en faisant l'amalgame entre une valeur opérationnelle (comme celle de la vitesse en ville par exemple) et sa qualification en valeur "normale", et donc en prenant une valeur donnée du cholestérol, il est très facile de démontrer que l'assertion produite par Bowden et Sinatra est vraie, sauf à ne pas savoir faire des calculs simples. Prenons, par exemple, une valeur "normale" de cholestérol total arbitrairement fixée à 2,40 g/L et supposons que le risque associé à cette valeur au-delà de 50 ans soit de 2 % d'IDM par an. Prenons par ailleurs une valeur plus élevée, par exemple 3 g/L de cholestérol total (CT), et supposons que le risque associé d'IDM soit de 4 % par an au-delà de 50 ans. Si la population des personnes d'une région ayant un CT inférieur à 2,4 g/L est de 1 million, il y aura 20 000 personnes hospitalisées par an pour un IDM dans cette cohorte et, si la population ayant plus de 3 g/L de CT est de 100 000 personnes, il y aura au sein de celle-ci 4 000 personnes hospitalisées par an pour un infarctus. Une grande majorité des personnes de cette région hospitalisées pour un infarctus aura donc bien un "cholestérol normal", sauf que :

– parler d'une valeur normale est arbitraire quand un risque est linéairement corrélé avec un paramètre (on peut juste parler de valeurs opérationnelles permettant de définir des modalités de prise en charge mais jamais de valeur "normale");

– l'assertion produite par Bowden et Sinatra oublie de parler du risque de base et de la taille de la population exposée à ce risque. Ainsi tronquée, elle est bien un fait vrai dans l'absolu, mais inadapté en tant qu'argument : elle exploite bien les biais cognitifs des esprits non formés à des règles statistiques de base.

Pour faire le parallèle avec le discours enseigné dans les écoles de commerce, on peut dire que c'est le même retournement d'argument que l'on rencontre dans la publicité pour le Loto "100 % des gagnants ont tenté leur chance", alors que le seul renseignement utile à connaître est la probabilité de gagner lorsqu'on joue. Mais, bien sûr, c'est moins excitant puisque cette probabilité est de moins de 1 pour 19 000 000. Les médecins, même s'ils sont supposés avoir une culture scientifique, tiennent aussi parfois le même discours reposant sur ce biais cognitif comme, par exemple, lorsqu'est utilisée l'expression suivante pour décrire le risque rénal des diabétiques "40 % des patients dialysés sont diabétiques". En fait, l'élément que l'on voudrait connaître pour décider des modalités de prévention de la dialyse chez les diabétiques est le risque pour un diabétique d'avoir une insuffisance rénale le conduisant au stade de dialyse. Mais, là aussi, cela est beaucoup moins parlant puisque ce risque est de l'ordre de 2 pour 1 000.

**>>> Deuxième argument : le lien épidémiologique entre le cholestérol et le risque CV est moins fort qu'annoncé et une corrélation n'existe que pour des valeurs très élevées de cholestérol**

Là, il nous faut citer un morceau de bravoure de la littérature à prétention scientifique et vulgarisatrice allant des pages 145 à 157 du livre *La Vérité sur le cholestérol*. L'auteur y reprend les données d'études épidémiologiques et s'attarde particulièrement sur l'étude collaborative du groupe d'Oxford (Grande-Bretagne), le fameux CTSU, et publiée dans le *Lancet* en 2007. Dans

ce travail ayant colligé les données de 61 études prospectives conduites en prévention primaire chez 900 000 adultes et ayant enregistré plus de 55 000 décès vasculaires, les auteurs établissent une corrélation significative entre valeur du cholestérol et risque de décès vasculaire. Comme cette relation est une constante (pour toute élévation absolue d'une unité donnée de CT, le risque relatif de décès vasculaire s'élève d'une valeur relative constante), les auteurs présentent leur résultats en coordonnées log-linéaires (ce que l'on appelle une régression linéaire logarithmique), ce qui rend la pente de la relation entre CT et risque vasculaire complètement droite, indiquant par là-même que l'élévation du risque est constante, sans seuil entre CT et décès vasculaire : il ne peut donc y avoir de valeur "normale" et une action préventive semble possible même chez des personnes ayant des valeurs basses de cholestérol.

Cela n'a pas l'heur de plaire à Ph. Even puisqu'une relation strictement droite, linéaire, ne permet pas de dire qu'il n'y a pas de valeurs basses de CT en dessous desquelles le cholestérol n'est pas un facteur de risque. Après avoir scientifiquement dit ce qu'il pensait de l'école d'Oxford ("*le CTSU d'Oxford : [...] ce n'est qu'une officine financée un peu sur des fonds publics [...] mais aussi à la fois par des grandes firmes pharmaceutiques...*", "sir Richard Doll, presque enterré menottes aux mains pour ses malversations", "*Le CTSU est une société-écran qui [...] a démontré tous ses talents d'illusionniste...*"), il montre dans un graphique la différence entre les courbes établies par les auteurs du travail cité et celles qui auraient dû être montrées. Comment fait-il pour avoir accès aux données ayant permis de reconstruire les courbes? Pardi, en utilisant une démarche "*fondée sur l'analyse scientifique des faits*"! Et en matière de science, attendez-vous à recevoir une leçon inédite. Parlant de la méthode utilisée par l'équipe d'Oxford, l'auteur indique : "*Il y a donc un double truage,*

## I Billet du mois

par les logarithmes d'abord, et par le shrinkage factor ensuite. Superbe." Et ceci, afin de mieux présenter sa méthode scientifiquement validée: "Notons que le doublement arbitraire falsifie ipso facto nos courbes pointillées, calculées sans disposer des valeurs originales." Oui, vous avez bien lu. Non, ne me faites pas dire: "Les... ça ose tout, c'est même à ça qu'on les reconnaît" car, en effet, il faut oser reconstruire des données épidémiologiques sans disposer des valeurs originales mais, plus encore, il faut oser l'avouer... Mais puisque nous sommes dans une analyse scientifique rigoureuse, elle n'a pas besoin d'être évaluée par une publication dans une revue à comité de lecture, le peuple sera seul juge de la perfidie des élites puisque le "grand chevalier blanc" a rétabli la vérité. Ou plutôt sa vérité...

### >>> Troisième argument : plus d'études négatives que positives avec les statines, ou une nouvelle méthode pour effectuer des méta-analyses

Ici encore, un monument scientifique nous attend grâce à Ph. Even. On commence d'abord par une dénonciation des méta-analyses (p. 215 et 216): "Nous nous sommes refusés à faire une méta-analyse (littéralement "analyse après"). Toute méta-analyse est pour nous une salade mixte. Méta-analyser c'est pooler, regrouper, mêler et donc métamorphoser des essais cliniques réalisés dans des conditions très différentes... Ce mélange conduit à de multiples ajustements et ouvre la voie à toutes les licences, dérives et falsifications, dont les méta-analyses du CTSU d'Oxford ont donné de nombreux exemples." On a l'impression que le CTSU est un objet obsessionnel chez Even: un objet dont il veut dénoncer la persécution qu'il exercerait à son encontre?

Or donc, pas de méta-analyse car elles abusent le bon peuple. Donc, on ne va pas l'abuser: en page 221, il est pourtant représenté un tableau reprenant, d'après Ph. Even, l'ensemble des études ayant

évalué des statines mais non, ce n'est pas une méta-analyse. Et cela a peu de chance d'en devenir une. En effet, pour chaque étude, est présenté le résultat la concernant en matière de mortalité cardiaque, de complications CV majeures, de complications CV mineures et d'AVC, ce qui pourrait ainsi faire ressembler ce tableau à une trame de méta-analyse. Mais, voilà, dans chaque case figure non pas les nombres d'événements, les populations exposées, un hazard ratio avec son intervalle de confiance à 95 %, puis la synthèse chiffrée en fin de tableau, non, dans chaque case, il figure un plus (+) ou un moins (-). Quel est le but de cette manière de faire? C'est simple, comme un piège tendu à un étudiant en statistique de première année: démontrer que dans les études ayant évalué les statines il y a eu plus de résultats négatifs que positifs et que donc le bon peuple a été abusé lorsqu'on lui a fait croire que les études avec les statines donnaient des résultats globalement positifs. En effet, pour chaque critère pris en compte, l'auteur attribue un moins si le résultat n'a pas été significatif et un plus s'il a été significatif. Puis, pour donner un aspect "scientifique" à son raisonnement, il calcule le pourcentage de résultats négatifs et montre qu'il est de 87 %. Si donner un chiffre crée l'illusion d'une approche scientifique, c'est la méthode avec laquelle est obtenue ce chiffre qui seule peut être jugée scientifique.

Ceux qui connaissent les statistiques doivent rigoler. En effet, toute personne qui aborde les statistiques et les probabilités commence par apprendre une donnée simple, issue du jeu de pile ou face: plus une série est petite en nombre, plus son résultat est aléatoire. Et donc découper toutes les études (qu'elles soient de faible ou forte puissance) en rondelles (4 événements pris dans chaque étude indépendamment du critère primaire sur lequel est fondé le calcul de puissance) va obligatoirement conduire à ce que de nombreux résultats sur ces critères ne soient pas "significatifs": ils

se verront donc attribuer un moins (-). Dès lors, avec ce type d'analyse, il devient possible de dire que, pour tout traitement commercialisé, il y a plus de résultats négatifs que positifs (sauf à n'inclure que peu d'études de puissance très importante). Ph Even peut réécrire son livre sur les médicaments inutiles et dangereux et l'appeler tout simplement le Vidal...

Ph. Even connaît-il le principe de base des méta-analyses? Est-il incompetent, cynique ou manipulateur voire les trois à la fois? S'il avait, comme il est validé en termes d'évaluation de l'ampleur d'un effet, fait le calcul approprié des événements enregistrés dans toutes les études rapportées aux population incluses, il aurait mis en évidence, comme l'ont fait toutes les études de ce type (dénommées méta-analyses), un bénéfice global des statines et ce, sur chacun des critères qu'il a pris en compte. Mais, raffinement de l'analyse scientifique de qualité, il y a pire encore. Dans ce tableau où Ph. Even transforme des résultats chiffrés en + et en -, il y a deux éléments surprenants: – le premier est qu'il y incorpore 2 études (les études STENO-1 et 2) qui ne permettent absolument pas de connaître l'effet potentiel des statines, ces études ayant comparé le pronostic de patients diabétiques traités de façon usuelle à celui de patients ayant une prise en charge multifactorielle: intervention diététique, exercice physique, prescription de bloqueurs du système rénine angiotensine, multivitamines, aspirine, baisse de la pression artérielle et baisse du cholestérol avec une statine. L'effet éventuel de la statine ne peut donc être isolé de celui de l'ensemble de la prise en charge proposée aux patients et ces études n'ont rien à faire dans ce tableau; – encore plus surprenant, au moins dans une étude, l'essai CARDS, alors que le résultat est positif sur 2 critères (le traitement évalué réduit significativement le risque d'IDM et celui d'AVC), Ph. Even attribue un moins (-) à chacun de ces résultats, augmentant de ce fait le nombre d'études négatives...

### >>> Quatrième argument : inefficaces

Une autre manipulation, constante chez les “anticholestérol”, est de faire un amalgame quasi systématique entre “efficacité” et “utilité”, notamment en calculant le nombre de patients à traiter pour éviter un événement (“forcément gigantesque”) et le bénéfice clinique absolu (corrélativement “ridicule”).

Rappelons qu’un ETC n’a pas comme objectif principal d’évaluer l’utilité d’un traitement, mais son rapport bénéfice/risque dans une population donnée. Si un bénéfice clinique significatif est démontré dans cet essai, l’utilité devient une affaire tant de santé publique que de conscience personnelle (celle du sujet à traiter et celle du médecin prescripteur).

Et là encore, l’analyse scientifique de pointe permet à l’auteur de conclure (p. 228) : *“Mais ces divergences entre les auteurs et nous n’ont guère d’importance, car le point clé, le seul qui soit à retenir, est que les essais “positifs” n’apportent que des réductions minuscules de la fréquence des accidents, et que le nombre de malades à traiter un an pour les éviter ou les retarder un an va, selon les cas, de 100 à 1 000, ce qui, dit brutalement, signifie que les statines sont en échec dans bien plus que 99 % des cas traités !”* Et comme il tient à se garder des illusions lyriques, il poursuit son propos par : *“L’eau a plus de mémoire que les statines n’ont d’effet. Même l’homéopathie, la phytothérapie et l’acupuncture font mieux que cela. Avec moins de complications et pour moins cher.”*

Rappelons juste que le nombre de patients à traiter (NNT) est fonction du temps, d’autant plus faible que la durée d’un traitement est longue et qu’il y a encore un artifice potentiellement manipulateur à présenter un NNT par an et non par 5 ans par exemple...

Ph. Even va aussi reprendre les critiques faites à l’étude JUPITER en rappelant que cet essai *“qui réunit à peu près toutes*

*les falsifications dont l’industrie est capable”* a été arrêté avant son terme (ce qu’il attribue à une manipulation) d’autant que l’essai est arrêté *“non pas par décision des investigateurs, mais d’un comité externe, prétendument indépendant, mais présidé par un représentant du fameux CTSU d’Oxford, dont on a vu qu’il était totalement inféodé à l’industrie”*. Il faudra rappeler à Ph. Even que, pour éviter les fraudes, les ETC sont conduits avec des règles strictes (non pas comme dans UKPDS, par exemple) faisant que le comité de vérification des données est indépendant des autres comités de l’étude, et ce, afin d’évaluer selon des règles préétablies s’il est justifié ou non de poursuivre l’étude sans exposer les patients traités à un risque inacceptable (si le traitement évalué est nocif) ou sans exposer les patients du groupe contrôle à une perte de chance (si le traitement évalué est bénéfique) ou les investigateurs à du temps perdu (futilité). C’est donc encore un argument manipulateur de prétendre que l’essai a été arrêté *“non pas par décision des investigateurs...”*.

Pour reprendre le fil de ce chapitre, ce qu’indique à juste titre Ph. Even, c’est que l’étude JUPITER a été arrêtée après la survenue de 240 événements CV, 83 sous statine et 157 sous placebo. Il fait ensuite le calcul de la réduction absolue du risque qui est de 0,83 %, ce qui lui permet de faire le calcul du nombre de patients à traiter pour éviter un événement et de le juger gigantesque. Que retenir ? D’abord, en enrôlant 17 000 patients, la précision de la mesure (l’incidence des événements dans chaque groupe) est élevée, ce qui permet à un tel essai de conclure que la différence entre les 2 groupes, même si elle porte sur peu d’événements, est significative : le traitement est supérieur au placebo pour réduire le risque d’événements CV dans cette population. Ensuite, le jugement porté sur l’utilité est bien une affaire personnelle et de santé publique : on sait qu’il y a un traitement efficace, on sait que l’étude est de portée limitée car la durée du suivi a été faible et que dans ce contexte certains événe-

ments seront “significativement” réduits et pas d’autres, on sait que le nombre de patients à traiter pour éviter un événement est élevé dans ce délai, il reste aux autorités de santé et aux médecins à faire des choix quant à l’utilisation de cette stratégie thérapeutique dans cette population. Mais parce que l’utilité peut paraître faible, il ne faut pas faire l’amalgame volontaire entre “efficacité” qui est démontrée et “utilité” qui est une donnée beaucoup plus arbitraire. À moins d’aimer le discours manipulateur.

### >>> Cinquième argument : le trucage des données

Pour démontrer que les études sont truquées, les contempteurs des statines se sont déchaînés en 2008 contre l’étude JUPITER arrêtée au terme d’1,9 ans de suivi du fait d’une réduction significative des événements CV et de la mortalité totale. Pour défendre leur cause, ils vont trouver un relai utile. Dans une émission télévisée d’une chaîne publique, la journaliste-animatrice va brandir une grande pancarte montrant les courbes de Kaplan-Meier du résultat sur la mortalité de cette étude. Si ces courbes s’écartent de façon assez rapide pour qu’à l’arrêt prématuré de l’étude il soit enregistré un résultat significatif sur ce critère (HR : 0,80 ; IC 95 % : 0,67-0,97 ; p = 0,02), elles se rejoignent ensuite progressivement, ce qui permet, selon elle, de démontrer la falsification de l’étude. Pour son reportage, elle ira d’ailleurs jusqu’aux États-Unis trouver, lors d’une séance de *poster* d’un congrès, Paul Ridker, investigateur principal de l’étude, pour lui montrer sa pancarte et le sommer de s’expliquer sur le ton *“Pouvez-vous nous expliquer cela ? On a là la preuve de votre tricherie”*. Et là, Ridker, étonné, l’a regardée de haut sans même lui répondre. Si ce silence, télévisuellement, était potentiellement censé traduire son embarras, on peut tout aussi bien penser que la raison en était qu’il jugeait l’argument absurde au point d’être étonné qu’on vienne jusqu’aux États-Unis lui en faire la remarque.

## I Billet du mois

Pour enfoncer l'argument d'une manipulation, la journaliste a ensuite prétendu que la courbe avait disparu des publications, or ce n'est pas le cas. Et l'on peut donc observer en analysant ces courbes de Kaplan-Meier que, lors de l'arrêt de l'étude (à 1,9 ans), il y a en moyenne 4 000 patients dans chaque groupe comparé, ce qui donne une certaine précision au résultat constaté à ce moment. Mais, en prolongeant les courbes au-delà de 4 ans, il n'y a plus que 150 à 200 patients par groupe, et donc il est logique que le résultat alors constaté soit aléatoire, faute de puissance. Cela ne retire rien à certaines critiques potentielles de l'étude JUPITER, comme le fait que la mortalité totale a été diminuée mais par la mortalité CV, comme la place que joue la hs-CRP dans la stratification du risque... (*Arch Intern Med*, 2010;170:1073-1077), mais cela montre encore une fois que les anticholestérol utilisent les biais cognitifs pour défendre leur théorie face au grand public.

### 4. À mourir de rire mais pas que...

On aura compris que toute cette polémique donne l'impression d'une gigantesque tartufferie avec quelques grandes conséquences cependant : un doute qui s'est parfois immiscé jusque dans la conscience des médecins sur le bien-fondé de diminuer la cholestérolémie, un doute sur l'innocuité des statines chez les patients conduisant à un refus ou à un arrêt du traitement chez certains d'entre eux. Et les études de registre disponibles, malgré la faiblesse inhérente à leur méthode, indiquent de façon relativement concordante que l'arrêt des traitements par statine est associé à une augmentation de la mortalité, y compris chez les sujets de plus de 75 ans. Il en résulte des interrogations qui touchent la pratique quotidienne des cardiologues depuis une bonne dizaine d'années.

Ainsi, il serait utile de comprendre comment expliquer la vacuité de ce débat aux patients refusant le traitement "car, docteur, après ce que j'ai vu à la télé... et

*c'était un professeur qui le disait", mais cela est difficile. Il suffit de lire *L'Art d'avoir toujours raison* de Schopenhauer pour s'en apercevoir.*

Ainsi, il serait utile de comprendre pourquoi certains grands-médias d'information télévisuelle ont servi de relai à cette polémique. Et là, la lecture du numéro de janvier-mars 2020 de la revue *Science et Pseudo-Sciences* peut être utile. Un article y décortique la mécanique de l'émission *Cash Investigation*. Pour reprendre quelques données de cet article, un tel "documentaire d'enquête" repose en fait sur un schéma type préétabli avant tournage, un synopsis. Le tournage n'a pas comme objectif d'effectuer une enquête à charge et à décharge, mais de faire que tous les éléments utilisés au montage soient conformes au synopsis : ils doivent suivre une dramaturgie dans laquelle la journaliste est le chevalier blanc de la lutte entre les forces du Bien et du Mal. Ce synopsis attribue donc à chacun un rôle, tous les personnages ont une fonction déterminée : il faut des bons (par exemple, le lanceur d'alerte, dont les potentiels conflits d'intérêts ne seront jamais évoqués), des méchants (l'industriel aveuglé par l'appât du gain), des complices (le scientifique compromis et ses conflits d'intérêts avec la somme parfois précise seront largement présentés, voire même le cas échéant l'emploi qu'exerce son conjoint. Comme aussi le fonctionnaire complaisant...). Et, "en entretien, dès l'instant où la caméra commence à tourner, le journaliste se projette en salle de montage. Il a besoin de séquences à assembler dans un ordre précis. L'entretien peut durer 90 minutes, d'où seront tirés quelques phrases clés, voire un silence (preuve d'embarras) ou un départ furieux, micro arraché (preuve de culpabilité)". C'est donc à une mécanique d'un genre particulier dans laquelle la vérité n'est qu'un prétexte fallacieux, mis en avant pour jouer sur l'émotion et faire de l'audience ("la vérité sur", "la face cachée de", "le livre noir de..." toujours le même ressort) mais, en matière de télévision, la dra-

maturgie visuelle est exploitée au même titre qu'elle l'est dans un jeu, un match sportif, un film d'action ou romantique...

Enfin, reste à comprendre le fonctionnement des complotistes. À ce sujet, plusieurs livres ont été écrits et après en avoir lu plusieurs, je ne peux que vous conseiller *La Théorie du complot pour les nuls*, même si (ou peut-être parce que) au chapitre tentant d'expliquer le fonctionnement intellectuel des complotistes l'auteur a des propos très crus. Ainsi, ce chapitre s'intitule "L'ignorance et la haine" et les titres de certains de ces sous-chapitres sont "La mécanique de l'ignorance", "Le complotisme, stade suprême de la bêtise", "L'invasion des imbéciles", "Bêtise et méchanceté", "Penser de biais" – ce qui permet ainsi de décrire plusieurs biais cognitifs pour ceux qui ne connaîtraient pas le sujet –, "Une pathologie sociale?", "Le style paranoïaque"... Et au paragraphe intitulé "Le syndrome d'hubris", ce qui semble à la lecture de cette littérature complotiste assez bien caractériser le comportement de certains de ces auteurs, il est écrit : "Il associe narcissisme, arrogance, prétention, égotisme. Les individus qui en sont atteints ont une tendance à la manipulation, au mensonge, au mépris et à l'abus de pouvoir. Le syndrome comporte également un sentiment d'invulnérabilité, d'invincibilité et de toute-puissance, accompagné de la perte du sens des réalités, et l'intonation à la contradiction."

**En synthèse : la vérité enfin.  
La face cachée des statines.  
Le livre noir de l'État profond.  
Comment les statines ont financé les opérations spéciales...**

Maintenant, pour finir sous forme de fable, utilisons les arguments des complotistes dans un but apparemment louable : replacer le débat dans son contexte général. La vérité sur les statines vous sera donc enfin révélée pro-

chainement dans une superproduction internationale tournée par Pierre Olivier. Nous avons pu en visualiser la scène finale qui explique enfin tout.

La scène se passe à Washington, petit soleil, notre héros est assis sur un banc, sous un arbre, face au Capitole. Il est rejoint par un homme en imperméable qui ne le regarde pas et commence à lui parler en fixant vaguement l'horizon :

“Ainsi, vous voulez connaître l'histoire vraie des statines d'après l'ami qui nous a mis en contact ? Je vais vous la donner car je la tiens d'un ami proche infiltré dans l'État profond, le *deep state*, le vrai maître de notre pays. Toutefois, vous ne pourrez pas en faire grand-chose et je vous le déconseille car l'histoire des statines est due à une organisation capable de tout, même d'éliminer un président.  
– JFK ?

– Oui, ce libertin bigame qui n'a pas su reprendre Cuba et qui voulait lâcher le Vietnam... Personne ne s'en plaindra. Bon, avez-vous des connaissances en géopolitique ?

– Vaguement...

– Connaissez-vous ce que l'on appelle le Heartland et le Rimland ?

– Oui, c'est une théorie qui dit que l'Eurasie, le Heartland, principalement constituée par la Russie, constitue le centre du monde et que celui qui contrôle l'Eurasie contrôle le Monde, plus encore s'il contrôle le Rimland, c'est-à-dire la périphérie immédiate du Heartland. Pour empêcher cette domination du monde, les États-Unis ont dû devenir une puissance maritime et conclure de nombreuses alliances pour contenir l'URSS. Ils se sont même rapprochés de la Chine dans les années 1970 pour découpler le Heartland du Rimland.

– Pas mal. Ainsi donc, vous savez que notre pays est en fait dirigé par un État profond, fait du complexe militaro-industriel et de quelques hautes personnalités infiltrées dans les agences gouvernementales et auprès des présidents... Bon... Quand l'URSS s'est enfin écroulée au tournant des années

1980-90, l'État profond a voulu la détacher définitivement du Rimland par plusieurs moyens : entrée des pays de l'Est dans l'Union européenne et dans l'Otan, guerre de Tchétchénie, prise de contrôle de l'Afghanistan et donc accord avec les talibans, mais de trop courte durée, pour construire un pipeline reliant le Turkménistan à l'Inde, court-circuitant la Russie, prise de contrôle des réserves pétrolières d'Irak. Il a finalement fallu élaborer un plan gigantesque pour justifier deux guerres, l'une en Afghanistan, l'autre pour en finir avec l'Irak. Et il aura fallu une dizaine d'années pour le mener à bien.

– Ok, mais les statines dans tout ça ?

– Nous y arrivons. Il fallait des sommes gigantesques pour financer les opérations spéciales de manipulation destinées à faire aboutir ce plan. Comment faire ? Heureusement, au début des années 1990, il est apparu une idée géniale. Faire des statines, les statines américaines s'entend, un traitement qui pourrait rapporter des milliards. Il fallait donc qu'elles soient prescrites hors de toute raison et faire en sorte que les revenus venant de l'étranger transitent par des sociétés écrans siégeant dans des paradis fiscaux afin de constituer une cagnote gigantesque dans laquelle l'État profond pourrait puiser. Il a donc fallu convaincre le complexe pharmaco-industriel, ce qui fut facile car les profits qui lui étaient garantis étaient énormes quels que soient les résultats des études en cours.

– Mais le plan aurait pu échouer si les études avaient été négatives...

– Aucune chance car, dans un essai en double aveugle dans lequel les événements sont évalués, les scientifiques disent adjudiqués, par un comité indépendant, il suffit d'attendre que le travail soit fait, puis de changer informatiquement le code du patient pour qu'il change de groupe sans que personne ne s'en aperçoive et faire donc en sorte qu'il y ait plus d'événements dans les groupes placebo que dans les groupes traités. Comme quoi, même les anticholestérol sont loin de la vérité. Manipulation

invisible grâce à des hackers surdoués et encore plus risible quand on sait qu'ils ont poussé le luxe jusqu'à faire en sorte que les changements des patients dans les groupes le soient aussi en fonction des niveaux de cholestérol permettant de valider en parallèle l'hypothèse lipidique. Heureusement, car ceux qui, dans l'État profond, avaient les bases de données sources, peuvent garantir qu'il n'y avait aucun effet notable des statines.

– Donc, toutes les études sont fausses ?

– Toutes, sauf ALLHAT, car il est plus difficile de manipuler de l'extérieur les données d'une étude mal faite et conduite en ouvert... Donc, les milliards ont commencé à entrer et le plan à s'affiner.

– Mais, vous avez des preuves tangibles de ce que vous avancez ?

– **La preuve, elle est devant vos yeux, mais vous ne l'avez pas vue. La preuve c'est 2001.** Analysez bien la séquence probante. Si la mise en avant du bénéfice des statines permet d'engranger des sommes folles, il faut que ces gains soient américains. Or, une statine était alors développée par une firme européenne. Il fallait donc l'éliminer et ce sera l'histoire de la cérivastatine conduisant à son retrait en août 2001.

– Comment ça, l'État profond est à l'origine du retrait de la cérivastatine ?

– Rien de plus facile depuis les prescriptions électroniques. Ils ont pris tous les cas de rhabdomyolyses aux États-Unis qui faisaient l'objet d'une prescription électronique et, à plusieurs, ont ajouté au traitement en cours de la cérivastatine depuis plusieurs semaines. Et donc, *out* la cériva ! Mais cette fois, sans faire aucun décès. Ce qui n'est pas le cas avec le coronavirus.

– Que voulez-vous dire ?

– Rien, mais pour l'État profond, il faut bien trouver un moyen de couler les économies chinoise et européenne, n'est-ce pas ?

– Mais où est la preuve pour les statines ?

– Réfléchissez : gains fabuleux permis en écartant la cériva et août 2001, des caisses pleines pour nos opérations spéciales dans l'objectif d'envahir l'Afghanistan puis l'Irak... Or, que s'est-il passé

## **I Billet du mois**

en septembre puis en novembre 2001, une fois les arrières assurés ?

– Non ! Le 11 septembre est lié... a été financé grâce aux statines... non ?

– Tout à fait, nous avons ainsi pu financer nos coups tordus et nos guerres en partie sur le dos des régimes de santé des pays solvables...

– Mais vous parliez aussi de novembre 2001...

– C'est simple, on écrase le clou avec HPS, des statines et des statines américains pour tous, le 11 septembre ayant permis de gommer l'effet cériva, HPS ayant été habilement conduite à l'étranger et publiée dans une revue européenne, l'État profond restait profond... Vous n'auriez pas pensé à tout cela, n'est-ce pas ? Alors que les dates sont limpides. Elles ne peuvent tromper... Sur ce, comme vous avez compris, notre entretien doit se terminer et je dois vous dire au revoir."

Notre héros regarde pensif l'homme s'éloigner. Oui, personne n'avait rien vu alors que tout était sous les yeux, tout était devenu clair : cériva août 2001, puis le 11 septembre, puis HPS en novembre, la voilà bien la preuve du complot, imparable... Plus grandiose encore que tout ce que l'on aurait pu imaginer. Il prend alors son téléphone portable et inonde ses comptes Facebook et Twitter de cette nouvelle.

En France, en lisant cela, un écrivain amateur, admirateur du James Ellroy d'*American Tabloid*, ce livre qui explique l'assassinat de Kennedy, et de Marc Dugain, celui de *La Malédiction d'Edgar*, ce livre qui donne le nom précis des mafieux corses qui ont assassiné Kennedy, se dit : "Wow, j'ai enfin le sujet de mon premier best-seller. En fais-je un roman ? Ou maintenant que la preuve est là, en fais-je un document ou un essai ?"

Toujours en France, en lisant cela, un stagiaire d'une officine chargé d'écrire des synopsis de documentaires pour la télévision se dit "Wow, tout est maintenant prouvé, c'est clair. J'ai la matière pour deux super Cash Investigation... à moins que je n'aille voire Arte, cela fera plus sérieux..."

*The end.*

---

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

### Éditorial

La bicuspidie aortique est la malformation cardiaque la plus fréquente, touchant environ 1 % de la population. Il s'agit donc d'une pathologie souvent rencontrée par les cardiologues. Elle peut se présenter sous forme sporadique ou familiale et sa découverte justifie de réaliser une échocardiographie aux apparentés du 1<sup>er</sup> degré. Elle se complique fréquemment d'une valvulopathie aortique. De plus, elle est associée dans plus de la moitié des cas à une dilatation de l'aorte ascendante. La survie de ces patients est proche de celle d'une population témoin, néanmoins au prix d'une intervention au cours du suivi sur la valve aortique et/ou l'aorte ascendante dans plus de 50 % des cas. Le cardiologue est souvent confronté à des difficultés diagnostiques ou de prise en charge, par exemple pour la pratique du sport, l'autorisation d'une grossesse ou une éventuelle intervention chirurgicale. Ce dossier aborde 5 thèmes d'actualité :

>>> Un premier article fait le point sur les connaissances actuelles de l'histoire naturelle de la bicuspidie, en particulier des complications valvulaires et vasculaires, et sur les recommandations actuelles en termes de surveillance de ces patients.

>>> **Franck Lévy** rappelle la classification de Sievers et Schmidtke puis nous expose les subtilités du diagnostic de bicuspidie basé essentiellement sur l'échocardiographie, mais aussi sur l'imagerie de coupe.

>>> **François Carré** fait, quant à lui, le point sur l'attitude à proposer vis-à-vis de la pratique sportive chez ces patients. C'est finalement le degré de sévérité de l'atteinte valvulaire et de la dilatation aortique et le type de sport souhaité qui dicteront l'attitude proposée vis-à-vis de la pratique sportive. Cet article nous aidera donc à répondre aux interrogations auxquelles nous sommes souvent confrontés chez ces patients le plus souvent jeunes et asymptomatiques.

>>> **Agnès Pasquet** discute le difficile problème de la grossesse chez ces patientes. Son article comporte un rappel très intéressant sur les répercussions hémodynamiques de la grossesse et de l'accouchement. Elle nous expose l'attitude à adopter en préconceptionnel vis-à-vis de ces patientes et la conduite à tenir lors de la grossesse et de l'accouchement.

>>> Enfin, **Emmanuel Lansac** et son équipe font le point sur les techniques chirurgicales et les indications. Les auteurs soulignent la possibilité d'effectuer une chirurgie conservatrice de la valve aortique ou une intervention de Ross chez ces patients souvent jeunes.

Je remercie chaleureusement et amicalement tous les auteurs qui ont contribué à ce dossier qui, je l'espère, vous passionnera.

Très bonne lecture !



**C. TRIBOUILLOY**  
Service de Cardiologie, CHU d'AMIENS.

## I Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

# Histoire naturelle de la bicuspidie

**RÉSUMÉ :** La bicuspidie aortique est l'expression d'une maladie multigénique encore mal connue. Une dilatation de l'aorte ascendante est associée dans plus de 50 % des cas. On parle donc de valvulo-aortopathie. Des publications récentes montrent l'absence de surmortalité significative avec la surveillance et la prise en charge actuelle. Par contre, la morbidité à long terme est importante : plus de 50 % des patients seront opérés de la valve aortique et/ou de l'aorte au cours de leur vie.

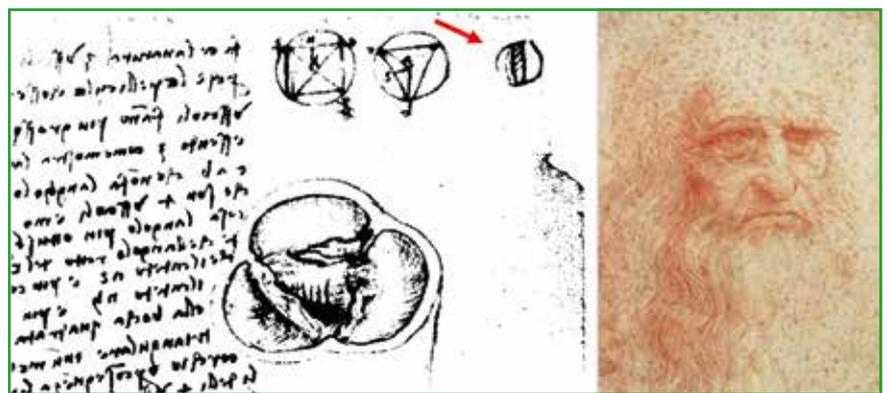
La bicuspidie se complique ainsi fréquemment de valvulopathie aortique (rétrécissement et/ou insuffisance) et la dilatation de l'aorte ascendante peut évoluer vers l'anévrisme qui expose à un risque de dissection ou de rupture. Ce risque est relativement faible quand on suit les recommandations actuelles d'indications de chirurgie "prophylactique" de l'aorte ascendante basées essentiellement sur les diamètres aortiques et la vitesse de progression de la dilatation de l'aorte. Le dépistage et le suivi de ces patients est donc essentiel en raison du potentiel évolutif de l'atteinte valvulaire et/ou de l'aorte.



**C. TRIBUILLOY**  
Service de Cardiologie, CHU d'AMIENS.

La bicuspidie aortique est la malformation congénitale cardiaque la plus fréquente. Sa prévalence est de 0,5 à 1 %, avec une prédominance masculine franche (environ 3 hommes pour 1 femme). La première description connue de cette pathologie date du XVI<sup>e</sup> siècle. Elle figure ainsi sur l'une des planches de dessin de la valve aortique et de l'aorte de Léonard de Vinci conservée dans la collection de la Couronne

britannique (*fig. 1*). Le cardiologue est régulièrement confronté à cette pathologie (*fig. 2*) qui est associée, dans environ 50 % des cas chez l'adulte, à une dilatation de l'aorte ascendante (*fig. 3*). Elle est souvent découverte par une anomalie auscultatoire, parfois par des complications valvulaires ou vasculaires aortiques, ou de manière fortuite lors de la réalisation d'une échocardiographie pour le bilan d'une autre pathologie.



**Fig. 1 :** Première description connue de la bicuspidie (*en haut à droite, flèche*). Elle date du XVI<sup>e</sup> siècle et figure sur l'une des planches de dessin de la valve aortique de Léonard de Vinci (1452-1519), conservée dans la collection de la Couronne britannique.

EFFICACE  
PAR NATURE

# COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

4 dosages



## HTA essentielle / Maladie coronaire stable

COVERAM est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec le périndopril et l'amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du produit sur la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Liste I / Agrée collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique



Fig. 2 : Incidence parasternale gauche petit axe transaortique en échocardiographie : aspect typique de bicuspidie de type 1 (un raphé) en systole.



Fig. 3 : Anévrisme de l'aorte ascendante touchant l'aorte tubulaire dans un contexte de bicuspidie aortique (échocardiographie transthoracique).

Le pronostic de cette malformation est mieux connu depuis une quinzaine d'années. Si la mortalité à long terme paraît proche de celle de la population générale avec la surveillance et la prise en charge actuellement recommandée [1, 2], la morbidité est loin d'être négligeable. En effet, la bicuspidie se complique fréquemment à plus ou moins long terme d'une atteinte fonctionnelle sévère de la valve aortique sur le mode fuyant ou sténosant et/ou d'une dilatation plus ou moins franche de l'aorte thoracique source de complications vasculaires.

### Quel est le pronostic vital ?

Le pronostic des patients atteints d'une bicuspidie en termes d'espérance de vie avec la surveillance et la prise en charge "modernes" est étudié dans 2 études prospectives nord-américaines récentes [1, 2]. Le suivi des 642 patients d'âge moyen 35 ans de l'étude canadienne est en moyenne de 9 ans [1]. Celui des 212 patients d'âge moyen 32 ans de l'étude de la Mayo Clinic est de 15 ans [2]. Les patients au moment de l'inclusion n'ont pas de valvulopathie significative ni de dilatation anévrysmale de l'aorte ascendante. Dans ces 2 séries, la survie à long terme est excellente, avec une mortalité comparable dans le groupe des bicuspidies et la population générale (fig. 4 et 5).

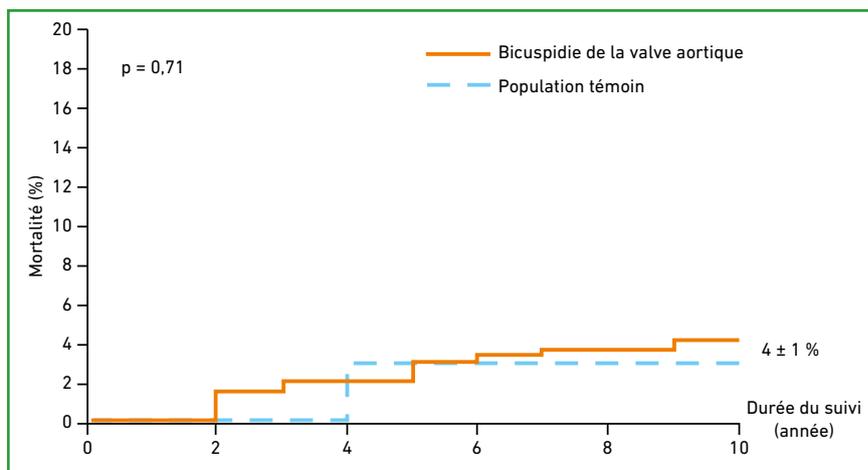


Fig. 4 : Courbe de survie des 642 patients de la cohorte canadienne porteurs d'une bicuspidie comparée à la survie d'une population témoin ( $p = 0,71$ ) (d'après [1]).

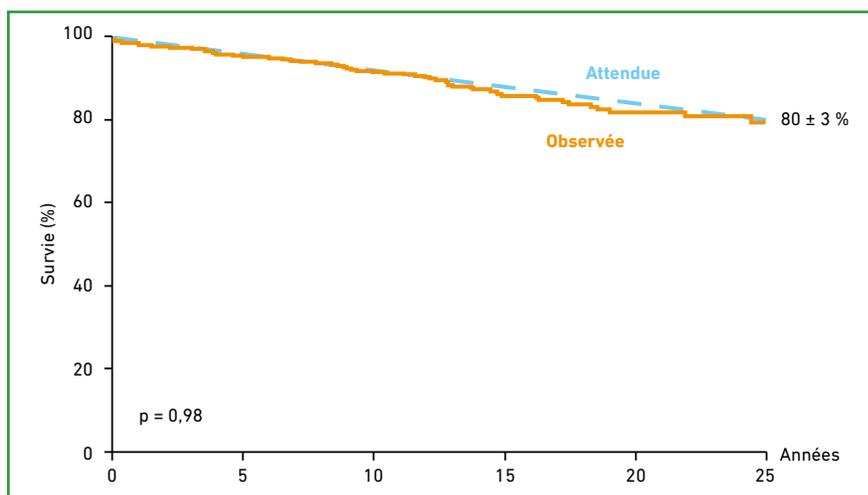
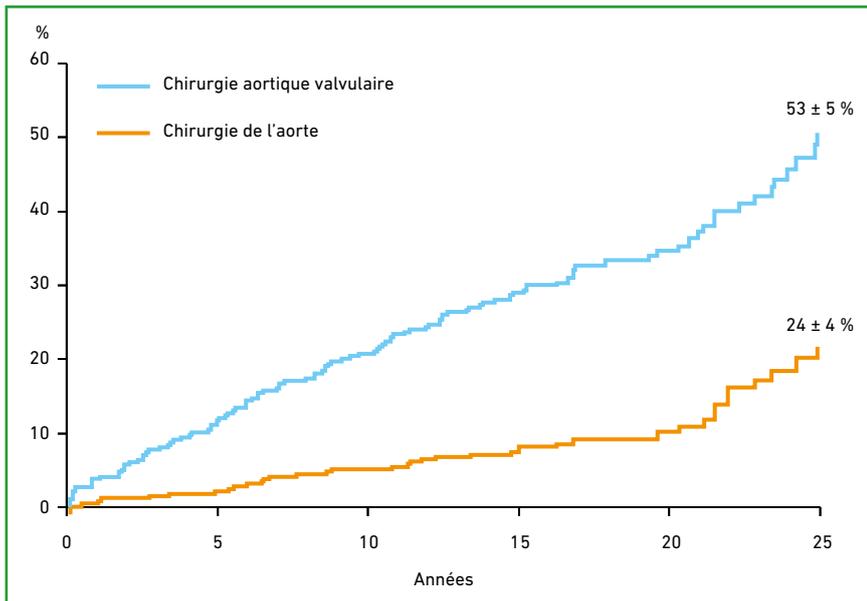


Fig. 5 : Courbe de survie de la cohorte de la Mayo Clinic incluant 212 patients asymptomatiques porteurs d'une bicuspidie comparée à la survie d'une population témoin ( $p = 0,72$ ) (d'après [2]).



**Fig. 6 :** Estimation de l'incidence à 25 ans de la chirurgie valvulaire aortique ( $53 \pm 5 \%$ ) et de la chirurgie de l'aorte ( $24 \pm 4 \%$ ) dans la 2<sup>e</sup> cohorte de bicuspidies de la Mayo Clinic (d'après [3]).

Il n'y a donc pas de surmortalité significative en présence d'une bicuspidie. En revanche, la morbidité est lourde. En effet, plus de 50 % des patients (**fig. 6**) évoluent au cours de leur vie vers une valvulopathie aortique sévère et/ou une atteinte aortique conduisant à une chirurgie valvulaire et/ou de l'aorte [3].

### ■ Les complications valvulaires

Le risque évolutif de la bicuspidie est avant tout valvulaire (rétrécissement aortique, insuffisance aortique, maladie aortique). La sténose aortique, qui s'aggrave progressivement par le jeu des calcifications, est la valvulopathie la plus fréquente (environ 75 % des atteintes valvulaires aortiques). Presque 50 % des patients dans les pays industrialisés bénéficient d'un remplacement valvulaire aortique (si l'on exclut les atteintes rhumatismales) sont porteurs d'une bicuspidie après examen de la pièce opératoire [4, 5]. L'insuffisance aortique n'est pas rare, habituellement secondaire à la dilatation aortique et/ou à un prolapsus d'une ou des 2 sigmoïdes (ou à une fenestration), plus rarement à des calci-

fications valvulaires dans un contexte de maladie aortique calcifiée. Le jet est central quand la régurgitation est uniquement liée à la dilatation de la racine aortique, excentré en cas de prolapsus. La régurgitation peut aussi compliquer une endocardite infectieuse. Dans la série canadienne [1], lors des 9 ans de suivi, 22 % des patients sont opérés : 13 % d'un rétrécissement aortique, 6 % d'une insuffisance aortique et 2 % d'une complication de l'aorte thoracique. Dans l'étude de la Mayo Clinic [3], à 25 ans, plus de 50 % des patients bénéficieraient d'une chirurgie de remplacement valvulaire aortique (**fig. 6**). Il s'agit d'une chirurgie pour un rétrécissement aortique dans 70 % des cas, en moyenne à un âge de 50 ans, 11 ans après le diagnostic initial de bicuspidie [2].

La bicuspidie aortique peut faire le lit de l'endocardite infectieuse qui se complique d'abcès annulaires dans environ 50 % des cas selon une série publiée en 2010 [6]. Dans ce travail, une bicuspidie aortique est rapportée dans 16 % des cas d'endocardites sur valve aortique. Ces endocardites sur bicuspidie conduisent à une chirurgie cardiaque pendant l'hos-

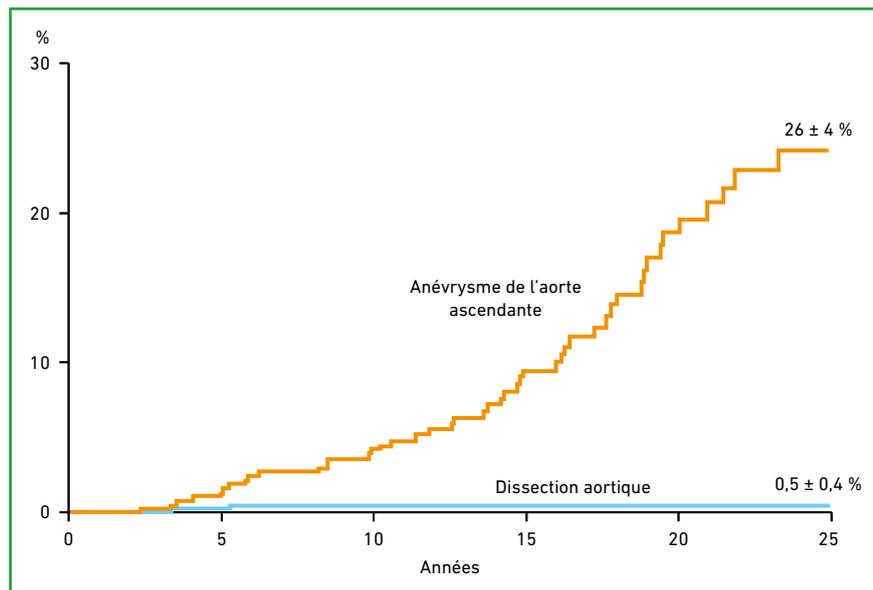
pitalisation dans 75 % des cas [6]. Si l'on regarde maintenant le risque d'endocardite en présence d'une bicuspidie, l'incidence est faible dans la série de la Mayo Clinic où 4 patients sur 212 constituent une endocardite sur le suivi moyen de 15 ans [2]. Dans la cohorte canadienne [1], l'endocardite est aussi peu fréquente, rapportée chez 13 patients (2 %) : l'incidence est de 0,3 % par patient et par année de suivi. Ces données tendent donc à montrer que l'incidence de l'endocardite sur bicuspidie aortique est faible, mais qu'elle se complique volontiers d'abcès périvalvulaires et conduit dans la majorité des cas à un traitement chirurgical pendant la phase hospitalière.

### ■ Les complications vasculaires

Une atteinte associée de l'aorte ascendante touche plus de 50 % des patients atteints d'une bicuspidie. En raison de la haute prévalence de cette association, la bicuspidie est actuellement considérée comme une **valvulo-aortopathie** [7]. La dilatation de l'aorte ascendante prédomine le plus souvent au niveau de l'aorte tubulaire et peut exister très tôt, chez le nourrisson voire *in utero*. L'analyse de pièces opératoires aortiques montre une charpente musculaire et élastique disloquée, proche de celle trouvée en présence d'un syndrome de Marfan, responsable d'une fragilisation de la paroi de l'aorte thoracique initiale. Cette dilatation peut évoluer vers la constitution d'un anévrisme de la racine aortique qui expose au risque de dissection ou de rupture.

Les données de la littérature soulignent le potentiel évolutif de la dilatation de l'aorte ascendante, très variable d'un patient à l'autre. Dans l'étude de la Mayo Clinic [2], le diamètre de l'aorte ascendante, chez les 143 patients ayant bénéficié d'un suivi par échocardiographie, passe en moyenne de 35 mm à 39 mm après 10 ans de suivi : 39 % de la population a un diamètre > 40 mm à 10 ans pour 15 % à l'inclusion. Dans

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique



**Fig. 7 :** Estimation de l'incidence à 25 ans d'apparition d'un anévrisme de l'aorte ascendante défini par un diamètre > 45 mm ( $26 \pm 4 \%$ ) et d'une dissection aortique ( $0,5 \pm 0,4 \%$ ) dans la 2<sup>e</sup> cohorte de bicuspidies de la Mayo Clinic (d'après [3]).

l'étude canadienne [1], une augmentation moyenne du diamètre de l'aorte ascendante de 0,2 mm par an est rapportée. À l'inclusion, 28 % des patients ont un diamètre > 40 mm contre près de la moitié de la population (45 %) au terme du suivi. L'équipe de la Mayo Clinic a rapporté en 2011 une étude complémentaire centrée sur les complications vasculaires aortiques de 461 patients d'âge moyen 35 ans [3]. Dans ce travail, le risque relatif en présence d'une bicuspidie d'apparition d'un anévrisme de l'aorte ascendante défini par un diamètre > 45 mm est considérable, estimé à 86. L'incidence de cet événement à 25 ans est estimée à 26 % (fig. 7) [3], ce qui explique le taux de chirurgie de l'aorte ascendante estimé dans cette série à 24 % à 25 ans. Les 2 facteurs de risque identifiés d'évolution vers un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante sont la présence d'un rétrécissement aortique et un diamètre de l'aorte ascendante mesuré à plus de 40 mm au moment du diagnostic [3]. Néanmoins, la survenue d'un anévrisme de l'aorte ascendante est possible dans cette étude chez des patients dont le diamètre de l'aorte était initialement dans la norme.

Le suivi des diamètres de l'aorte au fil du temps chez les patients atteints d'une bicuspidie doit donc être systématique.

En raison de la fréquence de la dilatation de l'aorte, les patients porteurs d'une bicuspidie sont exposés à un risque accru de dissection (fig. 8). Dans le registre IRAD (*International Registry*

*of Acute Aortic Dissection*) regroupant 591 dissections aortiques opérées, une bicuspidie de la valve aortique est rapportée dans 4,7 % des cas [8]. Dans les séries récentes [1-3], la dissection aortique complique rarement la bicuspidie grâce à la chirurgie de l'anévrisme de l'aorte "à visée prophylactique".

Dans la 2<sup>e</sup> étude de la Mayo Clinic, seulement 2 dissections aortiques chez les 461 patients sont survenues sur un suivi moyen de 16 ans [3]. Le risque absolu de dissection en présence d'une bicuspidie est donc faible avec une incidence à 25 ans calculée à 0,5 % (fig. 7), alors que le risque relatif par rapport à la population générale est élevé, estimé à 8,4 [3].

Dans la cohorte canadienne [1], 2 % (5 sur 642) des patients ont constitué lors du suivi moyen de 9 ans une dissection aortique. L'incidence de la dissection aortique est donc faible, de 0,1 % par patient et par année de suivi.

Dans ces 2 séries, la grande majorité des patients qui ont disséqué ont un diamètre de l'aorte ascendante > 45 mm. Si le lien entre diamètre de l'aorte et risque de dissection est admis, aucune étude n'a montré de relation très étroite entre les



**Fig. 8 :** Dissection aortique aiguë de type A dans un contexte de bicuspidie aortique (échocardiographie transœsophagienne).

valeurs de diamètre aortique et le risque de dissection aortique en présence d'une bicuspidie [8]. La dissection peut d'ailleurs parfois survenir sur une aorte non dilatée. Une progression rapide de la dilatation aortique au cours du suivi est par ailleurs intuitivement un facteur de risque de dissection, traduisant la "fragilité aortique", mais on ne dispose pas aujourd'hui de données le démontrant.

## ■ La surveillance

Le potentiel évolutif de l'atteinte valvulaire aortique et de l'éventuelle dilatation de l'aorte thoracique en présence d'une bicuspidie implique une surveillance régulière. 27 % des patients atteints de bicuspidie de la série de la Mayo Clinic [2] et 22 % de la série canadienne [1] évoluent, au terme d'un suivi prospectif moyen respectivement de 9 ans et 15 ans, vers une valvulopathie aortique sévère et/ou une atteinte aortique conduisant à la chirurgie. Les recommandations pour la prise en charge chirurgicale de l'atteinte valvulaire sont identiques à celles préconisées d'une manière générale pour les valvulopathies aortiques [9, 10]. On recommande [9] une intervention sur l'aorte ascendante pour prévenir la dissection quand le diamètre maximal est  $\geq 55$  mm, ou  $\geq 50$  mm en cas de facteurs de risque associés (coarctation de l'aorte, hypertension artérielle [HTA] non contrôlée, antécédents familiaux de dissection aortique, désir de grossesse, insuffisance mitrale ou aortique sévère, ou progression rapide  $\geq 3$  mm par an). Lorsqu'une indication chirurgicale est retenue pour la valvulopathie aortique, un geste sur l'aorte ascendante est

recommandé si le diamètre maximum de l'aorte est  $\geq 45$  mm [10].

Le suivi est essentiellement basé sur les données cliniques, de l'échocardiographie et de l'IRM ou du scanner de l'aorte. Le suivi de l'atteinte valvulaire est celui préconisé par les recommandations européennes [9] et américaines [10] pour la prise en charge classique des rétrécissements valvulaires aortiques et des insuffisances aortiques. Une évaluation régulière des diamètres aortiques par échocardiographie est recommandée en présence d'une dilatation de l'aorte de plus de 40 mm. La surveillance est plus ou moins rapprochée selon le degré de dilatation et la vitesse de progression. Une surveillance annuelle paraît raisonnable quand le diamètre dépasse 45 mm et semestrielle quand il dépasse 50 mm. Une IRM chez les sujets jeunes plutôt qu'un scanner (irradiant) est préconisée pour l'aorte quand l'écho ne donne pas l'ensemble des renseignements. De plus, en présence d'une dilatation associée de l'aorte ascendante  $> 40$  mm, une IRM systématique de référence est justifiée [9].

## BIBLIOGRAPHIE

1. TZEMOS N, THERRIEN J, YIP J *et al.* Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*, 2008;300:1317-1325.
2. MICHELENA HI, DESJARDINS VA, AVIERINOS JF *et al.* Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*, 2008;117:2776-2784.
3. MICHELENA HI, KHANNA AD, MAHONEY D *et al.* Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*, 2011;306:1104-1112.
4. ROBERTS WC, KO JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 2005;111:920-925.
5. ROBERTS WC, KO JM, HAMILTON C. Comparison of valve structure, valve weight, and severity of the valve obstruction in 1849 patients having isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis (with or without associated aortic regurgitation) studied at 3 different medical centers in 2 different time periods. *Circulation*, 2005; 112:3919-3929.
6. TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, SOREL C *et al.* Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in adults with bicuspid aortic valves: a multicentre observational study. *Heart*, 2010; 96:1723-1729.
7. VERMA S, SIU SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Eng J Med*, 2014;370:1920-1929.
8. PAPE LA, TSAI TT, ISSELBACHER EM *et al.* Aortic diameter  $\geq 5.5$  cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*, 2007; 116:1120-1127.
9. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
10. NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO *et al.* 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 Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63:e57-185.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

# Classification et diagnostic des bicuspidies aortiques

**RÉSUMÉ :** La bicuspidie aortique est fréquente et doit être évoquée devant un souffle de sténose ou de régurgitation aortique chez un sujet jeune, une dissection aortique ou une dilatation de l'aorte ascendante. Le diagnostic est le plus souvent porté en échocardiographie, mais la place de l'imagerie de coupe est croissante. La forme de l'ouverture aortique en systole, le nombre de commissures, la présence d'un raphé et son degré de calcification ainsi que la présence d'une dysfonction valvulaire doivent être étudiés avec précaution. La classification de Sievers, basée sur le nombre et la position du ou des raphés, permet de donner une description complète de la valve et de faciliter le dialogue avec le chirurgien. Une dilatation de l'aorte ascendante, une coarctation ou un syndrome de Turner associés doivent être recherchés.

→ F. LEVY  
Centre Cardiothoracique de MONACO.

La bicuspidie aortique est l'anomalie cardiaque congénitale la plus fréquente, avec une prévalence de 0,5 à 2 % dans la population générale. Le risque évolutif est à la fois valvulaire et lié à une atteinte associée de l'aorte ascendante. La valve aortique bicuspide est faite de 2 sigmoïdes de taille souvent inégale, la plus large des 2 en présence d'un raphé résultant de la fusion des commissures de 2 sigmoïdes. Le diagnostic est un problème quotidien nécessitant la connaissance des différentes formes anatomiques, des critères morphologiques évocateurs de bicuspidie et des anomalies associées. L'échocardiographie reste la méthode de 1<sup>re</sup> intention permettant le diagnostic de bicuspidie, la classification anatomique, l'évaluation de la fonction valvulaire ainsi que l'atteinte aortique éventuelle associée (dilatation, coarctation). La place de l'imagerie de coupe (scanner, IRM) est croissante, tant pour confirmer le diagnostic et la classification anatomique que pour apporter une mesure fiable et reproductible des dimensions aortiques.

### Formes anatomiques

Une classification des formes anatomiques de bicuspidie est nécessaire afin de permettre une description précise de la morphologie de la valve, de faciliter le dialogue avec le chirurgien mais aussi de pouvoir étudier les associations entre chaque type anatomique et les pathologies, notamment aortiques, associées. Plusieurs classifications sont proposées. Actuellement, on utilise le plus souvent la classification anatomique et fonctionnelle en 3 types proposée par Sievers et Schmidtke [1]. Chaque type est défini par le nombre de raphés visualisés : on n'identifie pas de raphé dans le type 0, 1 raphé dans le type 1 et 2 raphés dans le type 2 (**fig. 1**). Chaque type est subdivisé en sous-groupes en fonction, d'une part, de l'orientation des sigmoïdes ou de la localisation du raphé et, d'autre part, de l'existence ou non d'une dysfonction valvulaire.

>>> Pour le type 0, on définit 2 sous-groupes en fonction de l'orientation des commissures : antéropostérieure et

Critère majeur : nombre de raphés	0 raphé/Type 0		1 raphé/Type 1			2 raphés/Type 2	
	21 (7)		269 (88)			14 (5)	
Sous-catégorie 1 : position des cusps (type 0) ou des raphés (types 1 et 2)	Latéral	Ant-post	L-R	R-N	N-L	N-L/L-R	
	13 (4)	7 (2)	216 (71)	45 (15)	8 (3)	14 (5)	
Sous-catégorie 2 : fonction valvulaire	I	6 (2)	1 (0,3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
	S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	2 (1)
	B (I + S)		1 (0,3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
	0			3 (1)	1 (0,3)		

**Fig. 1 :** Classification des bicuspidies proposée par Sievers et Schmidtke [1]. **En haut**, schématisation des 3 types qui correspond à l'incidence échocardiographique transthoracique parasternale gauche petit axe. **Au milieu**, différentes positions des sigmoïdes dans le type 0, le type 1 et le type 2 (L = sigmoïde coronaire gauche, R = sigmoïde coronaire droite, N = sigmoïde non coronaire). Les raphés sont schématisés en rouge. **En bas**, type de valvulopathie (I = insuffisance aortique, S = sténose aortique, B = insuffisance + sténose aortiques, N0 = absence de valvulopathie significative). Les chiffres entre parenthèses sont des pourcentages.

latérale. Le diagnostic de bicuspidie de type 0 (sans raphé) est le plus souvent facile. On met en évidence en incidence parasternale gauche petit axe 2 sinus de Valsalva, 2 valves, 2 commissures et une ouverture caractéristique des sigmoïdes en ballon ovale. Il s'agit de la

forme classique de bicuspidie mais elle ne représente que 14 % des cas dans la population européenne [2].

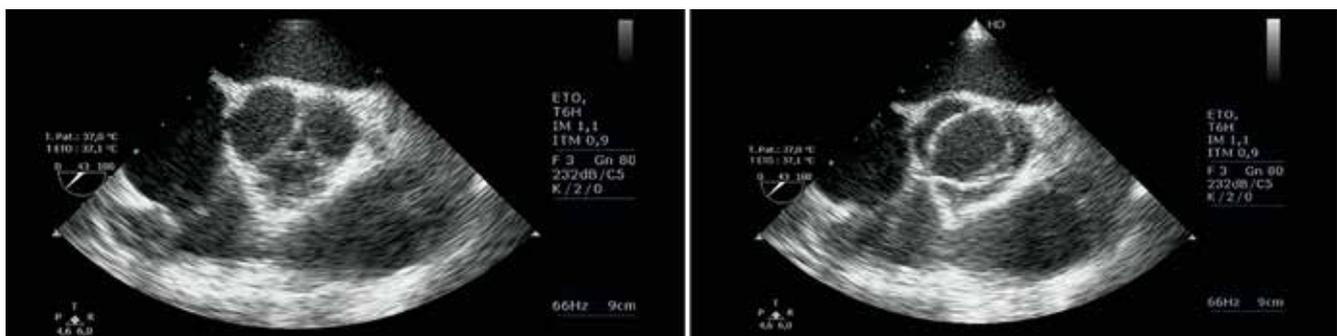
>>> Pour le type 1, on définit 3 types selon le type de fusion entre les sigmoïdes :

- L-R en cas de fusion entre les sigmoïdes coronaires gauche et droite (**fig. 2**) ;
- R-N en cas de fusion entre la droite et la non-coronaire ;
- N-L en cas de fusion entre la non-coronaire et la gauche.



**Fig. 2 :** Bicuspidie de type I L-R, aspect échocardiographique transœsophagien 2D, 3D et IRM.

Le diagnostic de bicuspidie de type 1 n'est pas toujours facile. En effet, l'image de la valve en diastole peut mimer un orifice tricuspide en raison de la présence du raphé (**fig. 3**). L'analyse de la valve en systole à l'aide du cinéloop individualise 2 commissures et permet de rétablir le diagnostic. La forme la plus fréquente est le type I L-R (environ 70 % des cas), suivie de la forme I R-N (14 % des cas) et de la forme I N-L (< 3 % des cas). Cette dernière semble



**Fig. 3 :** Aspect trompeur en diastole et aspect typique de bicuspidie de type 1 en systole.

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

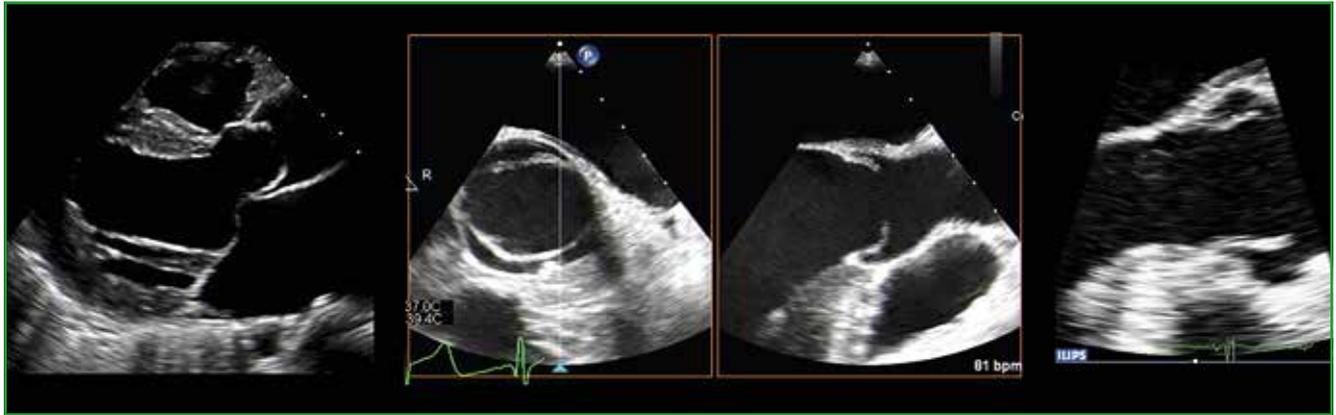


Fig. 4 : Ouverture en dôme de la valve aortique (bicuspidie) en ETT à gauche, en ETO (xplan) au centre et ouverture normale à droite.

plus fréquemment retrouvée dans les populations asiatiques [2].

>>> Pour le type 2, la fusion touche les 2 sigmoïdes coronaires et la coronaire droite avec la non-coronaire. Il est parfois difficile d'individualiser les 2 raphés car les sigmoïdes sont souvent remaniés et calcifiés. Ce type de bicuspidie semble plus rare (< 1 %) et évolue habituellement vers la sténose aortique serrée avant 50 ans.

Des travaux récents de la Mayo Clinic [3] rapportent une association entre les différentes formes anatomiques et certains syndromes génétiques. Le type I R-N serait plus fréquent dans le syndrome de Down, le type IL-R dans le syndrome de Turner et le complexe de Shone. Le type IL-R serait associé à une coarctation chez l'enfant et à une dilatation de la racine aortique avec régurgitation aortique chez l'enfant et l'adulte. Le type I R-N serait associé plutôt à une sténose aortique et à une dilatation de l'aorte ascendante (pouvant s'étendre à l'arche aortique) [4].

### Diagnostic de bicuspidie

Longtemps asymptomatique, la bicuspidie est souvent suspectée devant un souffle de sténose ou de régurgitation aortique. Elle est parfois mise en évidence lors d'une échocardiographie réalisée pour le bilan d'une valvulopa-

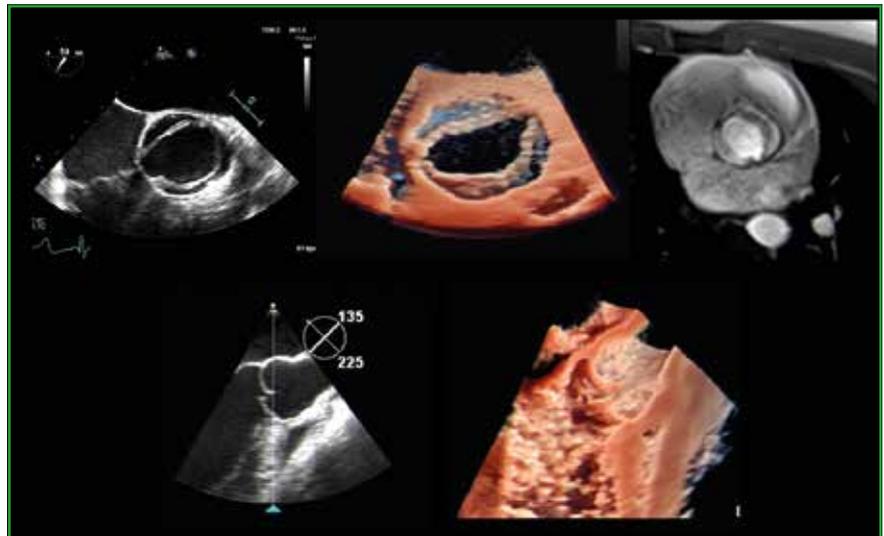


Fig. 5 : Bicuspidie de type 0 fuyante avec prolapsus de la sigmoïde en position antérieure en échographie transœsophagienne 2D, 3D et IRM.

thie, d'une cardiopathie congénitale, d'un anévrisme de l'aorte thoracique ou d'une autre pathologie (découverte fortuite). Elle peut aussi être découverte lors d'une complication comme une dissection aortique ou une endocardite infectieuse (qui se complique fréquemment d'abcès annulaire).

#### 1. Critères échocardiographiques évocateurs de bicuspidie

Le diagnostic de bicuspidie est habituellement échocardiographique. L'analyse de la valve aortique s'effectue classiquement par les coupes parasternales grand

axe et petit axe, en bidimensionnel et en mode TM en parasternal grand axe. L'analyse de la valve est facilitée par l'utilisation du zoom et du cinéloop. Il faut repérer les 2 sigmoïdes et étudier chaque commissure en systole. Il faut également apprécier la forme de l'ouverture aortique en systole. Chaque vue peut apporter des arguments évocateurs de bicuspidie.

>>> En coupe parasternale grand axe, une ouverture systolique en dôme (fig. 4) ou un aspect de ballonisation ou de prolapsus diastolique d'une ou de 2 cuspidés doivent faire évoquer une bicuspidie (fig. 5). Normalement, les

sigmoïdes s'ouvrent parallèlement à la paroi aortique. La dilatation de l'anneau aortique ou un anévrisme de l'aorte ascendante doivent également faire suspecter une bicuspidie (fig. 6).

>>> L'étude en mode TM peut mettre en évidence une ligne de fermeture excentrée de la valve en diastole (fig. 7). Cette fermeture excentrée n'est pas spécifique de la bicuspidie et peut se voir en présence de 3 sigmoïdes.

>>> En coupe parasternale petit axe, l'analyse anatomique précise doit être réalisée en systole. Le nombre de commissures doit être évalué. L'aspect en diastole peut être trompeur (fig. 3), le raphé pouvant simuler en diastole une ligne de commissure. Il faut essentiellement apprécier la forme de l'ouverture aortique, l'aspect ovalaire ou en museau de tanche étant évocateur de bicuspidie. *A contrario*, une ouverture triangulaire avec 3 commissures évoque une valve

tricuspide. Le raphé est parfois partiel, à l'origine d'une ouverture en V inversé de la valve aortique (fig. 8). Cette fusion incomplète ou "forme fruste" de bicuspidie est plutôt associée à la présence d'une régurgitation aortique et d'une dilatation de l'aorte ascendante [5].

Par ailleurs, la présence d'une fuite aortique, même minime, chez un sujet jeune doit également faire rechercher une bicuspidie. Ces fuites sont le plus souvent dirigées vers le feuillet antérieur mitral. En cas de doute diagnostique, une échographie transœsophagienne, une IRM ou un scanner peuvent améliorer l'évaluation anatomique.

**La sténose aortique** sur bicuspidie représente actuellement 35 à 45 % des sténoses aortiques opérées dans les pays industrialisés [6]. L'évaluation de la sévérité de la sténose aortique est identique à celle d'une sténose sur valve tricuspide, en tenant compte néanmoins du caractère plus large de l'anneau aortique qui peut ainsi induire une surestimation de la surface aortique calculée par l'équation de continuité. En cas de débit cardiaque normal et de fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée, il est donc préférable d'utiliser en premier lieu la vitesse maximale et le gradient transvalvulaire pour estimer la sévérité



Fig. 6 : Dilatation de l'anneau aortique à 35 mm en ETO chez un patient porteur d'une bicuspidie fuyante.

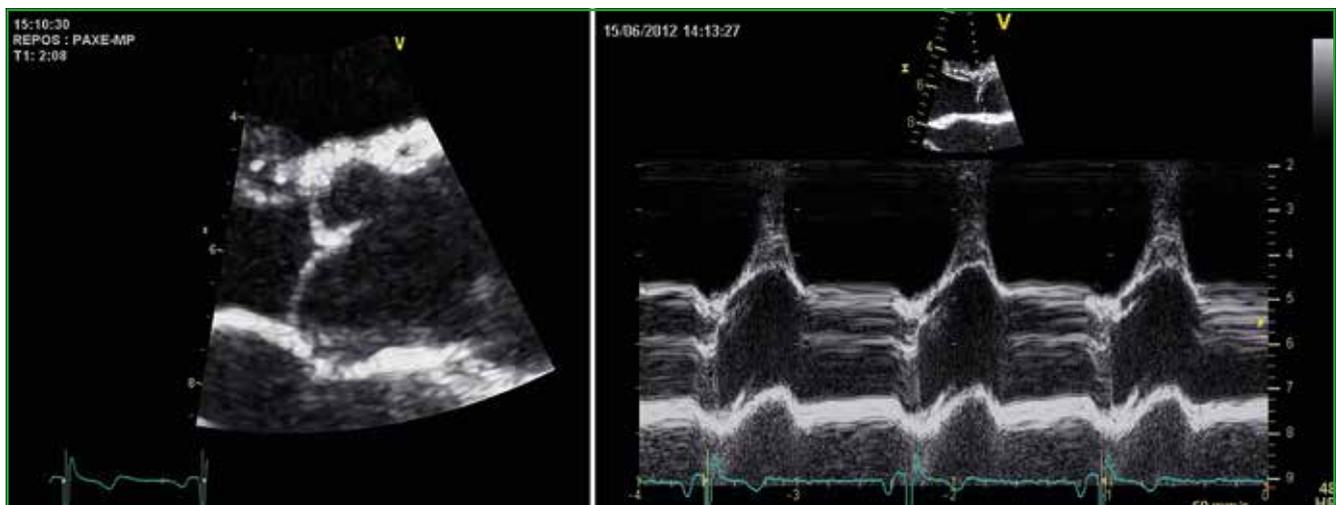
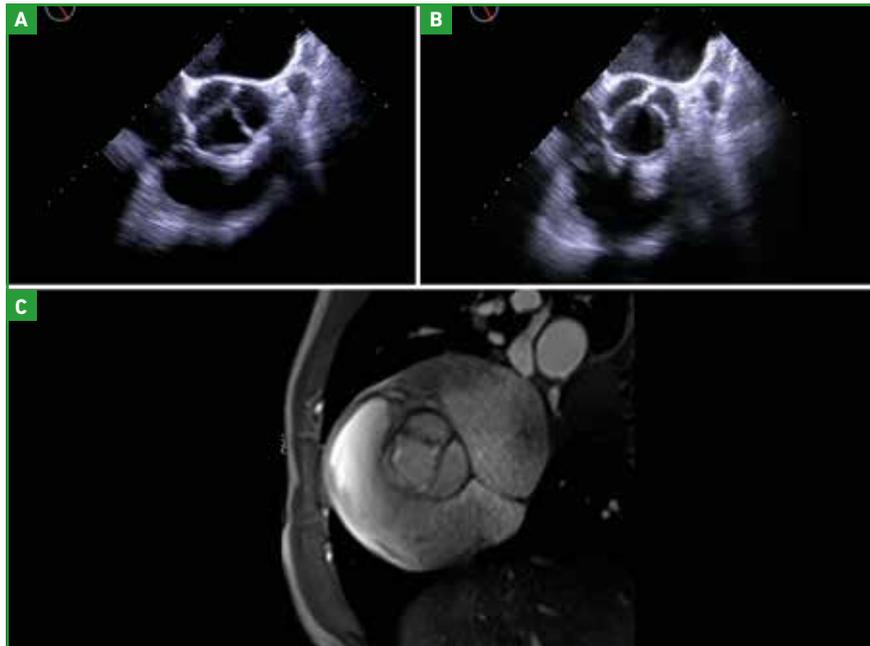


Fig. 7 : Fermeture excentrée dans le cas d'une bicuspidie, en mode 2D et en mode TM.

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique



**Fig. 8 :** Bicuspidie fuyante de type I N-L avec raphé partiel, de diagnostic difficile en échocardiographie (A en protosystole et B en télésystole) comme en IRM. L'analyse peropératoire de la valve confirmera la présence d'un raphé calcifié au niveau de la commissure entre la sigmoïde antérieure gauche et la non-coronaire.

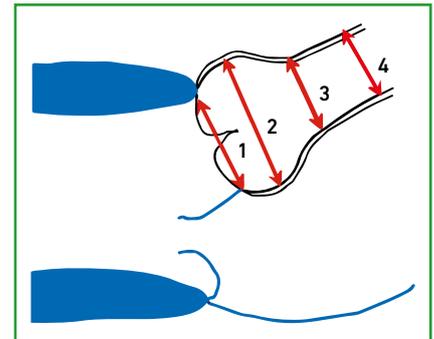
de la sténose aortique sur valve bicuspidie et garder la surface aortique par l'équation de continuité comme paramètre secondaire [4]. Il est impératif de multiplier les incidences en Doppler continu (en particulier la voie parasternale droite et la voie sus-sternale) car le jet du rétrécissement est souvent excentré.

L'insuffisance aortique sur bicuspidie peut être secondaire à la dilatation aortique et/ou à un prolapsus ou compliquer une endocardite infectieuse. Le jet est central lorsque la régurgitation est liée à la dilatation de la racine aortique, excentré en cas de prolapsus. Le prolapsus touche le plus souvent la valve en position antérieure. Le jet de régurgitation se dirige alors vers la valve mitrale antérieure, sa zone de convergence est visualisée au mieux en incidence parasternale grand axe.

### 2. Performances diagnostiques des différentes techniques d'imagerie

La performance diagnostique de l'échocardiographie transthoracique est globa-

lement bonne, permettant de détecter une bicuspidie avec une sensibilité de 78 à 96 % et une spécificité de 88 à 96 % [7, 8], dans des séries excluant les patients les plus calcifiés. Le scanner et l'IRM cardiaques permettent de s'affranchir de cette limite [9, 10] et d'identifier la morphologie de la valve aortique avec une

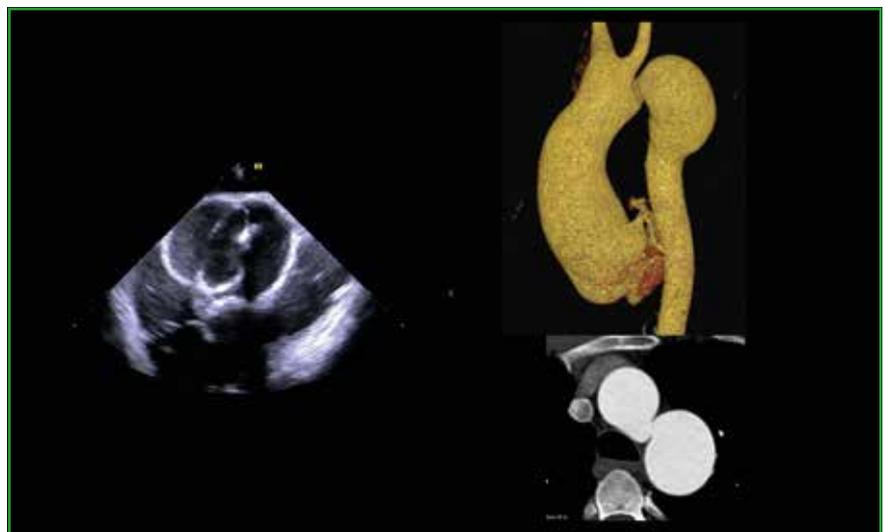


**Fig. 9 :** Mesure des diamètres de l'aorte ascendante.

sensibilité de 97 et 98 % et une spécificité de 95 et 96 % respectivement [11]. Scanner et IRM permettent également une évaluation plus précise de l'aorte que l'échocardiographie, au prix de la nécessité d'une injection et d'une irradiation pour le scanner.

### 3. Anomalies associées

Une atteinte associée de l'aorte ascendante est fréquente, touchant environ 50 % des patients, souvent précoce et potentiellement évolutive [12]. On recherche donc systématiquement en échocardiographie, en présence d'une bicuspidie, une dilatation de l'aorte thoracique (**fig. 9**). Les mesures des diamètres de l'aorte sont effectuées au



**Fig. 10 :** Bicuspidie de type 0 antéropostérieure associée à une coarctation aortique (scanner).

niveau de l'anneau, des sinus de Valsalva, de la jonction sino-tubulaire, du manchon ascendant (ou aorte tubulaire), de la crosse et de la descendante. La dilatation de l'aorte ascendante prédomine parfois au niveau des sinus, plus souvent au niveau de l'aorte tubulaire (après les Valsalva). Le bilan est volontiers complété par une IRM ou un scanner, examens plus performants que l'échographie pour l'étude de l'aorte thoracique.

En présence d'une bicuspidie, l'échocardiographe doit systématiquement rechercher une autre malformation congénitale associée. En effet, cette dernière peut être associée à de nombreuses malformations cardiaques comme une coarctation (**fig. 10**), une communication interventriculaire, un rétrécissement aortique sous- ou supra-valvulaire, un canal artériel persistant ainsi que des anomalies de naissance des coronaires. Une bicuspidie est ainsi associée à une coarctation aortique dans 2 et 3 % des cas. Inversement, une bicuspidie est retrouvée dans 50 % des coarctations. Elle est aussi fréquente dans le syndrome de Turner (25 % environ des patientes). La dilatation de l'aorte ascendante, les antécédents de chirurgie de coarctation aortique ou de dissection aortique personnelle ou familiale doivent également faire penser à la présence d'une bicuspidie. De même, l'association à l'endocardite infectieuse doit être rappelée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SIEVERS H, SCHMIDTKE C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007;133:1226-1233.
2. KONG WKF, REGEER MV, POH KK *et al.* Inter-ethnic differences in valve morphology, valvular dysfunction, and aortopathy between Asian and European patients with bicuspid aortic valve. *Eur Heart J*, 2018;39:1308-1313.
3. NIAZ T, POTERUCHA JT, OLSON TM *et al.* Characteristic morphologies of the bicuspid aortic valve in patients with genetic syndromes. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018;31:194-200.
4. MICHELENA HI, CHANDRASEKARAN K, TOPILSKY Y *et al.* The bicuspid aortic valve condition: The critical role of echocardiography and the case for a standard nomenclature consensus. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018;61:404-415.
5. SPERLING JS, LUBAT E. Forme fruste or 'Incomplete' bicuspid aortic valves with very small raphe: The prevalence of bicuspid valve and its significance may be underestimated. *Int J Cardiol*, 2015;184:1-5.
6. ROBERTS WC, KO JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 2005;111:920-925.
7. BRANDENBURG RO, TAJIK AJ, EDWARDS WD *et al.* Accuracy of 2-dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol*, 1983;51:1469-1473.
8. CHAN KL, STINSON WA, VEINOT JP. Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients. *Can J Cardiol*, 1999;15:48-52.
9. BUCHNER S, HÜLSMANN M, POSCHENRIEDER F *et al.* Variable phenotypes of bicuspid aortic valve disease: classification by cardiovascular magnetic resonance. *Heart*, 2010;96:1233-1240.
10. GHEDA SV, SRICHA MB, DONNINO R *et al.* Evaluation of the mitral and aortic valves with cardiac CT angiography. *J Thorac Imaging*, 2010;25:76-85.
11. LEE SC, KO SM, SONG MG *et al.* Morphological assessment of the aortic valve using coronary computed tomography angiography, cardiovascular magnetic resonance, and transthoracic echocardiography: comparison with intraoperative findings. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012;28 Suppl 1:33-44.
12. TADROS T, KLEIN M, SHAPIRA O. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: Pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation*, 2009;119:880-890.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## I Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

# Bicuspidie aortique et pratique sportive

**RÉSUMÉ :** La découverte d'une bicuspidie aortique chez un sportif, dont la prévalence est la même que dans la population générale, va imposer un bilan spécifique et un suivi régulier du fait de la pratique sportive. La pratique sportive intense, y compris en compétition, n'aggrave à priori pas l'évolution de la valvulopathie. Ainsi, actuellement, une bicuspidie aortique non compliquée, sans altération significative de la fonction valvulaire ni dilatation aortique, ne contre-indique aucune pratique sportive en compétition, y compris à visée professionnelle. En cas de complication, c'est le degré de celle-ci et le type de sport souhaité qui dicteront l'attitude à proposer vis-à-vis de la pratique sportive.



**F. CARRÉ, F. SCHNELL**

Service Médecine du sport, CHU Pontchaillou, Université Rennes 1, Inserm 1099, RENNES.

La découverte d'une bicuspidie de la valve aortique (BVA) chez un sportif ou chez un sujet désireux de débiter un sport impose un bilan évolutif précis et répété de l'anomalie pour guider au mieux l'attitude ultérieure vis-à-vis du sport.

### La bicuspidie aortique dans la population générale

La BVA est l'anomalie cardiovasculaire congénitale la plus courante (1-2 %) dans la population générale [1, 2]. Elle est liée à une altération du tissu conjonctif valvulaire et aortique d'origine génétique, sans mutation spécifique encore identifiée, proche de celle du prolapsus valvulaire mitral. La découverte d'une BVA impose la recherche d'une autre anomalie congénitale associée et en particulier d'une maladie de Marfan dans ce contexte [1].

Malgré une fonction valvulaire presque toujours anormale les complications valvulaires de la BVA sont le plus souvent tardives. Le dysfonctionnement valvulaire, sténose aortique plus que fuite ou maladie aortique, imposera une intervention chirurgicale pour la plupart des patients, le plus souvent après 45-50 ans. La BVA est également fréquemment (50 %) asso-

ciée à une dilatation (> 35 mm) de l'aorte initiale et/ou ascendante. Expliquée par des anomalies histologiques intrinsèques de la paroi aortique, cette dilatation a un impact majeur sur la prise en charge des BVA. La BVA non compliquée est en règle générale cliniquement silencieuse [2]. Le plus souvent découverte fortuitement lors d'un échocardiogramme trans-thoracique (ETT), elle peut être révélée par une de ses complications plus ou moins bruyantes cliniquement [1]. Malgré ces complications fréquentes, l'espérance de vie des porteurs de BVA n'est pas significativement diminuée par rapport à celle de la population générale [2].

### Bicuspidie aortique chez les sportifs

#### 1. Contraintes cardiovasculaires des sports

Les principales réponses des systèmes de l'organisme aux contraintes d'un exercice musculaire doivent être connues du praticien pour le guider dans sa décision pour autoriser ou non la pratique d'une activité sportive. Ces réponses varient en fonction de ses caractéristiques, type, intensité, durée et environnement et aussi de celles du pratiquant, de son niveau d'entraînement et d'expertise

technique [3]. Pour les contraintes cardiovasculaires, on distingue grossièrement deux modes d'exercice :

>>> L'exercice dynamique (*endurance* pour les Anglo-Saxons) sollicite plus ou moins les métabolismes aérobie et anaérobie selon son intensité (en pourcentage du  $VO_2$  max du pratiquant) et sa durée. Il peut être continu essentiellement aérobie ou fractionné, avec alternance de phases intenses plus ou moins anaérobies et de phases de récupération aérobie. Dans tous les cas, ses contraintes hémodynamiques sont sur-

tout "volumétriques" (retour veineux et remplissage ventriculaire importants) avec augmentation importante du débit cardiaque et modérée de la pression artérielle systolique grâce à la baisse marquée des résistances vasculaires périphériques. Même lors des exercices fractionnés, du fait de leur inertie, il n'y a pas d'à-coup brutal de fréquence cardiaque ni de pression artérielle.

>>> L'exercice statique est caractérisé par une contraction sans changement de longueur musculaire et son intensité s'exprime en pourcentage de la force

maximale volontaire (FMV) du muscle principalement sollicité. Ses contraintes sont surtout "barométriques", avec faible augmentation du débit cardiaque et élévation importante de la pression artérielle, systolique et diastolique, liée à la faible baisse des résistances périphériques. Plus le pratiquant est familiarisé avec le sport et moins les contraintes cardiovasculaires sont élevées pour un niveau d'intensité donné. Ainsi, les disciplines sportives peuvent être classées (**tableaux I et II**) grossièrement selon leurs composantes dynamique et statique [4].

DYNAMIQUE / STATIQUE	A Faible ( $< 40\% VO_2$ max)	B Modérée ( $40-70\% VO_2$ max)	C Forte ( $> 70\% VO_2$ max)
<b>I</b> Faible ( $< 20\% FMV$ )	Bowling, golf, pétanque	Volley-ball, tennis de table, tennis (double)	<u>Ski de fond</u> (style classique), squash, marche sportive, course à pied ( $> 800$ m), course d'orientation
<b>II</b> Modérée ( $20-50\% FMV$ )	Tir à l'arc, <i>équitation, sports mécaniques, surf, kitesurf, voile (type Laser), plongeon, natation synchronisée</i>	<i>Patinage artistique</i> , athlétisme (courses 200-800 m, ultra-endurance vallonnée), escrime, badminton, <i>trampoline, handball, basket-ball, beach-volley, water-polo, planche à voile</i> (sans pumping)	<u>Ski de fond (skating)</u> , hockey, natation, football, <i>triathlon, cyclisme (plat), patinage (roller) longue distance</i> , tennis (simple), biathlon, pentathlon moderne, <u>rugby, football américain</u> (arrières)
<b>III</b> Forte ( $> 50\% FMV$ )	<i>Haltérophilie, bobsleigh, luge, saut à skis, escalade, voile, ski nautique, judo et autres arts martiaux, gymnastique, athlétisme</i> (lancers, sauts)	<u>Lutte, crossfit, rugby/football américain</u> (avants), <i>ski alpin et acrobatique, surf des neiges, patinage (roller) sprint</i> , athlétisme (sprint et décathlon), <i>planche à voile</i> (pumping)	<i>Boxe tous types, canoë-kayak, aviron, ski, alpinisme, cyclisme</i> (avec côtes)

**Tableau I :** Classification des principales disciplines sportives pouvant être pratiquées en compétition. Noter que les sports peuvent être pratiqués en loisir. Sports soulignés = risque en cas d'anticoagulants; sports en italique = risque en cas de syncope;  $VO_2$  max = consommation maximale d'oxygène individuelle; FMV = force maximale volontaire individuelle. Adapté pour les sports pratiqués en France (d'après [4]).

DYNAMIQUE / STATIQUE	A Faible ( $< 40\% VO_2$ max)	B Modérée ( $40-70\% VO_2$ max)	C Forte ( $> 70\% VO_2$ max)
<b>I</b> Faible ( $< 20\% FMV$ )	Tai-chi et équivalents, marche de loisir, stretching, body balance	Marche nordique, <i>longe-côte (sans bras), randonnée accidentée, vélo loisir sans dénivelé, step, danses non acrobatiques, body attack</i>	<i>Danses acrobatiques</i>
<b>II</b> Modérée ( $20-50\% FMV$ )	Pilates, yoga, body pump FAC (fesses-abdominaux-cuisses), gymnastique d'entretien, renforcement musculaire, <u>judo, karaté, arts martiaux</u>	<i>Aquagym, body jump, longe-côte (avec bras), natation calme</i>	<i>Aquabiking, vélo fixe</i>
<b>III</b> Forte ( $> 50\% FMV$ )	Musculation	<i>Vélo avec dénivelé</i>	Rameur en salle, RPM, <u>ski de randonnée</u>

**Tableau II :** Classification des principales disciplines sportives pratiquées en loisir parfois un objectif de performance et donc un esprit de compétition. Sports soulignés = risque en cas d'anticoagulants; sports en italique = risque en cas de syncope;  $VO_2$  max = consommation maximale d'oxygène individuelle; FMV = force maximale volontaire individuelle. D'après une revue de la littérature.

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

### 2. Découverte d'une bicuspidie aortique chez le sportif

La prévalence de la BVA chez le sportif est la même que dans la population générale avec le même ratio hommes/femmes proche de 3 [2].

Les sportifs, surtout avant 50 ans, se disent le plus souvent asymptomatiques et sans baisse significative de leurs performances si bien que la découverte de la BVA est le plus souvent une "surprise". Observée lors d'un examen systématique devant une anomalie auscultatoire, le plus souvent un souffle systolique et/ou diastolique, elle peut aussi être faite lors d'un bilan systématique avec ETT recommandé dans certains groupes de sportifs de haut niveau de performance (professionnels de football, rugby, cyclisme...). Parfois, c'est le bilan familial, recommandé dans la fratrie 1<sup>er</sup> degré de tout porteur de BVA et positif dans près de 33 % des cas, qui révèle l'anomalie chez le sportif [2].

Comme pour le non-sportif, l'ETT reste le maître examen diagnostique. Il affirme la bicuspidie (sensibilité 96 %, spécificité 78 % et valeur prédictive positive 93 %), révèle une éventuelle complication et permet d'en évaluer le degré de gravité. Il peut être complété si besoin et secondairement d'un échocardiogramme transœsophagien.

L'ECG de repos et l'épreuve d'effort font partie du bilan cardiologique de ces sportifs. Le tracé électrique, au repos comme à l'effort, n'apporte pas de renseignements complémentaires majeurs. Mais l'exploration à l'effort, au mieux avec analyse des échanges gazeux, permet d'analyser objectivement les réponses cardiovasculaires, respiratoires et musculaires, et en particulier d'évaluer la capacité physique (VO<sub>2</sub> max) individuelle qui doit au moins dépasser les 100 % et être rapportée au niveau d'entraînement rapporté par le sportif.

Il faut se rappeler que l'interprétation des valeurs tensionnelles relevées lors d'un

protocole classique d'épreuve d'effort (exercice par paliers brefs progressivement maximal) doit être prudente. L'extrapolation au terrain sportif est inadaptée car, lors d'un effort continu d'intensité constante et prolongée, la vasodilatation limite la montée tensionnelle systolique. Il est en revanche prouvé que les efforts à forte composante statique (sports classés C, **tableaux I et II**), surtout s'ils sont prolongés et réalisés avec blocage de la respiration, augmentent beaucoup et brutalement la pression artérielle systolique [5].

### 3. Suivi cardiologique d'un sportif porteur d'une bicuspidie

Bien que les études soient peu nombreuses et concernent des échantillons peu élevés, en cas de BVA la poursuite d'une pratique sportive intense, y compris en compétition, ne semble pas, au moins à moyen terme, favoriser l'apparition des complications classiques [6-8]. De même, il n'est pas rapporté d'anomalie morphologique ni de dysfonction ventriculaire gauche (VG) précoce chez les sportifs. Une seule étude menée sur un faible échantillon de sportifs avec BVA asymptomatiques a rapporté une discrète diminution de la fonction systolique VG explorée par le pic systolique du *strain* longitudinal au repos comme à l'effort, avec fraction d'éjection normale [9]. Sur le plan thérapeutique, aucun traitement médical préventif n'a réellement fait la preuve de son efficacité pour ralentir l'évolution de la pathologie [10]. Le risque de complication d'une BVA au cours d'une carrière sportive est multifactoriel, il semble proche de 10 % [8, 11], il est donc justifié d'informer objectivement un sujet qui désire faire une carrière sportive sur ce risque sans lui interdire préventivement ce choix de vie.

Chez le jeune sportif (< 35 ans), la mort subite liée à la pratique sportive serait dans 8 % des cas due à une sténose aortique et/ou une dissection ou rupture aortique, deux complications classiques de la BVA [12]. Mais, globalement, l'es-

pérance de vie des sportifs avec BAV n'est pas différente de celle de la population générale [2].

### >>> Bicuspidie avec complication valvulaire aortique

Chez les jeunes sportifs (< 35-40 ans), la complication, au moins échographique, de loin la plus fréquente est la régurgitation aortique qui est associée à la BVA dans 85 % des cas [1]. La sténose aortique est rare avant 40 ans. L'évaluation et les complications potentielles des atteintes, sténose et/ou régurgitation valvulaires ne diffèrent pas de celles des autres causes de valvulopathies aortiques [11, 13]. Les indications chirurgicales sont les mêmes chez les sportifs que dans la population générale [13]. Lorsqu'il est justifié, le geste chirurgical devra être le plus conservateur possible et associé si nécessaire à un geste sur l'aorte sus-jacente. Le choix d'une bioprothèse, qui permet d'éviter un traitement anticoagulant chronique, est peut-être plus fréquent. La place de l'intervention de Ross est discutée dans cette pathologie qui peut toucher la paroi artérielle en général [1].

### >>> Bicuspidie et dilatation aortique

Dans la population générale, le risque annuel de développer une aortopathie (anévrisme de la racine et/ou de l'aorte ascendante, dissection ou rupture aortique) en cas de BVA est estimé à 0,1 % par an [1]. Il est licite de se poser la question du retentissement à la longue des contraintes hémodynamiques (débit cardiaque et pression artérielle systolique augmentés) de l'effort intense sur une aorte présentant à priori une paroi fragilisée en cas de BVA. Il n'y a cependant pas de donnée, à notre connaissance, montrant une majoration de ce risque en cas de pratique sportive intense.

La pratique très intense de certaines disciplines sportives, surtout d'endurance, peut s'accompagner d'adaptations cardiovasculaires (cavités cardiaques et

vaisseaux périphériques) [3]. Au niveau du cœur, une dilatation modérée et harmonieuse des 4 cavités avec fonctions normales et minime hypertrophie pariétale réactionnelle prédominent. Au niveau vasculaire périphérique, une dilatation modérée harmonieuse et symétrique est rapportée. Quelques études de suivi de cohortes sportives menées sur de faibles échantillons rapportent un effet plus marqué sur les dimensions aortiques de l'endurance. Les études transversales, athlètes sains sans BVA vs non entraînés, proposent comme valeurs de 99<sup>e</sup> percentile du diamètre de la racine aortique 34 mm chez les femmes et 40 mm chez les hommes [14]. Les valeurs les plus élevées sont observées chez les spécialistes de volley-ball, basket-ball, rugby [12, 15] et, pour les endurants, les cyclistes sur route et les nageurs [14]. Ainsi, le sport, même très intense, dilate peu l'aorte et la découverte d'une dilatation aortique marquée chez un athlète doit toujours faire rechercher une cause autre que la pratique sportive.

Les critères de mesure des diamètres aortiques classiques au niveau du sinus, de la racine, de la jonction et de la partie ascendante doivent être respectés chez le sportif. Les normes rapportées dépendent de nombreux facteurs (sites de mesure, type d'imagerie, genre, morphométrie, âge). Chez le sportif, l'utilisation du Z-score (basé sur le genre, l'âge et la surface corporelle) de Devereux validé pour les sujets d'au moins 15 ans est recommandée [10].

Une dilatation est significative lorsque le diamètre mesuré au niveau des sinus de Valsalva dépasse de plus de 2 fois la valeur attendue. La dilatation est classée comme minime, modérée ou sévère respectivement en cas de valeurs du Z-score entre 2-3, 3,01-4 et > 4 fois la valeur attendue [10]. Une confirmation de la dilatation par une autre méthode d'imagerie (scanner, IRM) est nécessaire en cas de doute sur la mesure échographique et recommandée en cas de dilatation au moins modérée.

Un Z-score aortique > 2-2,5 peut être normal chez des sportifs, en particulier de très grande taille et/ou avec une valeur de surface corporelle très élevée. Dans ces cas rares, et en particulier en cas de BVA associée, un avis multidisciplinaire avec l'aide d'un spécialiste de l'aorte, voire d'un généticien, peut être utile. En cas de doute persistant, un suivi par imagerie régulière est nécessaire.

L'évolution annuelle du diamètre aortique en cas de BVA dans la population générale est comprise entre 0,2 et 1, 2 mm et doit être suivie par imagerie régulière [1]. Le calendrier de suivi va dépendre de la taille en valeur absolue de l'aorte, du Z-score, de la stabilité de la dilatation et de l'intensité de la pratique sportive. Ainsi, on peut proposer un suivi échographique annuel pour le sportif compétiteur porteur d'une BVA, en cas de lésion valvulaire et/ou de dilatation aortique modérée. À partir de 40 mm de dilatation ou en cas d'évolution marquée ( $\geq$  3-5 mm en 1 an) la surveillance doit être semestrielle. Chez les athlètes de très haut niveau pratiquant des sports à forte contrainte statique (classés C, **tableaux I et II**) avec BVA et dilatation aortique, on peut proposer un suivi semestriel.

Les indications chirurgicales de la dilatation aortique sur BVA sont les mêmes que dans la population générale, elles reposent sur la valeur et/ou la vitesse d'évolution du diamètre aortique mais aussi sur une association éventuelle avec une valvulopathie. Il n'est pas recommandé aujourd'hui de proposer une intervention chirurgicale anticipée pour permettre de poursuivre une carrière sportive, y compris professionnelle. À l'inverse, en l'absence de données fiables, on ne sait pas si la diminution de l'activité sportive limite le risque d'aggravation et/ou de dissection aortique en cas de BVA avec dilatation [10]. Après l'arrêt de la pratique sportive, le suivi cardiologique et par imagerie doit être poursuivi car la dilatation peut s'aggraver avec l'avancée en âge [10, 12].

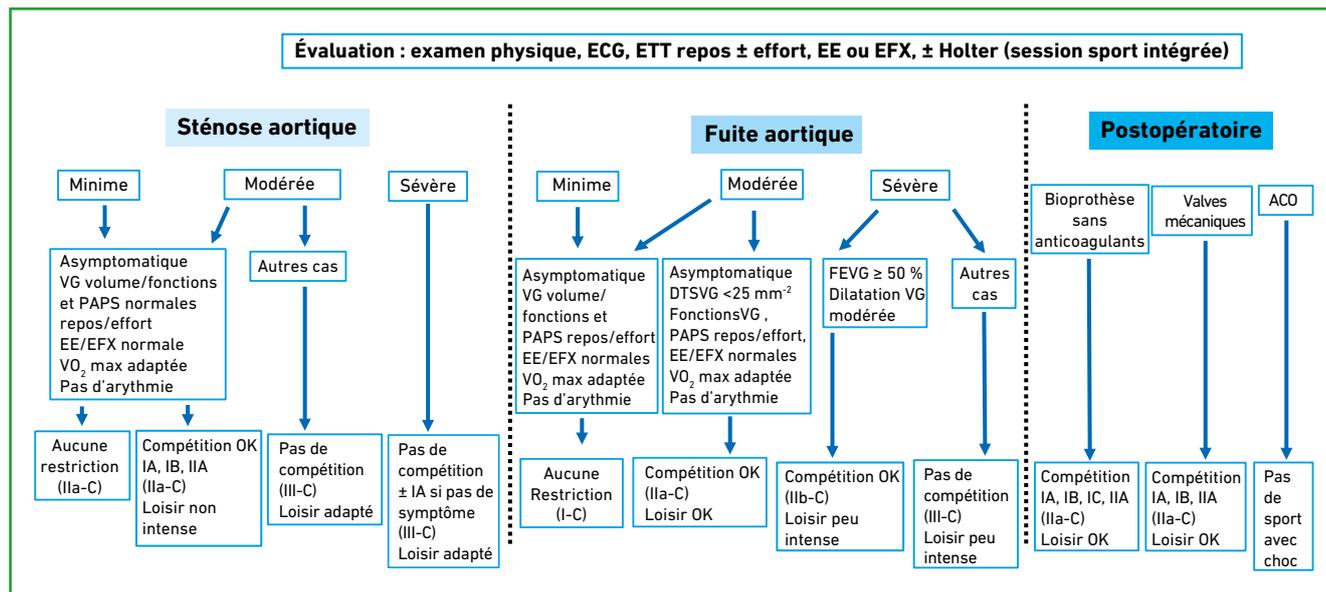
#### 4. Bicuspidie aortique et pratique sportive

Classiquement, la pratique sportive peut se faire en loisir ou en compétition. Un sportif de compétition est défini par les recommandations nord-américaines et européennes comme un sujet qui s'entraîne régulièrement et intensivement dans le but de progresser dans son sport et d'améliorer sa performance et/ou son classement lors de compétitions officielles [16]. Rappelons qu'en France toute épreuve sportive officielle est classée comme une compétition. Les sports collectifs sont à priori toujours pratiqués en compétition. Des sports de loisir peuvent aussi être pratiqués avec un réel esprit de compétition, et où l'importance de l'interrogatoire. Les caractéristiques du sport pratiqué sont aussi importantes à préciser (**tableaux I et II**).

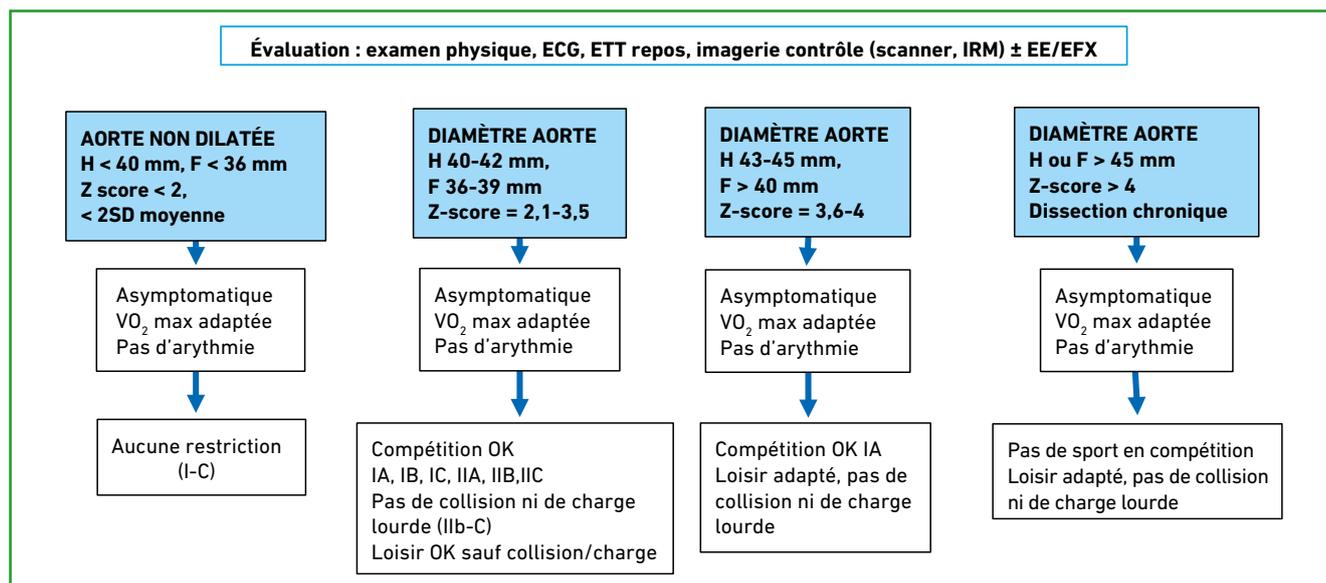
La découverte d'une BVA asymptomatique non compliquée, avec fonctionnement valvulaire normal et sans dilatation aortique associée, chez un sportif ou sujet désireux de débiter un sport, ne contre-indique aucune pratique sportive mais impose un suivi cardiologique annuel [1]. Les symptômes (douleurs thoraciques, dyspnée, malaises d'effort) qui accompagnent la BVA se voient dans les formes compliquées et évoluées en particulier de sténose aortique. Non opérées, elles ne sont pas compatibles avec une pratique sportive sauf peut-être celle de la randonnée calme chez le senior. Dans les autres cas de BVA les non-contre-indications à la pratique sportive doivent être individualisées en fonction de la clinique, des données échographiques, des réponses à l'effort et du type de sport pratiqué (**tableaux I et II**).

L'attitude proposée en cas de valvulopathie opérée ou non et/ou de dilatation aortique sont résumées dans les **figures 1 et 2** [10, 13, 17]. En cas de valvulopathie et de dilatation aortique associées, l'autorisation de la pratique sportive sera adaptée à la complication la plus sévère. La prescription d'un

# Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique



**Fig. 1 :** Pratique sportive en cas de bicuspidie sans dilatation aortique et avec valvulopathie selon son degré de gravité (classification classique), en cas de maladie aortique l'attitude se basera sur l'anomalie prédominante. ETT : échocardiographie transthoracique ; EE : épreuve d'effort ; EFX : épreuve d'effort avec analyse des échanges gazeux ; VG : ventricule gauche ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; ACO : anticoagulants ; (classe recommandation — niveau de preuve). Adapté de [13].



**Fig. 2 :** Pratique sportive en cas de dilatation aortique sur bicuspidie sans dysfonction valvulaire significative associée ni signe patent de maladie du tissu vasculaire. ETT : échocardiographie transthoracique ; EE : épreuve d'effort ; EFX : épreuve d'effort avec analyse des échanges gazeux ; H = hommes ; F = femmes ; Z-score de Devereux validé si > 15 ans (classe recommandation — niveau de preuve). Adapté de [10].

traitement médicamenteux (type bêta-bloquants) ne modifie pas ces recommandations. La prévention de l'endocardite est la même que pour tous les patients. À noter qu'aucune donnée prospective concernant la pratique sportive après geste chirurgical sur l'aorte n'est actuel-

lement disponible à notre connaissance. En cas de doute sur une maladie de la paroi vasculaire en plus de la bicuspidie, il est raisonnable de n'autoriser que les sports de loisir peu intenses et les sports non classés C en compétition. Enfin, une endoprothèse aortique sans

remplacement valvulaire contre-indique les sports à forte contrainte barométrique et souvent les sports avec risque de forte collision ou contrainte thoracique. Tous les sports avec risque de chocs doivent être contre-indiqués en cas de traitement anticoagulant.

## ■ Conclusion

La BVA n'est pas une valvulopathie bénigne ni sans risque chez le sportif. La prédiction fiable de survenue d'une complication est très faible. La surveillance de la BVA doit donc être très régulière. En cas de BVA non compliquée sans altération nette de la fonction valvulaire ni dilatation aortique, aucune pratique sportive n'est interdite, y compris en compétition. En cas de complication, c'est le degré de celle-ci et le type de sport souhaité qui dicteront l'attitude à proposer vis-à-vis de la pratique sportive.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SIU SC, SILVERSIDES CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:2789-2800.
2. GATI S, MALHOTRA A, SHARMA S. Exercise recommendations in patients with valvular heart disease. *Heart*, 2019;105:106-110.
3. BARBIER J, VILLE N, KERVIO G *et al.* Sports-specific features of athlete's heart and their relation to echocardiographic parameters. *Herz*, 2006;31:531-543.
4. LEVINE BD, BAGGISH AL, KOVACS RJ *et al.* Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 1: Classification of sports: dynamic, static, and impact. A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2350-2355.
5. MAYERICK C, CARRÉ F, ELEFTERIADES J. Aortic dissection and sport : physiologic and clinical understanding provide an opportunity to save young lives. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2010; 51:669-681.
6. STEFANI L, GALANTI G, TONCELLI I *et al.* Bicuspid aortic valve in competitive athletes. *Br J Sports Med*, 2008;42:31-35.
7. GALANTI G, STEFANI L, TONCELLI L *et al.* Effects of sports activity in athletes with bicuspid aortic valve and mild aortic regurgitation. *Br J Sports Med*, 2010;44:275-279.
8. SPATARO A, PELLICCIA A, RIZZO M *et al.* The natural course of bicuspid aortic valve in athletes. *Int J Sports Med*, 2008;29:81-85.
9. RIZZO M, SPATARO A, CECCHETELLI C *et al.* Structural cardiac disease diagnosed by echocardiography in asymptomatic young male soccer players: implications for pre-participation screening. *Br J Sports Med*, 2012;46:371-373.
10. BRAVERMAN AC, HARRIS KM, KOVACS RJ *et al.* Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 7: Aortic diseases, including Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2398-2405.
11. YIM ES. Aortic root disease in athletes: aortic root dilation, anomalous coronary artery, bicuspid aortic valve, and Marfan's syndrome. *Sports Med*, 2013; 43:721-732.
12. MARON BJ, DOERER JJ, HAAS TS *et al.* Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 2009;119:1085-1092.
13. BONOW RO, NISHIMURA RA, THOMPSON PD *et al.* Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 5: Valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 66:2385-2392.
14. PELLICCIA A, DI PAOLO FM, QUATTRINI FM. Aortic root dilatation in athletic population. *Prog Cardiovasc Dis*, 2012;54:432-437.
15. ISKANDAR A, THOMPSON PD. Diseases of the aorta in elite athletes. *Clin Sports Med*, 2015;34:461-472.
16. PELLICCIA A, ZIPES DP, MARON BJ. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus recommendations revisited: a Comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:1990-1996.
17. MELLWIG KP, VAN BUUREN F, GOHLKE-BAERWOLF C *et al.* Recommendations for the management of individuals with acquired valvular heart diseases who are involved in leisure-time physical activities or competitive sports. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008,15:95-103.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts avec la thématique de cet article.

## I Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

# Bicuspidie aortique et grossesse

**RÉSUMÉ:** La bicuspidie aortique est la pathologie congénitale la plus fréquente chez les jeunes femmes en âge de procréer. Elle peut être responsable d'une sténose, d'une insuffisance ou s'accompagner d'une dilatation de la racine aortique. Comme la grossesse s'accompagne de modifications hémodynamiques importantes, il est important d'obtenir un bilan complet (valve et racine aortique) avant la grossesse. Néanmoins, dans la plupart des cas, quand la patiente est asymptomatique et en l'absence de dysfonction ventriculaire ou de dilatation de la racine aortique, une grossesse "quasi normale" est possible.



### A. PASQUET

Pôle de recherche cardiovasculaire,  
Institut de recherche expérimentale et clinique,  
Université Catholique de Louvain et Divisions of  
Cardiology and Cardiothoracic Surgery,  
Cliniques Universitaires Saint-Luc, BRUXELLES.

La bicuspidie aortique peut être considérée comme l'anomalie congénitale la plus fréquente, sa prévalence est estimée entre 0,5 et 2 % avec une prédominance masculine (rapport 3:1). Lorsqu'une valve bicuspide est mise en évidence chez une femme enceinte ou désirant être enceinte, plusieurs aspects doivent être envisagés :

- le fonctionnement de la valve : présence d'une sténose ou d'une insuffisance ;
- la présence d'une dilatation aortique ;
- la bicuspidie isolée ou dans le cadre d'un syndrome.

Comme dans de nombreuses pathologies cardiaques, il est évidemment préférable de réaliser un bilan complet en préconceptionnel et de discuter les résultats et les potentielles conséquences pour la grossesse avec la patiente et son entourage.

### Répercussions hémodynamiques de la grossesse et de l'accouchement

La grossesse s'accompagne de modifications hémodynamiques importantes. Dès la 6<sup>e</sup> semaine, le volume sanguin va augmenter. Cette croissance se fait

rapidement jusqu'à la moitié de la grossesse puis continue sur un rythme plus lent [1]. Comme le nombre de globules rouges augmente moins vite, le taux d'hémoglobine est plus bas, créant une anémie "physiologique" de grossesse. Le débit cardiaque augmente de 50 % au cours de la grossesse suite à la majoration du volume d'éjection en début de grossesse et à l'élévation de la fréquence cardiaque en fin de grossesse. La pression artérielle diminue en début de grossesse pour atteindre son nadir au milieu de la grossesse et reprendre des valeurs prégestationnelles en fin de grossesse. Ces modifications sont dues à une diminution des résistances vasculaires systémiques suite à une diminution du tonus vasculaire.

Le travail et l'accouchement donnent aussi lieu à des modifications hémodynamiques, notamment lors des contractions avec, entre autres, une élévation des pressions artérielles systolique et diastolique. C'est pourquoi, dans certains cas, une césarienne sera conseillée. Il faut toutefois se rappeler que certaines drogues utilisées pendant l'anesthésie peuvent aussi induire des modifications hémodynamiques (vasoconstriction, par exemple). Immédiatement après l'accouchement, on peut assister à une élévation des pressions intracardiaques

suite à la disparition de la compression de la veine cave par la grossesse et au transfert de sang vers la circulation systémique consécutif aux contractions utérines. Outre ces modifications hémodynamiques, le contexte hormonal et notamment les œstrogènes ont des répercussions au niveau de la média artérielle et tendraient à fragiliser la paroi.

## ■ Sténose aortique

La cause la plus fréquente de sténose aortique chez les jeunes femmes en âge de procréer dans nos contrées est la bicuspédie aortique. Celle-ci peut être associée à une dilatation de la racine aortique ou à une coarctation. Moins fréquemment, il s'agit des conséquences d'une atteinte rhumatismale. D'un point de vue physiologique, l'augmentation du débit cardiaque liée à la grossesse peut être mal tolérée en présence d'une obstruction à l'éjection du ventricule liée à la sténose aortique. Plusieurs études se sont penchées sur le devenir des femmes enceintes porteuses d'une sténose aortique. L'une des plus importantes et des plus récentes est issue du registre européen ROPAC (*Registry of Pregnancy and Cardiac Disease*) [2, 3]. Sur 2 966 grossesses, 62 patientes avaient une sténose aortique modérée (gradient maximal entre 36 et 63 mmHg) et 34 une sténose sévère (gradient maximal > 64 mmHg). Aucun décès n'a eu lieu durant la grossesse ou la 1<sup>re</sup> semaine post-partum. Néanmoins, 20 % des patientes vont être hospitalisées pour un problème cardiaque (insuffisance cardiaque, arythmies) durant la grossesse. Les patientes porteuses d'une sténose aortique sévère seront plus souvent hospitalisées que celles qui ont une sténose aortique modérée (12,9 vs 35 %), ce taux montant à 42 % pour les patientes porteuses d'une sténose aortique sévère symptomatique. Les facteurs de risque de complications maternelles semblent être la sévérité de la sténose aortique et la présence de symptômes avant la grossesse ou sur-

venant durant la grossesse. L'attitude suivante peut dès lors être proposée :

**>>> En préconceptionnel :** si la sténose est modérée (gradient maximal < 64 mmHg, Vmax < 4 m/s) et que la patiente asymptomatique présente une fonction ventriculaire gauche normale, la grossesse est autorisée. De même, si la sténose est sévère (gradient maximal > 64 mmHg, Vmax > 4 m/s), la grossesse est autorisée si la patiente est asymptomatique et qu'elle présente une tolérance normale à l'effort (épreuve d'effort normale sans modification électrique avec une adaptation tensionnelle normale), une fonction ventriculaire gauche normale et un taux de BNP normal. En revanche, la grossesse sera déconseillée si la patiente est symptomatique, a une tolérance anormale à l'effort ou une altération de la fonction ventriculaire gauche.

**>>> Lors de la grossesse,** les patientes devront être suivies régulièrement (au moins 1 fois par trimestre) par le cardiologue avec réalisation d'une échographie pour évaluer la sténose aortique, la fonction ventriculaire et les dimensions de la racine aortique. Les modifications hémodynamiques liées à la grossesse expliquent une majoration des gradients échographiques mesurés durant la grossesse sans détérioration de la sténose aortique.

Durant la grossesse, l'apparition de symptômes chez les patientes porteuses d'une sténose sévère doit entraîner l'instauration d'un traitement médical en 1<sup>re</sup> intention d'insuffisance cardiaque. Rappelons la contre-indication absolue des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des sartans durant la grossesse et les risques liés aux diurétiques (possible oligoamnios chez le fœtus nécessitant un suivi). Si ce traitement ne suffit pas, une valvuloplastie percutanée ou même un remplacement valvulaire peuvent éventuellement être proposés durant la grossesse (les indications sont rares) ou après l'accouchement si le bébé est viable. Chez les patientes asymptoma-

tiques, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche, un traitement sera aussi indiqué. En revanche, en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche, la grossesse sera poursuivie sous surveillance.

L'accouchement par voie vaginale est tout à fait envisageable chez les patientes porteuses d'une sténose aortique modérée. En revanche, une césarienne sera proposée pour les patientes symptomatiques ou avec une dilatation de la racine aortique (*voir ci-dessous*). Pour les patientes porteuses d'une sténose aortique serrée asymptomatique, le mode d'accouchement devra être discuté, cependant un accouchement par voie vaginale est envisageable. Ces patientes doivent accoucher dans des centres spécialisés avec des facilités à la fois de chirurgie cardiaque, de réanimation obstétricale et néonatale.

D'un point de vue fœtal, il existe un risque de transmission génétique d'anomalie de la voie d'éjection chez les fœtus de mères porteuses d'une sténose aortique sur valve bicuspide, ce qui justifie la réalisation d'une échographie fœtale durant la grossesse [4]. La sténose aortique s'accompagne aussi d'un risque néonatal, les bébés naissent souvent avant terme et ont un plus petit poids de naissance, ce qui les expose à des complications.

Enfin, il semblerait que la grossesse puisse entraîner une dégradation des sténoses aortiques à moyen ou long terme puisque, selon certaines études, le taux d'intervention valvulaire est plus élevé chez la patiente ayant eu une grossesse qu'en l'absence de grossesse [5]. Si une indication de chirurgie est posée, le substitut valvulaire devra être discuté avec la patiente et son entourage (problème de l'anticoagulation des valves mécaniques durant la grossesse, de la dégénérescence rapide des bioprothèses chez les personnes jeunes). Une intervention de Ross pourrait constituer une bonne alternative.

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

### Insuffisance aortique

Comme pour la sténose aortique, la cause la plus fréquente d'insuffisance aortique chez les jeunes femmes est la bicuspidie aortique. Dans un certain nombre de cas (jusqu'à 50 %), celle-ci est associée à une dilatation de la racine aortique. Plus rarement, l'insuffisance aortique est la conséquence d'une valvuloplastie d'une atteinte rhumatismale ou d'une endocardite. Chez les patientes asymptomatiques dont la fonction ventriculaire gauche est normale, la grossesse est en général bien tolérée. En revanche, chez les patientes dont la fonction ventriculaire gauche est altérée ou symptomatique, la grossesse avec son augmentation du débit cardiaque peut être associée à l'apparition d'une insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme. À nouveau, il est important d'effectuer un bilan préconceptionnel chez ces patientes. Les indications opératoires seront guidées par les recommandations européennes sur la prise en charge des valvulopathies [6]. Si une chirurgie est nécessaire, une plastie aortique sera si possible préférée. En cas de remplacement valvulaire, les différents substituts valvulaires devront être discutés avec la patiente et son entourage.

### Dilatation de la racine aortique

Une dilatation aortique se rencontre fréquemment chez les patientes porteuses d'une bicuspidie aortique et peut se présenter même en dehors de la présence d'une pathologie valvulaire. La dilatation peut être localisée au niveau de la racine proximale mais parfois aussi sur la partie distale de l'aorte ascendante, or celle-ci est parfois difficilement visualisable en échographie transthoracique. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser une imagerie de coupe (imagerie par résonance magnétique ou scanner) en pré-grossesse chez toutes les patientes avec une bicuspidie aortique [7].

La classification OMS évalue le risque de problèmes cardiaques durant la gros-

Classe OMS	Dilatation de la racine aortique	Risque d'événement cardiaque	Suivi
OMS II-III	< 45 mm	10-19 %	Suivi bimensuel
OMS III	45-50 mm	19-27 %	Suivi mensuel
OMS IV	> 50 mm (27 mm/m <sup>2</sup> surface corporelle)	40-100 %	Contre-indication formelle à la grossesse

**Tableau I :** Classification OMS du risque lié à la grossesse chez les patientes avec une valve bicuspidie et une dilatation aortique [7].

sesse en fonction de la sévérité de la dilatation aortique chez les patientes porteuses d'une valve bicuspidie (**tableau I**). Une dilatation aortique > 50 mm constitue une contre-indication formelle à la grossesse et une indication de chirurgie de remplacement de la racine aortique en préconceptionnel.

Le risque de dissection sur dilation de racine aortique en cas de valve bicuspidie est faible mais cependant 8 fois supérieur à celui de la population normale. Toutefois, une large étude sur les femmes enceintes porteuses d'une bicuspidie aortique ne montre pas de dissection dans cette cohorte sur un suivi de 12 ans [8]. Cela est confirmé par le registre international des dissections aortiques ne montrant que 2 cas de dissection chez des femmes enceintes avec bicuspidie.

Un suivi régulier par échographie est recommandé durant la grossesse. De même, un contrôle optimal de la tension artérielle est proposé chez ces patientes. Le mode d'accouchement est dicté par l'importance de la dilatation aortique. Lorsque les dimensions de la racine aortique sont < 40 mm, un accouchement par voie vaginale sera proposé. En revanche, une césarienne pourra être envisagée pour des dimensions comprises entre 40 et 45 mm, et est vivement conseillée ou recommandée pour des dimensions > 45 mm [7].

### Syndrome génétique ou non

Enfin, rappelons que la bicuspidie aortique est rarement une lésion isolée : outre la dilatation fréquente de la racine

aortique, d'autres anomalies congénitales peuvent être présentes (coarctation aortique) ou avoir été présentes (communication interventriculaire, canal artériel, sténose supra-valvulaire aortique...). Il est donc important de réaliser une anamnèse et un examen clinique complet pour rechercher ces lésions associées et éventuellement évaluer des lésions résiduelles. Par ailleurs, la bicuspidie aortique est impliquée dans un certain nombre de syndromes génétiques comme les syndromes de Turner, de Loeys-Dietz, la forme familiale d'anévrisme thoracique [9]. Cela peut avoir des implications dans la décision d'autoriser une grossesse ou le suivi. Par exemple, dans le syndrome de Turner, la grossesse est contre-indiquée pour une dilatation de la racine aortique > 25 mm/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

### Conclusion

Une grossesse est tout à fait possible sans problème particulier chez la plupart des patientes porteuses d'une bicuspidie aortique. Il est toutefois important de réaliser une évaluation complète de la valve aortique et de l'aorte en préconceptionnel (ou le cas échéant le plus précocement en cas de grossesse) et de discuter des résultats et des éventuelles mesures thérapeutiques avec la patiente et son entourage.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ELKAYAM U, GLEICHER N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. In: Elkayam U, Gleicher N, editors. Cardiac

Problems in Pregnancy. 3rd edition. New York, NY: Wiley-Liss, 1998:3-20.

2. ROOS-HESSELINK JW, RUYS TP, STEIN JI *et al.*; ROPAC investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013;34:657-665.
3. ORWAT S, DILLER GP, VAN HAGEN IM *et al.* Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: from the multinational ROPAC registry. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:1727-1737.
4. Elkayam U, Goland S, Pieper PG *et al.* High-risk cardiac disease in pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:396-410.
5. TZEMOS N, SILVERSIDES CK, COLMAN JM *et al.* Late cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Am Heart J*, 2009; 157:474-480.
6. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ, DE BONIS M *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
7. REGITZ-ZAGROSEK V, ROOS-HESSELINK JW, BAUERSACHS J *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 2018;39:3165-3241.
8. NIENABER CA, FATTORI R, MEHTA RH *et al.*, for the International Registry of Acute Aortic Dissection. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation*, 2004;109:3014-3021.
9. PRAKASH SK, BOSSÉ Y, MUEHLSCHEGEL JD *et al.* A roadmap to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications: insights from the International BAVCon (Bicuspid Aortic Valve Consortium). *J Am Coll Cardiol*, 2014;64:832-839.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# réalités

## CARDIOLOGIQUES

**oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiológicas*

Médecin:  1 an: 60 €  2 ans: 95 €

Étudiant/Interne:  1 an: 50 €  2 ans: 70 €  
(joindre un justificatif)

Étranger:  1 an: 80 €  2 ans: 120 €  
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales  
91, avenue de la République – 75011 Paris  
Déductible des frais professionnels

## Bulletin d'abonnement

Nom: .....

Prénom: .....

Adresse: .....

Ville/Code postal: .....

E-mail: .....

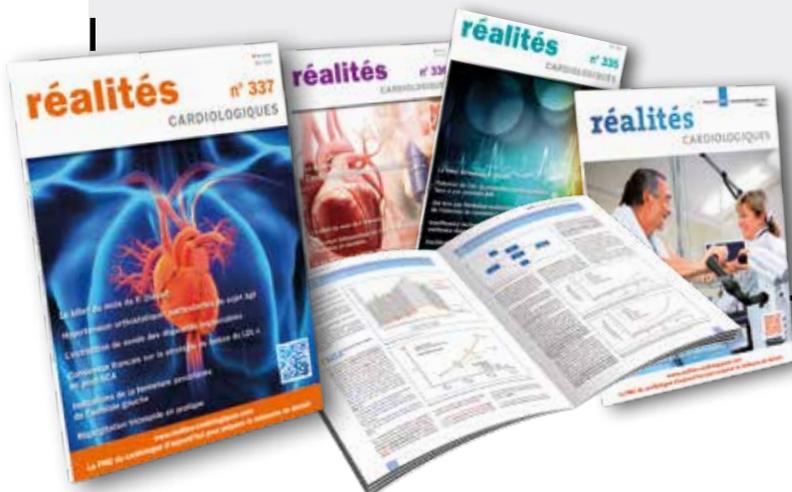
### ■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°   
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration:  Cryptogramme:

Signature:



## I Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

# Chirurgie et indication opératoire dans les bicuspidies

**RÉSUMÉ:** La plastie aortique s'adresse aux patients porteurs d'une insuffisance aortique dystrophique à valves souples non rétractées bicuspidies ou tricuspides, avec ou sans anévrisme conformément aux recommandations européennes ESC/EACTS 2017 avec prise en charge dans un centre expert. Elle se justifie car la mortalité à 15 ans d'une bioprothèse aortique est de 30 % et de 26 % pour une valve mécanique chez les patients de 45-54 ans, alors que celle des conservations valvulaires aortiques est de 10 % avec une meilleure qualité de vie et une espérance de vie similaire à celle de la population générale.

La plastie aortique des valves bicuspidies donne de très bons résultats superposables à ceux des valves aortiques tricuspides, dont le taux de réopération est inférieur à 10 % à 15 ans. Lorsqu'une plastie n'est pas possible, l'intervention de Ross (autogreffe pulmonaire) se justifie jusqu'à 45 ans, car c'est le seul substitut valvulaire permettant d'avoir une espérance de vie similaire à celle de la population générale.

→ E. LANSAC, J.-L. MONIN, A. BERREBI, M. DEBAUCHEZ  
Département de Pathologie cardiaque, Institut mutualiste Montsouris, PARIS.

La majorité des patients porteurs d'une bicuspidie aortique seront opérés d'une sténose aortique (80 % des cas) ou d'une insuffisance aortique (IA) associée dans 15 à 40 % des cas à un anévrisme de l'aorte ascendante [1]. Bien que la plupart des bicuspidies fuyantes soient accessibles à une réparation, elles sont encore majoritairement traitées par un remplacement valvulaire bien que la mortalité à 15 ans d'une bioprothèse aortique soit de 30 % et de 26 % pour une valve mécanique chez les patients de 45-54 ans, alors que celle des conservations valvulaires aortiques se situe aux alentours de 10 % avec une meilleure qualité de vie et une espérance de vie similaire à celle de la population générale [2-4].

L'étude multicentrique française CAVIAAR (*Conservative Aortic Valve Surgery for Aortic Insufficiency and Aneurysms of the Aortic Root*) vient de montrer qu'à 4 ans il y a déjà une réduction

significative de la mortalité liée à la valve après plastie aortique par rapport au Bentall mécanique dont le taux d'événements majeurs liés à la valve (accidents thromboemboliques, hémorragiques, endocardite, réopération) atteint de surcroît 3,7 %/patient-année, soit 37 % à 10 ans [5,6]. C'est la raison pour laquelle les recommandations européennes de 2017 (**tableau I**) préconisent une discussion multidisciplinaire pour sélectionner les candidats potentiels à une plastie aortique avec prise en charge dans un centre expert [7]. Elle s'adresse aux patients porteurs d'une dystrophie de l'aorte ascendante à valves souples bicuspidies ou tricuspides, incluant les anévrismes et les insuffisances aortiques isolées.

### ■ Indications opératoires

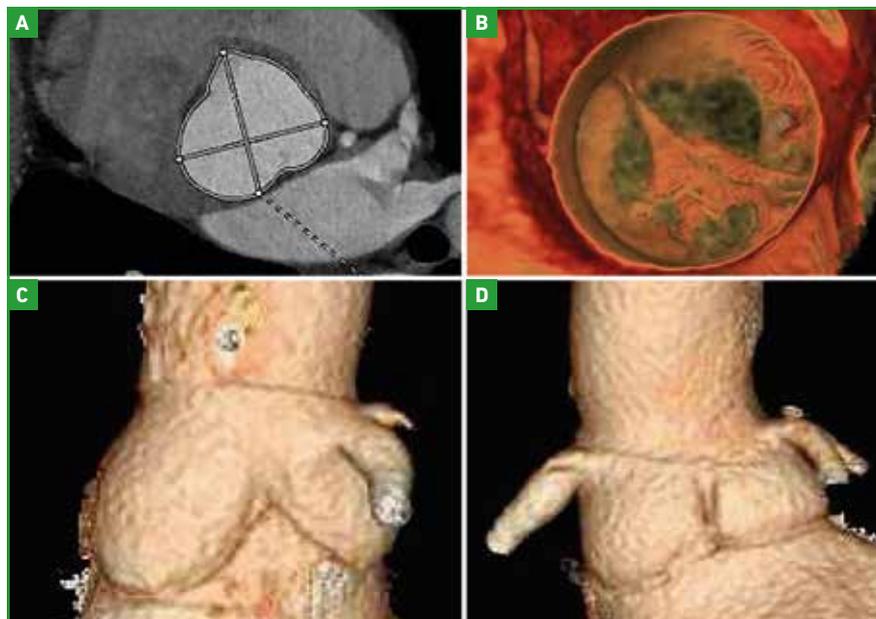
Les indications opératoires des anévrismes de l'aorte ascendante restent basées sur le diamètre aortique maximal

Indications de chirurgie	Classe	Niveau
<b>A. IA sévère</b>		
Une intervention chirurgicale est indiquée pour les patients symptomatiques	I	B
Une intervention chirurgicale est indiquée chez les patients asymptomatiques avec FEVG $\leq$ 50 % au repos	I	B
Une intervention chirurgicale est indiquée chez les patients en cours de pontage coronaire ou d'opération de l'aorte ascendante ou d'une autre valve	I	C
Une discussion de la Heart Team est recommandée pour certains patients chez qui une réparation de la valve aortique peut être une alternative possible au remplacement de la valve	I	C
Une intervention chirurgicale devrait être considérée pour les patients asymptomatiques avec FEVG $>$ 50 % au repos avec une dilatation sévère du VG : VTDVG $>$ 70 mm ou VTSVG $>$ 50 mm (ou VTSVG $>$ 25 mm/m <sup>2</sup> de surface corporelle chez les patients de petite taille)	IIa	B
<b>B. Anévrisme de l'aorte ascendante</b>		
La réparation de la valve aortique, en utilisant la réimplantation ou le remodelage avec une technique d'annuloplastie aortique, est recommandée chez les jeunes patients présentant une dilatation de la racine aortique et des valves aortiques tricuspides, lorsqu'elle est effectuée par des chirurgiens expérimentés	I	C
Une intervention chirurgicale est indiquée chez les patients porteurs d'un syndrome de Marfan qui ont un anévrisme de l'aorte avec une aorte ascendante dont le diamètre est $\geq$ 50 mm	I	C
Une intervention chirurgicale devrait être considérée chez les patients qui ont un anévrisme de l'aorte ascendante avec un diamètre de l'aorte maximal : – $\geq$ 45 mm en présence d'un syndrome de Marfan et de facteurs de risque ou de patients porteurs d'une mutation <i>TGFBR1</i> ou <i>TGFBR2</i> (dont le syndrome de Loews-Dietz) – $\geq$ 50 mm en présence d'une valve bicuspide et de facteurs de risque ou d'une coarctation – $\geq$ 55 mm pour tous les autres patients	IIa	C
	IIa	C
	IIa	C
	IIa	C
Lorsque la chirurgie est l'indication principale pour la valve aortique, le remplacement de l'aorte ascendante ou de l'aorte tubulaire doit être envisagé lorsqu'elle est $\geq$ 45 mm, en particulier en présence d'une valve bicuspide	IIa	C
FEVG : fraction d'éjection du VG ; VTDVG : diamètre télédiastolique du VG ; VTSVG : diamètre télésystolique du VG.		

**Tableau I :** Recommandations européennes ESC/EACTS 2017 pour la prise en charge chirurgicale des insuffisances aortiques et des anévrismes de l'aorte ascendante.

mesuré en diastole sur un scanner synchronisé, en coupes transverses perpendiculaires à l'axe du vaisseau. Au niveau des sinus de Valsalva, la mesure doit être de fond de sinus à fond de sinus, correspondant à la mesure grand axe bord d'attaque à bord d'attaque en échographie. Il est donc essentiel, lors du diagnostic d'une dilatation aortique, de faire au moins un scanner synchronisé initial (**fig. 1**) et non une IRM qui ne permet pas des comparatifs précis. De plus, il permet une analyse non invasive des artères coronaires, en précisant notamment la localisation et la hauteur des ostia, ainsi qu'une analyse précise de la crosse avec recherche de coarctation.

En présence d'une valve bicuspide, le remplacement de l'aorte est indiqué lorsque son diamètre dépasse 55 mm ou 50 mm en présence de facteurs de risque (hypertension artérielle [HTA], coarctation, antécédents personnels ou



**Fig. 1 :** Analyse tomodensitométrique de la valve bicuspide et de la racine aortique : (A) anévrisme de la racine aortique à valve bicuspide, coupe transversale (mesure du diamètre de la racine aortique du fond du sinus au fond du sinus), (B) vue endoluminale des commissures, (C) et (D) aspect en volume rendering d'une insuffisance aortique isolée à valve bicuspide, avec hypoplasie d'un triangle sous-commissural (flèche, D).

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

familiaux de dissection ou mort subite, croissance anévrysmale  $\geq 3$  mm par an, désir de grossesse) ou 45 mm si l'indication valvulaire est première.

Chez les patients porteurs d'une insuffisance aortique asymptomatique, les publications récentes montrent qu'il ne faut pas attendre une dilatation délétère du ventricule gauche et on discute une intervention chirurgicale lorsque les diamètres ventriculaires excèdent 20-25 mm/m<sup>2</sup> en télésystole, 65-70 mm en télédiastolique et/ou une fraction d'éjection inférieure à 50-55 % [8].

### Critères échographiques de réparabilité de la valve aortique

L'échocardiographie est un élément clé de cette prise en charge chirurgicale avec, au moindre doute, la réalisation d'une échographie trans-

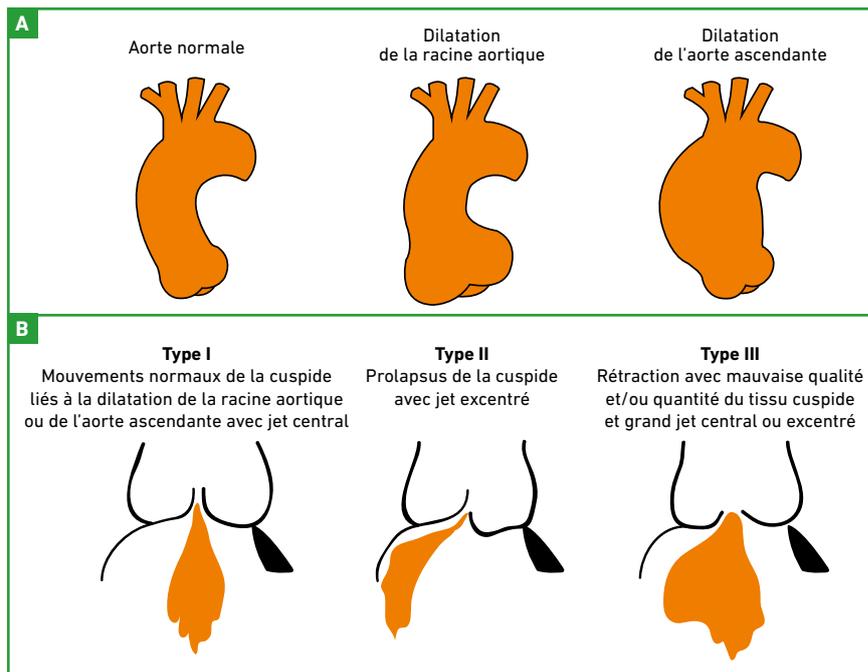


Fig. 2 : Classification lésionnelle des insuffisances aortiques basée sur le phénotype de l'aorte ascendante (A) : normal, anévrysme de l'aorte sus-coronaire et insuffisance aortique isolée, et sur l'analyse de la direction du jet et des mécanismes de l'insuffisance aortique (IA) (B).

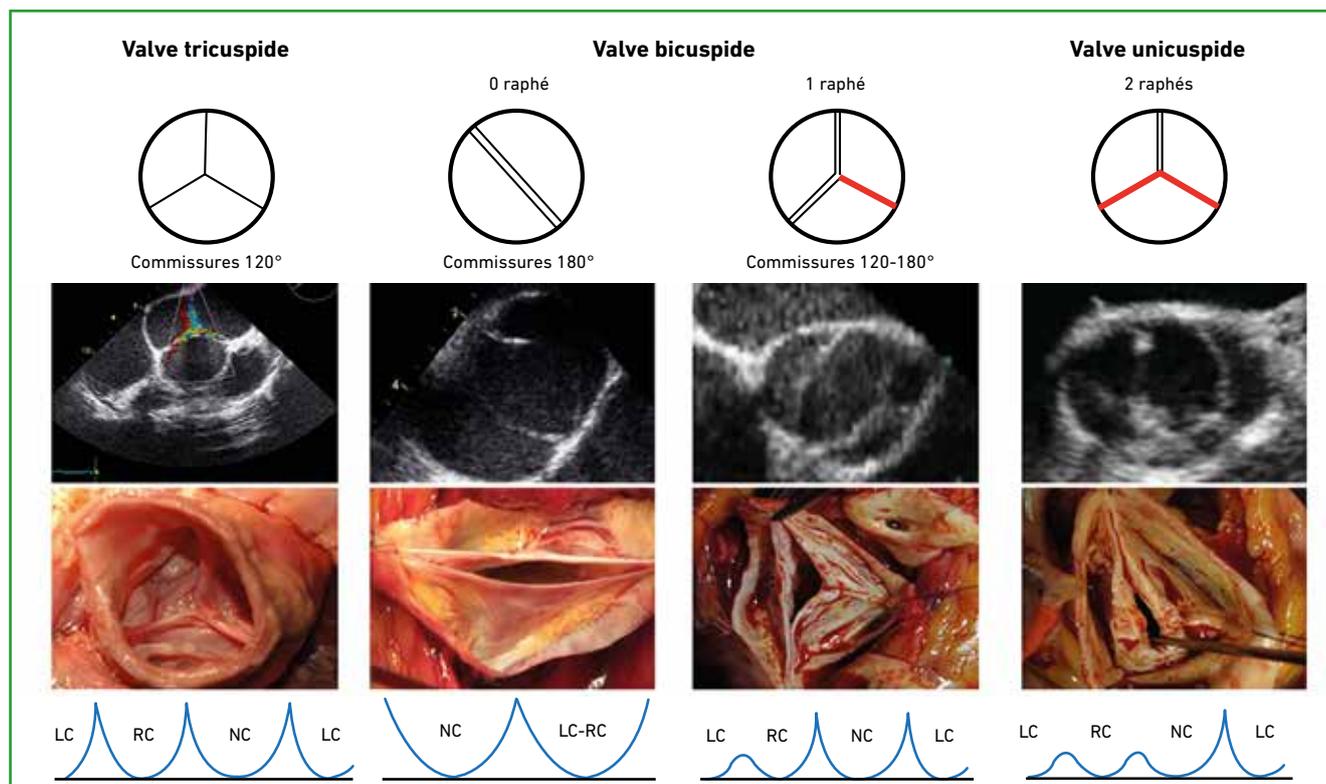


Fig. 3 : Analyse des orientations commissurales et morphologies associées de l'anneau aortique : valve tricuspide, bicuspidie, unicuspidie.

œsophagienne (ETO) 3D pour évaluer la réparabilité valvulaire [9]. La coupe grand axe analyse les 4 diamètres aortiques, les mouvements valvulaires et la direction du jet de l'IA. En fonction du diamètre des sinus de Valsalva, le phénotype de l'aorte ascendante peut être soit une dilatation de la racine (sinus de Valsalva  $\geq 45$  mm), de l'aorte ascendante (sinus de Valsalva  $\leq 40-45$  mm), soit une insuffisance aortique isolée (tous les diamètres inférieurs à 40-45 mm). Définir le phénotype de l'aorte ascendante est essentiel en vue du geste opératoire (**fig. 2A**). En effet, en présence d'une dilatation de la racine aortique (sinus  $> 45$  mm), il y a aura nécessité de réimplanter les artères coronaires, ce qui augmente la mortalité opératoire. Il existe dans la majorité des cas de bicuspidie une dilatation du diamètre de l'anneau aortique  $\geq 25$  mm.

La fuite aortique peut être centrale par dilatation des diamètres aortiques (type I), excentrée par prolapsus valvulaire (type II) ou restrictive (large jet central et/ou excentré) par rétraction valvulaire (type III) [9]. À l'instar de la valve mitrale, les insuffisances aortiques à valves souples (type I et II) sont de bons candidats à la réparation par rapport aux valves rétractées et/ou calcifiées (type III) (**fig. 2B**).

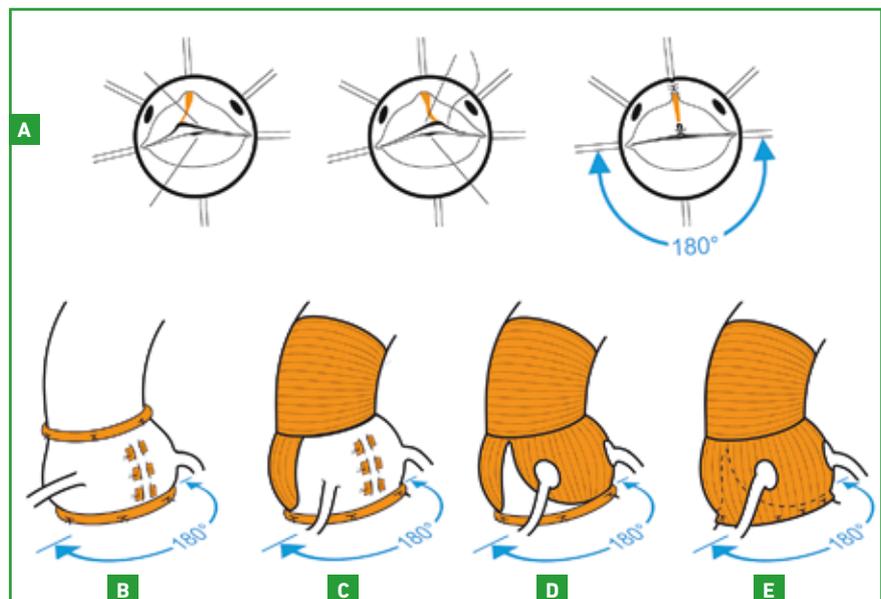
La coupe petit axe définit le type de fusion de la bicuspidie (droite-gauche par exemple pour la forme la plus fréquente), le nombre de raphés (0 ou 1) et l'orientation des commissures ( $120^\circ$  et  $180^\circ$ ) (**fig. 3**). L'analyse détaillée des commissures recherche des petits raphés (fusion valvulaire partielle) signant une bicuspidie quelle que soit l'orientation commissurale. La présence de 2 raphés signe une unicuspidie. L'évaluation de la coaptation valvulaire se décompose en 2 paramètres : la hauteur de coaptation ( $H_c$ ), mesurée à l'endroit où le jet est maximal, et la hauteur effective ( $H_e$ ), correspondant à la distance entre le plan de l'anneau et le sommet de la coaptation valvulaire.

## Principes de la plastie aortique

Le principe de la plastie aortique est de réduire les diamètres aortiques dilatés et de réparer les lésions valvulaires, tout en préservant l'anatomie dynamique de l'aorte [10]. L'objectif de la réparation valvulaire est de transformer toutes les bicuspidies (0 raphé ou 1 raphé) en bicuspidies symétriques afin d'aligner la longueur du bord libre de la valve fusionnée sur celle de la valve non fusionnée (**fig. 4**) [11]. La réparation est complétée par une resuspension de la hauteur effective des feuillets, puis elle est systématiquement protégée par une annuloplastie sous-valvulaire afin d'augmenter la surface de coaptation. En cas d'anévrisme de la racine, le remplacement des sinus de Valsalva selon la technique du *remodeling* avec réimplantation des coronaires permet de positionner les commissures à  $180^\circ$ . En cas d'anévrisme de l'aorte tubulaire sans dilatation des sinus de Valsalva, seul un tube sus-coronaire sans réimplantation des coronaires sera réalisé, éventuellement associé à un remplacement du sinus non

coronaire dilaté. En cas d'insuffisance aortique isolée, une double annuloplastie sus- et sous-valvulaire sera réalisée, en ajoutant un anneau au niveau commissural permettant de réduire les 2 diamètres et de restaurer le ratio JST/anneau. La réparation des valves unicuspidies (2 raphés) est plus complexe car elle nécessite la reconstruction d'une commissure en patch matriciel recolonisable pour une bicuspidisation symétrique. Elle ne se justifie qu'en pédiatrie ou chez l'adulte jeune comme alternative à une intervention de Ross.

Sur les 482 patients ayant eu une plastie aortique dans notre centre, 191 avaient une bicuspidie [11]. Les résultats des réparations des valves bicuspidies sont stables à long terme et superposables à ceux des valves tricuspides avec une meilleure qualité de vie par rapport au remplacement valvulaire prothétique. L'indemnité de réopération est de 98 % à 8 ans en présence d'un anévrisme. Pour les IA isolées, on observe une différence entre l'utilisation d'un anneau sous-valvulaire seul avec une indemnité



**Fig. 4 :** Approche chirurgicale physiologique et standardisée de la plastie aortique en fonction des phénotypes de l'aorte ascendante à valves bicuspidies : réparation bicuspidie symétrique alignée sur le bord libre de la valve non fusionnée (A), double annuloplastie aortique pour IA isolée (B), remplacement de l'aorte ascendante et du sinus non coronaire avec annuloplastie pour anévrisme de l'aorte tubulaire (C), remplacement de la racine avec *remodeling* avec annuloplastie (D) ou réimplantation pour anévrisme de la racine aortique (E).

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

de réopération de 72 % versus 100 % en cas de double annuloplastie sus- et sous-valvulaire signant l'importance de restaurer le rapport jonction sinotubulaire/anneau pour une stabilité de la réparation à long terme. Par ailleurs, l'indemnité de complications thromboemboliques et endocardite est de 94 % à 10 ans. L'absence d'annuloplastie (si anneau natif > 25-28 mm), une hauteur effective des cuspidés inférieure à 9 mm en postopératoire et la reconstruction d'une cuspidé avec un patch de péricarde autologue constituent des facteurs de risque de réopération.

### Quel substitut valvulaire en cas de valve non réparable ?

Conformément aux recommandations, ce choix doit être celui du patient éclairé en fonction de sa qualité de vie, de son âge, de son risque opératoire. Au regard de la morbi-mortalité à long terme du remplacement valvulaire mécanique et de la bioprothèse, l'intervention de Ross (autogreffe de la valve pulmonaire en position aortique) revient en choix de première intention chez l'adulte actif de moins de 50 ans [12]. En effet, à 20 ans, elle montre une supériorité de survie (95 %) par rapport à la valve mécanique (68 %) [13]. De plus, à l'instar de la plastie aortique, l'autogreffe pulmonaire selon la procédure de Ross est le seul substitut valvulaire qui permet d'avoir une survie similaire à celle de la population générale.

### Conclusion

Une approche physiologique et standardisée de la réparation valvulaire aortique associant le traitement du prolapsus (resuspension valvulaire) et l'annuloplastie aortique offre de très bons résultats à long terme quel que soit le phénotype de l'aorte ascendante. Les réparations de valves bicuspidées sont similaires à celles des valves tricuspides avec une espérance de vie similaire à la population générale. Les *guidelines* européennes de 2017 recommandent une discussion multidisciplinaire pour sélectionner les candidats potentiels à une plastie aortique ou une intervention de Ross avec prise en charge dans un centre expert. Le registre international multicentrique AVIATOR de la Heart Valve Society évalue à long terme le devenir des patients ayant eu une plastie aortique ou un remplacement quelle que soit la technique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ETZ CD, MISFELD M, BORGER MA *et al.* Current indications for surgical repair in patients with bicuspid aortic valve and ascending aortic ectasia. *Cardiol Res Pract*, 2012;2012:313879.
2. GOLDSTONE AB, CHIU P, BAIOCCHI M *et al.* Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *New Engl J Med*, 2017; 377:1847-1857.
3. DAVID TE, DAVID CM, FEINDEL CM *et al.* Reimplantation of the aortic valve at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017;153:232-238.
4. AICHER D, HOLZ A, FELDNER S *et al.* Quality of life after aortic valve surgery: replacement versus reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011;142:e19-24.
5. LANSAC E, BOUCHOT O, ARNAUD CROZAT E *et al.* Standardized approach to valve repair using an expansible aortic ring versus mechanical Bentall: early outcomes of the CAVIAAR multicentric prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015;149:S37-45.
6. MOOKHOEK A, KORTLAND NM, ARABKHANI B *et al.* Bentall Procedure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*, 2016;101:1684-1689.
7. FALK V, BAUMGARTNER H, BAX JJ *et al.* 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017;52:616-664.
8. DESAI MY. Aortic regurgitation: are we operating too late? *Ann Cardiothorac Surg*, 2019;8:390-392
9. LANSAC E, DE KERCHOVE L. Aortic valve repair techniques: state of the art. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018;53:1101-1107.
10. YOUSSEFI P, EL-HAMAMSY I, LANSAC E. Rationale for aortic annuloplasty to standardise aortic valve repair. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019;8:322-330.
11. ZAKKAR M, YOUSSEFI P, ACAR C *et al.* Bicuspid aortic valve repair adapted to aortic phenotype. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019;8:401-410.
12. ETNEL JRG, GRASHUIS P, HUYGENS SA *et al.* The Ross Procedure: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018;11:e004748.
13. BURATTO E, SHI WY, WYNNE R *et al.* Improved Survival After the Ross Procedure Compared With Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:1337-1344.

E. Lansac a déclaré des liens d'intérêts avec Coroneo Inc (brevet anneau Extra aortic ring). Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Histoire naturelle de la bicuspidie

- La bicuspidie aortique est la malformation congénitale cardiaque la plus fréquente.
- La mortalité à long terme n'apparaît pas ou peu augmentée chez les patients atteints d'une bicuspidie par rapport à la population générale avec la surveillance et la prise en charge actuelles.
- La morbidité liée à cette malformation est importante. Elle conduit dans plus de 50 % des cas à une chirurgie au cours de la vie des patients.
- La complication la plus fréquente est l'évolution vers une valvulopathie aortique sévère, plus souvent un rétrécissement (70 % des cas) qu'une fuite.
- Le risque absolu de dissection aortique est actuellement faible grâce à la prise en charge actuelle.
- La mise en évidence d'une bicuspidie aortique doit conduire à une surveillance systématique régulière, clinique et échocardiographique, et si nécessaire pour l'aorte par IRM ou scanner.

#### Classification et diagnostic des bicuspidies aortiques

- Anomalie valvulaire fréquente, souvent de découverte fortuite ou devant un souffle chez un sujet jeune.
- L'échocardiographie est l'examen de 1<sup>re</sup> ligne pour le diagnostic mais elle peut être complétée par l'imagerie de coupe (scanner, IRM).
- Le diagnostic échographique repose sur l'analyse de la forme de l'ouverture en systole, le nombre de commissures et la présence d'un raphé, même partiel. L'incidence parasternale grand axe recherche une ouverture en dôme, un prolapsus ou une ballonnisation, une dilatation de l'anneau aortique.
- La classification de Sievers, basée sur le nombre et la position du ou des raphés et la fonction valvulaire, permet une description précise et conventionnelle, ce qui facilite la communication avec le chirurgien.
- Il faut rechercher avec attention une dilatation de l'aorte ascendante, une coarctation aortique ou un syndrome de Turner associés, et penser à la dissection aortique et à l'endocardite.

#### Bicuspidie aortique et pratique sportive

- Le sport n'aggrave pas l'évolution d'une bicuspidie aortique non compliquée.
- La découverte d'une bicuspidie aortique chez un sportif impose un bilan cardiologique spécifique et un suivi régulier.
- Une bicuspidie aortique non compliquée ne contre-indique aucun sport en compétition, y compris à visée professionnelle.
- En cas de complication, il n'y a aucune preuve que la diminution de la pratique sportive limite son évolution.
- En cas de complication, les recommandations pour la poursuite d'une pratique sportive intense reposent sur le degré de sévérité de celle-ci, le type de sport souhaité, la capacité physique, les réponses cardiovasculaires observées à l'effort et le niveau technique du sportif.

## Le dossier – Bicuspidie de la valve aortique

### Bicuspidie aortique et grossesse

- La grossesse s'accompagne de modifications hémodynamiques importantes, ainsi le débit cardiaque augmente de 50 % en fin de grossesse.
- Un bilan préconceptionnel comprenant une analyse des éventuelles lésions valvulaires et de l'aorte doit être réalisé chez toutes les femmes porteuses d'une bicuspidie aortique.
- Une sténose aortique même serrée peut être bien tolérée durant la grossesse si la patiente est asymptomatique, avec une fonction ventriculaire normale et une tolérance à l'effort normale avant la grossesse.
- Une racine aortique dilatée peut contre-indiquer la grossesse. Le mode d'accouchement est dicté en fonction de la taille de la racine aortique.

### Chirurgie et indication opératoire dans les bicuspidies

- La mortalité à 15 ans d'une bioprothèse aortique est de 30 % et de 26 % pour une valve mécanique chez les patients de 45-54 ans, alors que celle des conservations valvulaires aortiques est de 10 %, soit une espérance de vie similaire à celle de la population générale.
- Les bons candidats pour une plastie aortique sont les patients porteurs d'une insuffisance aortique dystrophique à valves souples non rétractées bicuspidies ou tricuspides, avec ou sans anévrisme.
- En présence d'une valve bicuspide, le remplacement de l'aorte est indiqué lorsque son diamètre dépasse 55 mm ou 50 mm en présence de facteurs de risque (HTA, coarctation, antécédents personnels ou familiaux de dissection ou mort subite, croissance anévrysmale  $\geq 3$  mm par an, désir de grossesse) ou 45 mm si l'indication valvulaire est première.
- Chez les patients porteurs d'une insuffisance aortique asymptomatiques, on discute une intervention chirurgicale lorsque les diamètres ventriculaires excèdent 20-25 mm/m<sup>2</sup> en télésystole, 65-70 mm en télédiastolique et/ou en cas de fraction d'éjection inférieure à 50-55 %.
- La plastie aortique des valves bicuspidies donne de très bons résultats superposables à ceux des valves aortiques tricuspides dont le taux de réopération est inférieur à 10 % à 15 ans.
- Lorsqu'une plastie n'est pas possible, l'intervention de Ross (autogreffe pulmonaire) se justifie jusqu'à 45 ans, car c'est le seul substitut valvulaire permettant d'avoir une espérance de vie similaire à celle de la population générale.
- Les *guidelines* européennes de 2017 recommandent une discussion multidisciplinaire pour sélectionner les candidats potentiels à une plastie aortique ou une intervention de Ross avec prise en charge dans un centre expert.

## I Revues générales

# Maladie thromboembolique veineuse : prévention au long terme des récurrences

**RÉSUMÉ :** La question de la durée du traitement anticoagulant dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) nécessite de prendre en considération le rapport bénéfice/risque du traitement, mettant en perspective la réduction du risque de récurrence thromboembolique veineuse avec le risque hémorragique inhérent aux anticoagulants. La durée minimale de traitement anticoagulant pour une MTEV provoquée ou non (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde proximale symptomatique) ne peut être inférieure à 3 mois. L'identification des facteurs de risque de récurrence majeurs ou mineurs et de leur caractère transitoire ou persistant a un impact déterminant sur le choix de la durée du traitement anticoagulant.



**N. MENEVEAU**  
Pôle cœur-poumons, CHRU de BESANÇON.

La prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) justifie l'introduction en urgence d'un traitement anticoagulant pour une durée minimum de 3 mois. L'objectif de ce traitement est de limiter l'extension du thrombus et de prévenir les récurrences d'événements thromboemboliques veineux [1, 2]. Un certain nombre de situations cliniques sont aujourd'hui identifiées, qui sont associées à un risque accru de récurrence au long cours et justifient que soit discutée la prolongation du traitement anticoagulant au-delà de 6 mois. Des avancées ont été accomplies ces dernières années concernant l'identification des patients candidats à un traitement prolongé.

### Durée du traitement anticoagulant et risque de récurrence : ce que l'on sait

Il est établi que la durée minimale de traitement anticoagulant pour une MTEV provoquée ou non (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde proximale symptomatique) ne peut être inférieure à 3 mois [3-5]. Le risque de

récurrence thromboembolique est en effet 2 fois plus élevé lorsque le traitement anticoagulant se limite à une durée de 4 à 6 semaines comparée à 3 ou 6 mois. Le fait de prolonger le traitement de 3 à 6 mois n'apporte pas de bénéfice évident en termes de risque de récurrence chez les patients suivis 2 ans après l'arrêt définitif du traitement anticoagulant [6].

La prolongation du traitement anticoagulant pour une période limitée au-delà de 6 mois a fait l'objet d'un certain nombre d'essais randomisés chez des patients avec MTEV non provoquée [7-9]. Les études WOODIT-DVT et WOODIT-PE ont comparé 3 mois à 12 mois de traitement anticoagulant par antivitamine K (AVK) chez des patients ayant un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou d'embolie pulmonaire (EP) non provoquée [7, 8]. Dans WOODIT-DVT, une réduction du risque relatif de récurrence de 64 % a été observée à 12 mois dans le groupe des patients traités 9 mois supplémentaires. Ce bénéfice n'était toutefois pas maintenu à 38 mois, soit 2 ans après l'arrêt définitif des AVK. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude

## Revue générale

WOODIT-PE. L'étude multicentrique française PADIS-PE a quant à elle comparé un traitement prolongé 18 mois par warfarine à un traitement limité à 6 mois au décours d'un premier épisode d'EP non provoquée [9]. Le maintien de la warfarine pendant 18 mois supplémentaires était associé à une réduction du risque relatif de récurrence de 90 %. En revanche, et comme cela avait pu être observé dans les études WOODIT, le bénéfice disparaissait 1 an et demi après l'arrêt définitif de la warfarine dans le groupe ayant reçu une prolongation de 18 mois du traitement. Il apparaît donc que la prolongation limitée du traitement anticoagulant n'apporte de bénéfice que pendant la période du traitement.

### L'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un traitement au long cours

La question de la durée du traitement anticoagulant dans le cadre de la MTEV nécessite de prendre en considération le rapport bénéfice/risque du traitement, mettant en perspective la réduction du risque de récurrence thromboembolique veineuse avec le risque hémorragique inhérent aux anticoagulants. Le risque de récurrence thromboembolique veineuse après arrêt du traitement anticoagulant est de l'ordre de 10 % la première année puis de 4 % à 5 % par an ensuite [3-11].

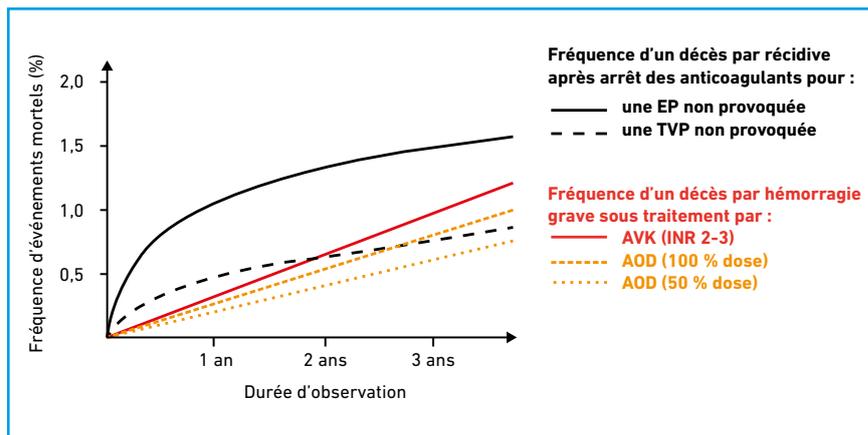


Fig. 1 : Balance bénéfice/risque intégrant la fréquence et la gravité des risques thrombo-emboliques et hémorragiques (recommandations de la SPLF ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; AVK : antivitamine K ; AOD : anticoagulant direct.

Parallèlement, le risque hémorragique sous traitement anticoagulant est de 2 % par an pour les saignements graves [9, 12-16]. À moyen terme, le risque hémorragique est susceptible de dépasser le risque de récurrence sans traitement (fig. 1). En outre, le traitement anticoagulant maintenu au long cours ne bénéficie qu'aux 30 à 40 % de patients qui présenteront une récurrence à l'arrêt du traitement, laissant 60 à 70 % des patients inutilement exposés à un risque hémorragique. Les patients candidats à un traitement anticoagulant au long cours doivent avoir un risque de récurrence thromboembolique veineuse supérieure au risque hémorragique et ce, pour une durée indéterminée du traitement.

### Identification des facteurs de risque de récurrence d'événement thromboembolique veineux

L'identification des facteurs de risque de récurrence d'événement thrombo-embolique a un impact déterminant sur le choix de la durée du traitement anticoagulant [17]. Les nouvelles recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF), finalisées en 2018, distinguent d'une part les facteurs de risque de récurrence majeurs ou mineurs, d'autre part leur caractère transitoire ou persistant (tableau I). Les facteurs de risque de récurrence majeurs ont un impact sur la décision ou non de stopper le traitement anticoagulant. À l'inverse,

	Transitoire	Persistant
<b>Majeur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Chirurgie avec anesthésie générale &gt; 30 min dans les 3 derniers mois</li> <li>● Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois</li> <li>● Immobilisation &gt; 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois.</li> <li>● Contraception estroprogestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cancer actif</li> <li>● Thrombophilies sévères : déficit en AT, syndrome des phospholipides</li> </ul>
<b>Mineur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Chirurgie avec anesthésie générale &lt; 30 min dans les 3 derniers mois</li> <li>● Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours</li> <li>● Immobilisation &lt; 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois</li> <li>● Voyage &gt; 6 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombophilies non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII</li> <li>● Maladies inflammatoires chroniques digestives ou artérielles : Crohn, rectocolite hémorragique</li> </ul>

Tableau I : Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant (recommandations de la SPLF ; AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; FV : facteur V ; FII : facteur II.

les facteurs de risque mineurs ont peu d'impact (ou un impact non démontré) sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant. Ils sont identifiés comme des facteurs de modulation de la décision thérapeutique.

Les facteurs transitoires majeurs associent la chirurgie sous anesthésie générale, les fractures des membres inférieurs, l'immobilisation avec alitement prolongé de > 72 heures au cours des 3 derniers mois. Un événement thromboembolique veineux survenu chez la femme dans un contexte d'exposition hormonal (contraception estroprogestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal substitutif de la ménopause) constitue également un facteur de risque de récurrence majeur transitoire. Compte tenu du caractère transitoire de ces situations, le risque de récurrence de MTEV à l'arrêt du traitement anticoagulant est très faible (< 3 % par an) [1, 2].

Les facteurs provocants majeurs persistants associent, quant à eux, les pathologies néoplasiques évolutives, les thrombophilies sévères et l'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique. La présence d'un cancer actif est associée à un risque 3 fois plus élevé de récurrence thromboembolique à l'arrêt du traitement par AVK, en particulier au stade métastatique ou en cas de chimiothérapie [1, 2]. La présence d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) est également associée à un risque 2 fois plus élevé de récurrence thromboembolique veineuse ou artérielle à l'arrêt du traitement anticoagulant.

Enfin, il convient d'identifier les patients n'ayant aucun facteur majeur transitoire ou persistant de récurrence, chez lesquels le premier événement thromboembolique veineux est considéré comme non provoqué. Cette situation est associée à un risque élevé de récurrence, de l'ordre de 10 % la première année après arrêt des anticoagulants et de 30 à 40 % à 10 ans. La question se pose donc d'un

traitement anticoagulant non limité chez ces patients. En revanche, la survenue d'une première récurrence d'événement thromboembolique veineux, qui majore le risque de nouvelle récurrence de 50 %, justifie que soit instauré à titre systématique un traitement anticoagulant au long cours.

### Facteurs de modulation de la durée du traitement anticoagulant

Les récurrences d'événement thromboembolique veineux se font dans plus de 2/3 des cas sur le mode de l'événement index [13, 18]. Par ailleurs, la mortalité liée aux récurrences est 2 fois plus importante en cas d'EP qu'en cas de TVP (10 % vs 5 %). Rapporté au taux de récurrence attendu sur 1 an, le risque absolu pour un patient de décéder d'une récurrence d'EP est de 1 % par an, celui de décéder d'une TVP de 0,5 % par an, si l'épisode initial était dans tous les cas non provoqué (**fig. 1**).

Il existe un certain nombre de facteurs de risque de récurrence mineurs qui constituent des facteurs de modulation en faveur ou non d'une prolongation du traitement anticoagulant. Les thrombophilies majeures (déficit en antithrombine, protéine C ou S), les thrombophilies combinées (mutation des facteurs V Leiden et mutation du gène de la prothrombine) sont associées à un risque accru de récurrence sans qu'il soit clairement établi que la prolongation du traitement anticoagulant dans ce contexte apporte un bénéfice clinique. Le déficit en antithrombine est la thrombophilie qui semble associée au risque de récurrence le plus élevé. Les déficits sévères en protéines C et S (< 30 %) sont sans doute également à prendre en considération [19]. Une majoration du risque de récurrence de 50 % a été rapportée en présence d'une mutation hétérozygote du facteur V ou du gène de la prothrombine. Cette majoration du risque n'est plus retrouvée si l'événement

thromboembolique veineux initial était non provoqué [20]. Une élévation du facteur VIII ou une hyperhomocystéinémie modérée ne semblent pas associées à un risque accru de récurrence. Le dosage des D-dimères pris isolément a un faible pouvoir discriminant sur la détermination du risque de récurrence après événement thromboembolique veineux non provoqué. À ce titre, le dosage isolé des D-dimères ne doit pas être réalisé en routine, mais éventuellement intégré dans le cadre de scores pronostiques [21].

L'insertion d'un filtre cave permanent, la présence d'une maladie inflammatoire chronique digestive ou articulaire, la persistance de séquelles perfusionnelles pulmonaires à la scintigraphie de ventilation-perfusion sont également associées à une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux [17]. Les patients de sexe masculin ont également un risque accru de récurrence (risque relatif = 3,6) [21] sans qu'il soit possible d'identifier chez eux des facteurs de moindre risque de récurrence. L'âge, enfin, est associé à une majoration du risque de récurrence thromboembolique veineuse avec majoration du risque de mortalité lors de l'événement récidivant.

Différents scores ont été élaborés qui prennent en considération certains de ces facteurs de modulation. L'objectif de ces scores pronostiques est surtout d'identifier les patients victimes d'un premier épisode thromboembolique veineux non provoqué, qui ne justifieraient pas de la prolongation du traitement anticoagulant. Le score HERDOO2 [22] s'applique aux femmes ayant présenté un premier événement thromboembolique veineux non provoqué (**tableau II**). Les patientes ayant un score HERDOO2 ≤ 1 sont identifiées comme à faible risque de récurrence (3 %) et représentent 50 % des patientes au total. À l'inverse, celles dont le score HERDOO2 est ≥ 2 ont un taux de récurrence de 7 à 8 % après arrêt du traitement par AVK.

## Revue générale

Items du score pour les femmes	Points
Symptômes du syndrome post-thrombotique (hyperpigmentation, œdème ou rougeur d'une des jambes)	+1
D-dimères $\geq 250 \mu\text{g/L}$	+1
IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	+1
Âge $\geq 65$ ans	+1
<b>Interprétation :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Femmes avec score HERDOO2 <math>\leq 1</math> : risque faible de récurrence (risque annuel 3 %)</li> <li>Femmes avec score HERDOO2 <math>\geq 2</math> ou hommes : risque non faible de récurrence (risque annuel de 7 à 8 %)</li> </ul>	

Tableau II : Score HERDOO2.

### Prise en considération du risque hémorragique

Le taux de complications hémorragiques majeures sous AVK est de l'ordre de 2 à 3 % par an dans les études de cohorte ou les essais académiques, et de l'ordre de 1 à 2 % par an dans les essais industriels [17]. La mortalité liée à ces hémorragies graves oscille quant à elle entre 10 et 20 %. Globalement, l'incidence annuelle des hémorragies majeures observées sous anticoagulants oraux directs (AOD) est réduite de moitié (0,5 à 1 % dans les essais industriels) et s'accompagne d'une mortalité spécifique de l'ordre de 10 % [12, 23, 24].

L'âge ( $\geq 75$  ans), les antécédents d'hémorragie en particulier digestive, d'accident vasculaire cérébral, un alcoolisme chronique, la présence d'un diabète, d'une insuffisance rénale ou hépatique, la prise concomitante de traitement antiagrégant plaquettaire ou un mauvais contrôle du traitement anticoagulant sont autant de facteurs de risque hémorragique, aujourd'hui bien identifiés [1]. Ce risque hémorragique semble majoré pendant les premiers jours du traitement.

Un certain nombre de scores prédictifs du risque hémorragique ont été développés, essentiellement dans le cadre de patients en fibrillation atriale traités par AVK. Aucun n'a fait l'objet d'une validation extrinsèque dans la MTEV.

### Modalités d'un traitement anticoagulant prolongé : pour qui, comment ?

La décision de prolonger ou non le traitement anticoagulant au-delà de 3 à 6 mois ne peut être prise qu'au terme d'une évaluation prenant en compte le poids des facteurs de risque de récurrence thromboembolique en l'absence de traitement anticoagulant, le poids des facteurs de risque hémorragique sous traitement et, bien sûr, la préférence des patients. Plusieurs modalités de traitement ont fait l'objet d'investigations cliniques.

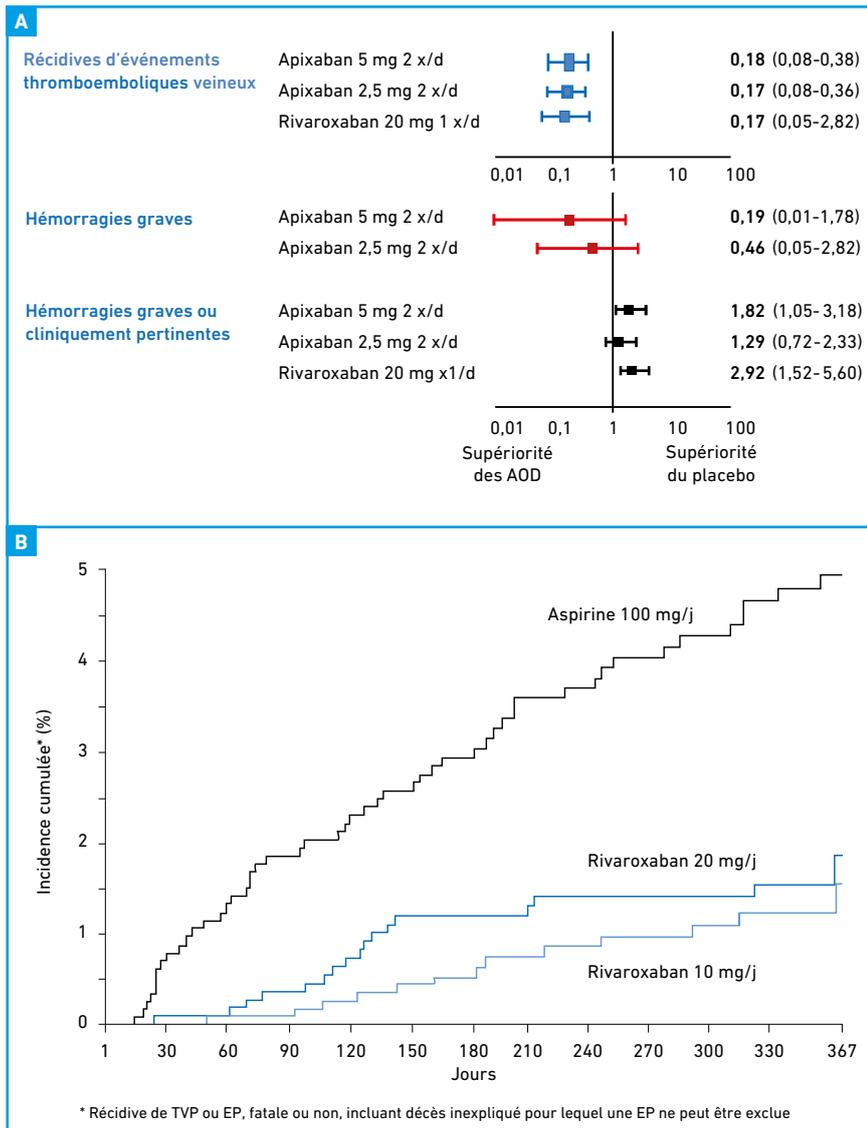
L'option d'un traitement prolongé par AVK à dose réduite a été évaluée dans l'étude ELATE, comparant la warfarine à dose réduite (INR 1,5-1,9) à la warfarine à dose conventionnelle (INR 2-3). La warfarine à dose réduite était associée à un risque accru de récurrence thromboembolique mais sans bénéfice établi sur le risque hémorragique [14].

La réduction du risque hémorragique observé sous AOD a conduit à revisiter la balance bénéfice/risque du traitement anticoagulant au long cours. Bien qu'associés à un profil de risque supérieur à celui des AVK, les traitements prolongés par AOD ne sont pas dépourvus de risque comme ont pu le montrer les études de phase III rapportant un taux de complications hémorragiques majeures d'approximativement 1 % et de complications hémorragiques clini-

quement pertinentes d'environ 6 % chez les patients ayant bénéficié d'une extension du traitement anticoagulant par AOD. Dans ces études, résumées dans les **figures 2A et 2B**, les patients avec EP représentaient approximativement 1/3 de la population, le reste étant composé de patients avec TVP proximale. Tous avaient bénéficié d'un traitement anticoagulant initial de 3 à 6 mois.

REMEDY est la seule étude qui ait comparé les AOD à pleine dose à la warfarine chez des patients avec MTEV préalablement traités pendant 6 mois [12]. Il s'agissait d'une population à haut risque de récurrence avec 80 % d'événements thromboemboliques veineux non provoqués, 36 % de patients inclus au décours d'une récurrence de MTEV et 18 % d'anomalies du bilan thrombophilique. Le dabigatran à pleine dose s'est montré non inférieur à la warfarine en termes de prévention des récurrences thromboemboliques veineuses. Le taux de complications hémorragiques graves était identique dans les 2 groupes, mais une réduction de 50 % du risque combiné d'hémorragie grave et cliniquement pertinente a été observée dans le groupe des patients traités par dabigatran [12].

Deux essais randomisés, les études AMPLIFY-EXT et EINSTEIN-CHOICE, ont évalué l'apixaban et le rivaroxaban à dose réduite chez des patients à risque modéré de récurrence [25, 26] (**fig. 2A**). Dans AMPLIFY-EXT, l'apixaban à la posologie de 2,5 mg 2 fois par jour était associé à une réduction du risque de récurrence thromboembolique veineuse de 80 % par rapport au groupe placebo chez des patients traités pendant 12 mois. Il n'y avait pas de différence significative en termes de risque hémorragique (hémorragies sévères ou cliniquement pertinentes) entre le groupe des patients traités par apixaban à dose réduite et le groupe placebo [25]. Dans EINSTEIN-CHOICE, les patients initialement traités 6 à 12 mois par anticoagulant étaient randomisés en 3 bras : rivaroxaban 20 mg par jour, rivaroxaban 10 mg par jour ou



**Fig. 2A :** Prolongation du traitement par AOD dans les études RESONATE, EINSTEIN-Extension et AMPLIFY-Extension; **B :** Comparaison d'un traitement prolongé par aspirine (100 mg/j) ou rivaroxaban (20 mg/j ou 10 mg/j) dans l'étude EINSTEIN-CHOICE sur les récurrences d'événements thromboemboliques veineux.

aspirine pendant 1 an. Les patients traités par rivaroxaban avaient une réduction du risque relatif de récurrence de 65 % (fig. 2B). Le taux de complications hémorragiques ne différait pas d'un groupe à l'autre [26]. AMPLIFY-EXT et EINSTEIN-CHOICE n'ont pas inclus de patients à haut risque de récurrence (comme, par exemple, les patients avec récurrence de MTEV non provoquée). À ce titre, il n'est donc pas possible de recommander un traitement prolongé par AOD à dose réduite plutôt

qu'à dose pleine chez ce type de patient à haut risque de récurrence.

La prescription d'aspirine au long cours après interruption d'un traitement anticoagulant oral est associée à une réduction de 30 à 35 % du risque de récurrence, soit une efficacité beaucoup moins importante que celle observée dans les études ayant évalué l'efficacité de la warfarine ou des AOD en prévention secondaire [27, 28].

Les patients avec syndrome des antiphospholipides porteurs d'anticorps lupiques, d'anticorps anticardiolipine et d'anticorps anti-bêta 2 GP1 (triple positivité) doivent être préférentiellement traités par anti-vitamine K. Le rivaroxaban évalué dans cette indication était associé à un risque accru de récurrence thromboembolique veineuse et d'événements hémorragiques comparé à la warfarine [29].

Concernant enfin les patients cancéreux, il est recommandé de traiter des événements thromboemboliques veineux par héparine de bas poids moléculaire pendant les 6 premiers mois de traitement. Au-delà, il est suggéré de maintenir un traitement anticoagulant (par HBPM, AVK ou AOD pleine dose) lorsque le cancer est actif (présence d'une maladie tumorale détectable, y compris par l'existence d'un biomarqueur, et poursuite d'un traitement antitumoral, y compris hormonothérapie, dans les 6 mois) ou en cas de récurrence thromboembolique veineuse pendant les 6 premiers mois de traitement.

Les recommandations de la SPLF concernant la durée optimale de traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque sont résumées dans le **tableau III**. Pour un premier épisode d'EP ou de TVP proximale provoqué par un facteur transitoire majeur, il est recommandé un traitement anticoagulant d'une durée de 3 mois. Après un premier épisode de MTEV non provoqué chez les femmes de moins de 50 ans ou celles ayant un score de HERDOO2  $\leq 1$ , il est suggéré un traitement anticoagulant d'une durée de 3 à 6 mois. Le maintien d'un traitement anticoagulant par AVK ou AOD à pleine dose est recommandé chez les patients à haut risque de récurrence (cancer actif après 6 mois d'HBPM, événements thromboemboliques veineux non provoqués récidivants, premier épisode de MTEV non provoqué avec une thrombophilie sévère, hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique). Un traitement prolongé par

## Revue générale

Risque de récurrence	Définition	Durée	Dose
Faible (≤ 3 %/an)	MTEV provoquée par un facteur transitoire majeur	3 mois <b>(grade 1+)</b>	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose <b>(grade 1+)</b>
	Femmes avec un 1 <sup>er</sup> épisode de MTEV non provoqué et un score HERDOO2 ≤ 1	3-6 mois <b>(grade 2+)</b>	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose
	Femmes ≤ 50 ans avec un 1 <sup>er</sup> épisode de MTEV non provoqué		<b>(grade 1+)</b>
Modéré (3-8 %/an)	Hommes avec un 1 <sup>er</sup> épisode de MTEV non provoqué et en l'absence de facteur persistant majeur	6 mois ou non limitée <b>(grade 1+)</b>	<b>6 premiers mois</b> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose <b>(grade 1+)</b>
	Femmes avec un 1 <sup>er</sup> épisode de MTEV non provoqué, en l'absence de facteur persistant majeur et un score HERDOO2 ≥ 2		<b>Après le 6<sup>e</sup> mois</b> AVK (INR 2-3) AOD pleine dose AOD ½ dose <b>(grade 1+)</b>
Élevé (> 8 %/an)	Cancer actif	Non limitée <b>(grade 1+)</b>	<b>6 premiers mois</b> HBPM <b>(grade 1+)</b> <b>Après le 6<sup>e</sup> mois</b> HBPM <b>(grade 2+)</b> ou AVK <b>(grade 2+)</b> ou AOD pleine dose <b>(grade 2+)</b>
	SAPL (syndrome des antiphospholipides)		AVK (INR (2-3)) <b>(grade 1+)</b>
	MTEV récidivante non provoquée		AVK (INR 2-3) <b>(grade 1+)</b>
	1 <sup>er</sup> épisode de MTEV non provoqué avec une thrombophilie majeure (déficit en AT)		AOD pleine dose <b>(grade 1+)</b>
	1 <sup>er</sup> épisode d'EP à haut risque non provoqué	Non limitée <b>(grade 2+)</b>	<b>(grade 1+)</b>
	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique	Non limitée <b>(grade 1+)</b>	AVK (INR 2-3) <b>(grade 1+)</b>

Tableau III : Durée optimale du traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque (recommandations de la SPLF).

AVK est également recommandé en cas de SAPL documenté. Lorsque le risque de récurrence est intermédiaire, un traitement anticoagulant par AVK ou AOD (à pleine dose ou demi-dose) peut être discuté (au décours d'un premier épisode de MTEV non provoqué chez l'homme ou chez la femme ayant un score de HERDOO2 ≥ 2).

### Conclusion

Un certain nombre de certitudes sont aujourd'hui acquises concernant la durée du traitement anticoagulant dans la MTEV. Il est établi que tous les patients doivent recevoir au moins 3 mois de traitement anticoagulant. La prolongation pour une durée limitée

du traitement anticoagulant n'apporte de bénéfice que pendant la période du traitement. À l'opposé, le maintien d'un traitement anticoagulant au long cours permet une réduction substantielle du risque de récurrence thromboembolique veineuse, toutefois associée à une majoration du risque hémorragique.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque est une étape déterminante dans la décision de poursuivre ou non le traitement anticoagulant au-delà de 6 mois. En pratique clinique, les anticoagulants doivent être interrompus lorsque le risque hémorragique est perçu comme étant supérieur au risque de récurrence thromboembolique veineuse.

## BIBLIOGRAPHIE

1. KEARON C, AKL EA, ORNELAS J, BLAIVAS A *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016;149:315-352.
2. KONSTANTINIDES SV, TORBICKI A, AGNELLI G *et al.* 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014;35:3033-3069.
3. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet*, 1992;340:873-876.
4. LEVINE MN, HIRSH J, GENT M *et al.* Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 1995;74:606-611.
5. SCHULMAN S, RHEDIN AS, LINDMARKER P *et al.* A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1995;332:1661-1665.
6. BOUTTIE F, PINEDE L, SCHULMAN S *et al.* Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*, 2011;342:d3036.
7. AGNELLI G, PRANDONI P, SANTAMARIA MG *et al.* Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*, 2001;345:165-169.
8. AGNELLI G, PRANDONI P, BECATTINI C *et al.* Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 2003;139:19-25.

## POINTS FORTS

- Pour un premier épisode d'EP ou de TVP proximale provoqué par un facteur transitoire majeur, un traitement anticoagulant est recommandé pour une durée de 3 ou 6 mois maximum.
- Après un premier épisode de MTEV non provoqué chez les femmes de moins de 50 ans ou celles ayant un score de HERDOO2  $\leq 1$ , il est suggéré un traitement anticoagulant d'une durée de 3 à 6 mois.
- Le maintien d'un traitement anticoagulant par AVK ou AOD à pleine dose est recommandé chez les patients à haut risque de récurrence (cancer actif après 6 mois d'HBPM, événements thromboemboliques veineux non provoqués récidivants, premier épisode de MTEV non provoqué avec une thrombophilie sévère, cœur pulmonaire chronique postembolique). Un traitement prolongé par AVK est également recommandé en cas de SAPL documenté.
- Lorsque le risque de récurrence est intermédiaire, un traitement anticoagulant par AVK ou AOD (à pleine dose ou demi-dose) peut être discuté au décours d'un premier épisode de maladie thromboembolique veineuse non provoqué chez l'homme ou chez la femme ayant un score de HERDOO2  $\geq 2$ .

9. COUTURAUD F, SANCHEZ O, PERNOD G *et al.* Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015;314:31-40.
10. BAGLIN T, LUDDINGTON R, BROWN K *et al.* Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*, 2003;362:523-526.
11. KEARON C, GENT M, HIRSH J *et al.* A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999;340:901-907.
12. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK *et al.* Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:709-718.
13. CARRIER M, LE GAL G, WELLS PS *et al.* Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2010;152:578-589.
14. KEARON C, GINSBERG JS, KOVACS MJ *et al.* Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2003;349:631-639.
15. BEYTH RJ, QUINN L, LANDEFELD CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2000;133:687-695.
16. LINKINS LA, CHOI PT, DOUKETIS JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2003;139:893-900.
17. LE MAO R, TROMEUR C, COUTURAUD F. Anticoagulation after an acute pulmonary embolism. *Presse Med*, 2017;46(7-8 Pt 1):728-738.
18. KEARON C, AGENO W, CANNegiETER SC *et al.* Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*, 2016;14:1480-1483.
19. DI MINNO MN, AMBROSINO P, AGENO W *et al.* Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*, 2015;135:923-932.
20. SEGAL JB, BROTMAN DJ, NECOCHEA AJ *et al.* Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults

## I Revues générales

- with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*, 2009;301:2472-2485.
21. KYRLE PA, MINAR E, BIALONCZYK C *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*, 2004;350:2558-2563.
  22. RODGER MA, LE GAL G, ANDERSON DR *et al.* Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*, 2017;356:j1065.
  23. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;369:799-808.
  24. EINSTEIN-PE INVESTIGATORS, BÜLLER HR, PRINS MH, LENSIN AW *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012;366:1287-1297.
  25. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:699-708.
  26. WEITZ JL, LENSING AWA, PRINS MH *et al.* Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2017;376:1211-1222.
  27. Becattini C, Agnelli G, Schenone A *et al.* Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012;366:1959-1967.
  28. BRIGHTON TA, EIKELBOOM JW, MANN K *et al.* Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012;367:1979-1987.
  29. GARCIA D, AKL EA, CARR R *et al.* Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood*, 2013;122:817-824.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## I Revues générales

# Fermeture du foramen ovale perméable et infarctus cérébral : actualités

**RÉSUMÉ :** La fermeture du foramen ovale perméable (FOP) par voie endovasculaire suivie d'un traitement antiplaquettaire au long cours réduit d'environ 60 %, par rapport à un traitement antithrombotique seul, le risque de récurrence chez les patients âgés de 60 ans ou moins ayant un infarctus cérébral vraisemblablement attribuable à un FOP. Les patients ayant un FOP associé à un anévrisme du septum auriculaire (ASIA) et ceux ayant un FOP isolé avec *shunt* important semblent constituer un sous-groupe de patients bénéficiant le plus de la fermeture du FOP. Les anticoagulants oraux paraissent plus efficaces que les antiplaquettaires pour prévenir les récurrences d'infarctus cérébral chez les patients ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP.

D'autres études sont nécessaires, notamment pour définir précisément les patients qui bénéficient le plus, peu ou pas du tout de la fermeture du FOP, évaluer le bénéfice de la fermeture chez les patients non inclus dans les essais thérapeutiques (notamment les patients âgés de plus de 60 ans ou ceux ayant une cause alternative d'infarctus cérébral), évaluer le pronostic à long terme des fibrillations atriales (FA) induites par la fermeture du FOP, préciser la durée optimale du traitement antiplaquettaire après fermeture et évaluer le rôle des anticoagulants oraux comparativement à la fermeture du FOP.



**J.-L. MAS**

Service de Neurologie et Unité Neurovasculaire, Hôpital Sainte-Anne, Inserm 894, Université Paris Descartes, PARIS.

Le foramen ovale perméable (FOP) est un vestige de la circulation fœtale qui est présent chez environ 25 % des personnes et maintient une communication entre les oreillettes. À partir des années 1980, grâce au développement de l'échocardiographie de contraste, plusieurs études ont montré que la présence d'un FOP était significativement plus élevée chez les patients ayant un infarctus cérébral sans autre cause identifiée que chez des témoins ou des patients ayant un infarctus cérébral de cause connue, en particulier chez les patients âgés de moins de 55 ans [1].

Ces études ont suggéré que le FOP pourrait rendre compte d'une proportion importante des infarctus sans cause identifiée (dits "cryptogéniques") qui représentent environ 30 à 40 % de l'ensemble des infarctus cérébraux avant 60 ans et que la fermeture du FOP pourrait dimi-

nuer les récurrences d'infarctus cérébral. Six essais randomisés (*tableau I*) [2-8] ont testé cette dernière hypothèse.

### Six essais randomisés ont comparé la fermeture du FOP par voie endovasculaire au traitement antithrombotique

Cinq essais ont porté sur des patients âgés de 60 ans ou moins (âge moyen d'environ 45 ans) [2-7]. Dans un essai arrêté avant son terme prévu après inclusion de 120 patients, la limite supérieure d'âge était de 80 ans, mais près des 3/4 des patients inclus avaient moins de 60 ans (âge moyen de 51,8 ans) [8]. L'événement qualifiant était un infarctus cérébral sans autre cause identifiée qu'un FOP, survenu dans les 6 mois (9 mois dans une étude) précédant l'inclusion. Seule une étude a aussi inclus des patients ayant

## Revue générale

Étude	N	Âge (année) moyenne	Caractéristiques du FOP	Comparaison	Suivi (années)	AVC récidivant (n) Hazard ratio (IC 95 %, p
<b>CLOSURE-1</b> (2012) [2]	909	18-60 46,0	Tout type	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs tt antithrombotique <sup>2</sup>	2	12 vs 13 0,90 (0,41-1,98), p = 0,79
<b>PC trial</b> (2013) [3]	414	< 60 44,5	Tout type	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs tt antithrombotique <sup>2</sup>	4,1	1 vs 5 0,20 (0,02-1,72), p = 0,14
<b>RESPECT</b> (2013, 2017) [4, 7]	980	18-60 45,9	Tout type	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs tt antithrombotique <sup>2</sup>	2,1/5,9	9 vs 16 0,49 (0,22-1,11), p = 0,08 18 vs 28 0,55 (0,31-0,999), p = 0,046
<b>CLOSE</b> (2017) [5]	663	16-60 43,4	FOP + ASIA (> 10 mm) ou FOP avec <i>shunt</i> important (> 30 mb)	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs tt antiplaquettaire <sup>3</sup>	5,3	0 vs 14 0,03 (0,00-0,26), p < 0,001
<b>REDUCE</b> (2017) [6]	664	18- < 60 45,2	Tout type	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs tt antiplaquettaire <sup>3</sup>	3,2	6 vs 12 0,23 (0,09-0,62), p = 0,002
<b>DEFENSE-PFO</b> (2018) [8]	120	18-80 51,8	FOP + ASA ou FOP ≥ 2 mm	Fermeture du FOP <sup>1</sup> vs tt antithrombotique <sup>2</sup>	2,8	0 vs 6 log-rank, p = 0,013

1. Les traitements antithrombotiques suivants étaient recommandés chez les patients traités par fermeture du FOP :  
 – CLOSURE-1 : clopidogrel (75 mg) pendant 6 mois et aspirine (81-325 mg) pendant 2 ans ;  
 – PC trial : aspirine (100-325 mg) pendant au moins 5 à 6 mois et ticlopidine (250-500 mg) ou clopidogrel (75-100 mg) pendant 1 à 6 mois ;  
 – RESPECT : clopidogrel pendant 1 mois et aspirine pendant 6 mois, puis un antiplaquettaire à la discrétion du site investigateur ;  
 – CLOSE : clopidogrel et aspirine pendant 3 mois, puis traitement antiplaquettaire jusqu'à la fin de l'étude ;  
 – REDUCE : clopidogrel 300 mg avant ou après l'intervention, puis clopidogrel 75 mg pendant 3 jours, puis traitement antiplaquettaire jusqu'à la fin de l'étude ;  
 – DEFENSE-PFO : clopidogrel et aspirine pendant au moins 6 mois, l'investigateur pouvant choisir de continuer avec une monothérapie antiplaquettaire ou un traitement anticoagulant.

2. Les patients randomisés dans le groupe médical ont reçu un traitement antiplaquettaire ou un traitement anticoagulant suivant le choix du médecin en charge du patient jusqu'à la fin de l'étude.

3. Les patients randomisés dans le groupe antiplaquettaire ont reçu un traitement antiplaquettaire jusqu'à la fin de l'étude.

**Tableau 1 :** Essais cliniques randomisés comparant la fermeture de FOP par voie endovasculaire à un traitement antithrombotique chez des patients ayant un infarctus cérébral et un FOP comme seule cause identifiée. Tt : traitement.

un accident ischémique transitoire [2]. Dans 4 essais [2-4, 6, 7] tous les types de FOP, quelle que soit l'importance du *shunt*, étaient éligibles, alors que dans 2 essais [5, 8] seuls les patients ayant un FOP associé à un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) ou un FOP avec *shunt* important (ou ouverture importante du foramen) pouvaient être inclus. Dans 2 essais [5, 6], la fermeture du FOP suivie d'un traitement antiplaquettaire a été comparée au seul traitement antiplaquettaire alors que dans les 4 autres essais [2-4, 7, 8], les patients randomisés dans le groupe fermeture du FOP suivie d'un traitement antithrombotique (essentiellement antiplaquettaire) de durée variable ont été comparés à un groupe de patients ayant reçu des anticoagulants oraux ou des antiplaquettaires en fonction des préférences du médecin qui les prenait en charge.

### La fermeture du FOP par voie endovasculaire est supérieure au traitement antithrombotique

Alors que les 3 premiers essais randomisés, CLOSURE-1 [2], PC [3] et RESPECT [4], publiés en 2012 et 2013, n'avaient pas permis de conclure au bénéfice de la fermeture du FOP, 3 nouveaux essais, CLOSE [5], REDUCE [6] et DEFENSE-PFO [8], ainsi que la prolongation de RESPECT [7] ont montré une nette supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement antithrombotique (**tableau 1**). Les différences de résultats entre les essais pourraient en partie s'expliquer par des différences concernant la sélection des patients (importance du *shunt*, présence d'un ASIA, définition des autres causes potentielles d'infarctus cérébral conduisant à l'exclusion), la durée de suivi ou la

définition du groupe contrôle (traitement antiplaquettaire ou traitement antithrombotique).

La méta-analyse [9] de ces essais (3 560 patients) montre que la fermeture du FOP est associée à une réduction relative de 62 % (RR = 0,38 ; IC 95 % : 0,17-0,79) du risque de récurrence d'AVC comparativement au traitement antithrombotique seul (**fig. 1**). La réduction absolue du risque de récurrence d'AVC est seulement d'environ 1 pour 100 personnes-années, car le risque absolu de récurrence sous antithrombotiques est lui-même relativement faible (1,3 pour 100 personnes-années) [9]. Ce bénéfice relativement modeste doit cependant être mis en perspective avec une période à risque importante chez ces patients plutôt jeunes. Bien qu'il n'existe pas de données sur le très long

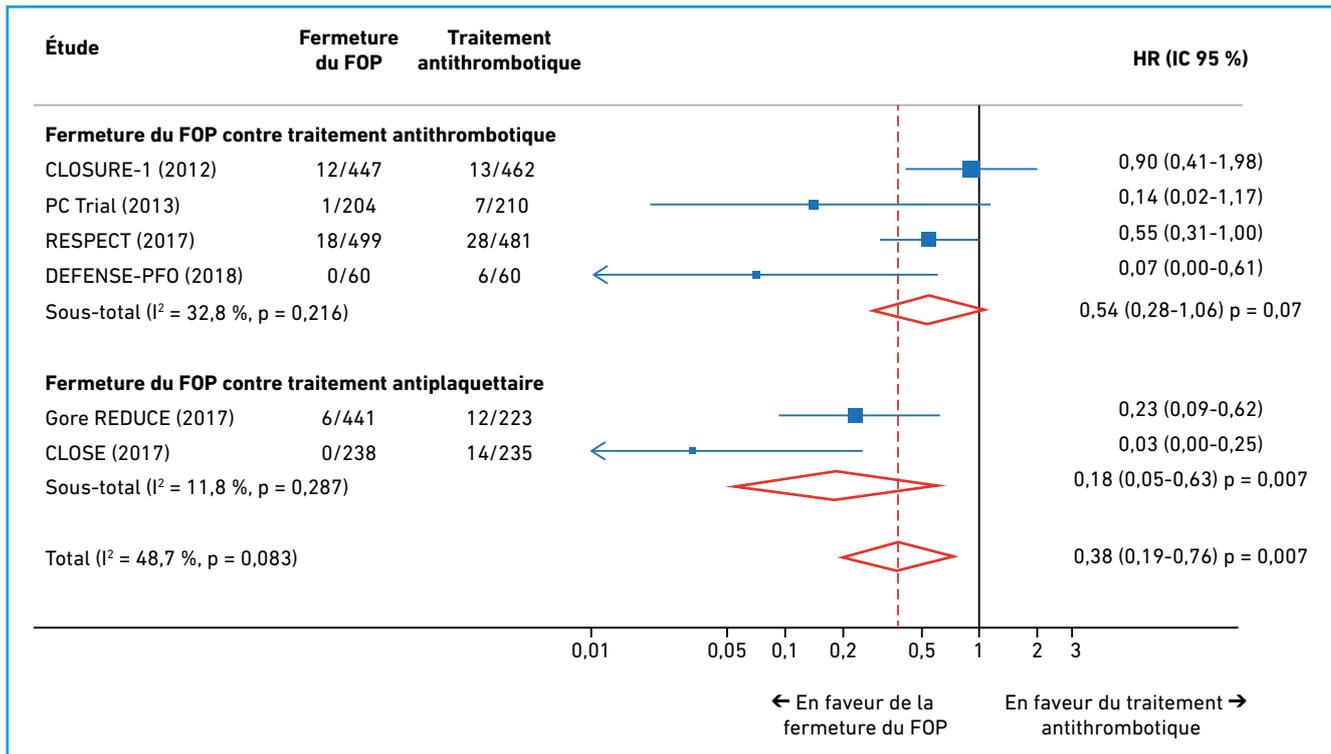


Fig. 1 : Méta-analyse des essais randomisés comparant l'effet sur le risque de récurrence d'AVC de la fermeture du foramen ovale perméable à celui du traitement antithrombotique [9].

terme, les courbes de Kaplan-Meier de CLOSE [5] et RESPECT [7], portant sur un suivi de 5 ans ou plus chez plus de 50 % des patients, ne suggèrent pas l'existence d'un déclin du risque de récurrence sous traitement antithrombotique seul avec le temps.

Des complications procédurales "majeures" ont été rapportées chez 52 patients randomisés (2,4 %) dans le groupe "fermeture du FOP". Aucune d'entre elles n'a été responsable d'un décès. Une fibrillation atriale (FA) *de novo* a été constatée chez 93 des 1 844 patients randomisés dans le groupe "fermeture du FOP" contre 17 des 1 667 patients randomisés dans le groupe "traitement antithrombotique seul" (RR = 4,33; IC 95 % : 2,37-7,89). Il s'agissait le plus souvent d'un épisode unique et transitoire de FA survenant dans le mois suivant la procédure. L'incidence globale de la FA était de 4,56 (IC 95 % : 3,58-5,63) pour 100 patients traités.

Certains de ces cas pourraient être en rapport avec une FA paroxystique méconnue avant l'infarctus cérébral qualifiant. Parmi les 93 patients ayant une FA post-fermeture, 5 (dont 3 dans l'étude CLOSURE-1) ont eu un AVC récidivant. Bien que la plupart de ces FA post-fermeture aient été transitoires, leurs déterminants et leur pronostic devront être précisés par des études complémentaires.

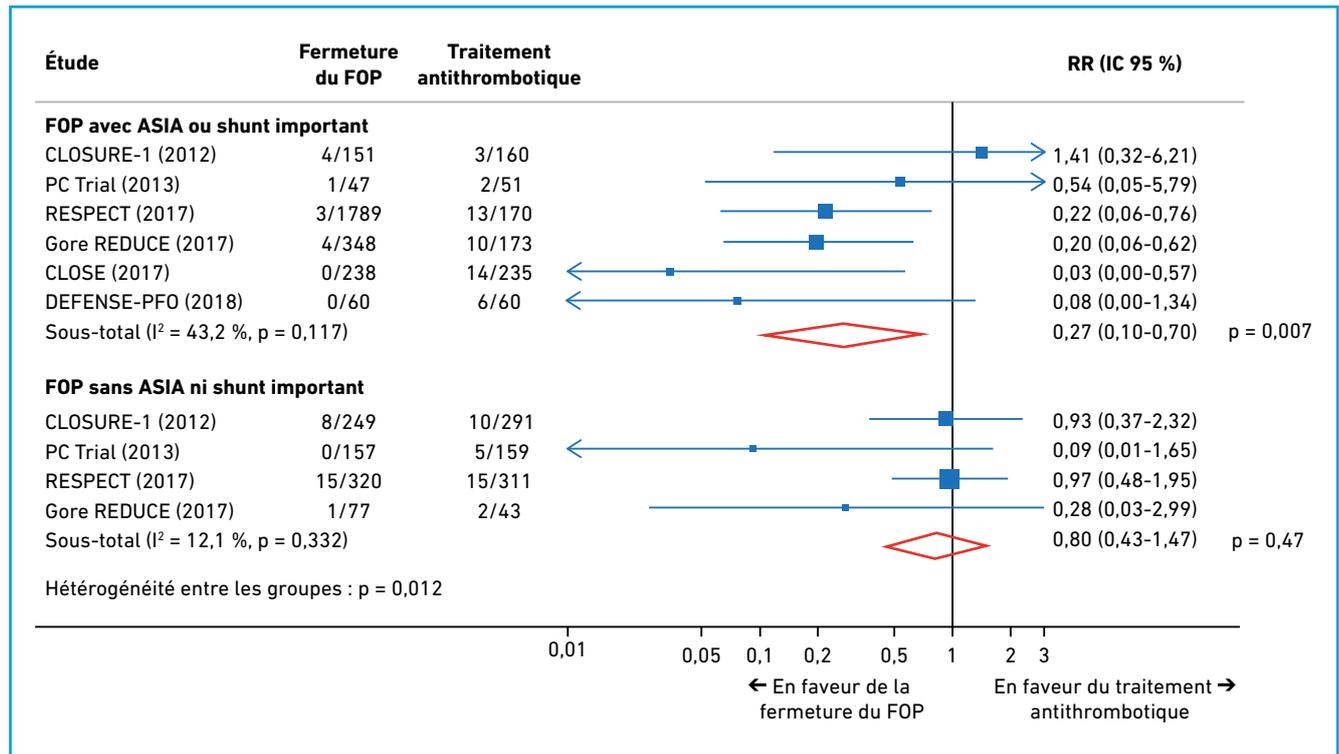
Ni la mortalité (13 *versus* 15 sous antithrombotiques), ni le risque d'hémorragie majeure ne différait entre les groupes. Aucun décès n'a été la conséquence d'un AVC ou d'une complication procédurale [9].

### Quels patients bénéficient le plus de la fermeture du FOP ?

Le bénéfice de la fermeture du FOP n'est démontré qu'en prévention des récurrences chez les patients n'ayant pas

d'autre cause d'imputabilité forte d'infarctus cérébral. Cependant, même en l'absence d'autre cause potentielle d'infarctus cérébral, affirmer la responsabilité du FOP est difficile car ce dernier est fréquent dans la population générale et peut être découvert fortuitement chez des patients de moins de 60 ans ayant un infarctus cérébral sans autre cause identifiée. La probabilité d'une association fortuite, globalement estimée à 30 %, varie en fonction de caractéristiques individuelles. Plusieurs études ont montré que la présence d'un ASIA associé au FOP ou d'un FOP avec *shunt* important ou ouverture importante (FOP dits à "haut risque") augmente la probabilité d'une relation causale entre le FOP et l'infarctus cérébral [11, 12]. La probabilité d'une relation causale est par ailleurs d'autant plus importante que le patient est jeune, que le nombre de facteurs de risque vasculaire traditionnels (HTA, diabète, tabac, antécédents d'AVC) est faible et que l'infarctus est

## Revue générale



**Fig. 2 :** Méta-analyse des essais randomisés comparant l'effet sur le risque de récurrence d'AVC de la fermeture du foramen ovale perméable à celui du traitement anti-thrombotique chez les patients ayant ou non un FOP à haut risque (FOP + ASIA ou FOP avec *shunt* important) [9].

Les sous-groupes à haut risque ont été définis de la façon suivante :

- CLOSURE-1, PC trial et RESPECT : présence d'un ASIA, quelle que soit l'importance du *shunt* ;
- CLOSE et DEFENSE-PFO : présence d'un ASIA ou d'un FOP large (c.-à-d., tous les patients) ;
- Gore REDUCE : *shunt* modéré ou important (la présence d'un ASIA n'a pas été enregistrée chez les patients randomisés dans le groupe contrôle).

de siège cortical. Le score RoPE permet de résumer ces caractéristiques [13]. Un autre déterminant important du bénéfice thérapeutique est l'importance du risque de récurrence d'infarctus cérébral. Parmi les caractéristiques du FOP, seule la présence d'un ASIA associé au FOP a été corrélée à un risque plus élevé de récurrence. Le risque de récurrence ne semble pas être modifié par l'importance du *shunt* [14]. Le score RoPE ne permet pas d'identifier les patients à haut risque de récurrence.

La méta-analyse des essais randomisés montre que l'effet de la fermeture du FOP sur le risque de récurrence d'infarctus cérébral est plus important chez les patients ayant un FOP associé à un ASIA ou un FOP isolé avec *shunt* important qu'en l'absence de ces caractéristiques (fig. 2) [9]. On peut aussi noter qu'aucune

récurrence n'est survenue après fermeture dans les essais CLOSE [5] et DEFENSE-PFO [8], dans lesquels seuls des patients ayant un FOP avec ASIA ou un FOP avec *shunt* important ont été inclus, contrairement aux autres essais qui ont inclus des patients ayant tous types de FOP, dans lesquels le taux de récurrence après fermeture restait non négligeable.

Parmi les patients ayant un FOP à haut risque, ceux ayant un FOP et un ASIA pourraient tirer un bénéfice plus important de la fermeture, en raison d'un risque absolu de récurrence plus élevé que ceux ayant un FOP avec *shunt* important (sans ASIA). Ainsi, dans l'étude CLOSE [4] les patients ayant un FOP et un ASIA avaient sous antiplaquettaires un risque de récurrence d'infarctus cérébral 4 fois plus élevé que ceux ayant un FOP isolé avec *shunt* important. L'étude

DEFENSE-PFO [8] va aussi dans ce sens puisque sur les 5 récurrences d'AVC dans le groupe contrôle, 4 sont survenues chez des patients ayant un FOP et un ASIA.

### Quelle est la place des anticoagulants oraux ?

L'étude CLOSE [5] est le seul essai dans lequel des patients ont été randomisés entre fermeture du FOP, antiplaquettaires ou anticoagulants oraux. La comparaison des anticoagulants oraux aux antiplaquettaires a porté sur un nombre plus faible de patients que celle entre fermeture du FOP et antiplaquettaires, en raison de contre-indications aux anticoagulants liées aux activités professionnelles ou sportives de cette population jeune. Les récurrences étaient moins fréquentes sous anticoagulants oraux (3/187) que

sous antiplaquettaires (7/174), mais la différence n'était pas significative (HR = 0,44; IC 95 % : 0,11-1,48; p = 0,18), possiblement par manque de puissance statistique. Une méta-analyse, incluant CLOSE et les sous-groupes de patients ayant un FOP de 2 études randomisées comparant les anticoagulants oraux aux antiplaquettaires chez des patients ayant un infarctus "cryptogénique", suggère aussi que les anticoagulants oraux sont supérieurs aux antiplaquettaires (OR = 0,48; IC 95 % : 0,24-0,96; p = 0,04) [15].

Le bénéfice des anticoagulants comparativement à la fermeture n'est pas connu. La comparaison entre fermeture du FOP et anticoagulants oraux, non prévue dans le plan d'analyse de CLOSE, n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour montrer une éventuelle différence.

## ■ Conclusion

Plusieurs essais randomisés récents ont montré que la fermeture du FOP réduit le risque de récurrence chez les patients âgés de 60 ans ou moins ayant un infarctus cérébral récent par ailleurs inexpliqué. Les patients ayant un FOP associé à un ASIA ou un FOP avec un *shunt* important (ou une ouverture importante) pourraient être les meilleurs candidats à ce traitement. Toutes les questions ne sont cependant pas résolues et d'autres études sont nécessaires pour notamment :

- identifier les patients ( $\leq$  60 ans) qui bénéficient le plus, peu ou pas du tout de la fermeture du FOP ;
- évaluer le bénéfice de la fermeture chez les patients non inclus dans les essais thérapeutiques, notamment les patients âgés de plus de 60 ans ou ceux ayant une cause alternative d'infarctus cérébral ;
- évaluer le pronostic à long terme des FA induites par la fermeture du FOP ;

- déterminer la durée optimale du traitement antiplaquettaire après fermeture ;
- évaluer le rôle des anticoagulants oraux comparativement à la fermeture du FOP ;
- préciser le rôle de l'anévrisme du septum interauriculaire dans le mécanisme des infarctus cérébraux associés au FOP ;
- évaluer la place de la fermeture du FOP en prévention primaire des infarctus cérébraux...

Compte tenu des incertitudes persistantes, toute décision concernant le traitement des patients ayant un infarctus cérébral et un FOP doit être prise à l'issue d'une concertation pluridisciplinaire neuro-cardiologique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LECHAT P, MAS JL, LASCAULT G *et al.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*, 1988;318:1148-1152.
2. FURLAN AJ, REISMAN M, MASSARO J *et al.* ; for the Closure I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*, 2012;366:991-999.
3. MEIER B, KALESAN B, MATTLE HP *et al.* ; for the PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*, 2013;368:1083-1091.
4. CARROLL JD, SAVER JL, THALER DE *et al.* ; for the Respect Investigators. Closure of patent foramen ovale *versus* medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 2013;368:1092-1100.
5. MAS JL, DERUMEAUX G, GUILLON B *et al.* for the CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*, 2017;377:1011-1021.
6. SONDERGAARD L, KASNER SE, RHODES JF *et al.* ; for the Gore REDUCE Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 2017;377:1033-1042.
7. SAVER JL, CARROLL JD, THALER DE *et al.* ; for the RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*, 2017;377:1022-1032.
8. LEE PH, SONG JK, KIM JS *et al.* Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE PFO trial. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2335-2342.
9. TURC G, CALVET D, GUÉRIN P *et al.* ; on behalf of the CLOSE Investigators. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study. *J Am Heart Assoc*, 2018;7. pii: e008356.
10. SAVER JL, MATTLE HP, THALER D. Patent Foramen Ovale Closure *Versus* Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke. A Topical Review. *Stroke*, 2018;49:1541-1548.
11. CABANES L, MAS JL, COHEN A *et al.* Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke*, 1993;24:1865-1873.
12. SERENA J, SEGURA T, PEREZ-AYUSO MJ *et al.* The need to quantify right-to-left *shunt* in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke*, 1998;29:1322-1328.
13. KENT DM, RUTHAZER R, WEIMAR C *et al.* An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*, 2013; 81:619-625.
14. MAS JL, ARQUIZAN C, LAMY C *et al.* Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*, 2001;345:1740-1746.
15. KASNER SE, SWAMINATHAN B, LAVADOS P *et al.* Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol*, 2018; 17:1053-1060.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

# Pièges et astuces pour analyser un article d'imagerie cardiovasculaire multimodale



**T. PEZEL**  
Service de Cardiologie,  
CHU Lariboisière, PARIS;  
Unité Inserm-UMR 942, PARIS.



**S. TOUPIN**  
Siemens Healthineers IHU  
LIRYC (Institut de Rythmologie  
et de Modélisation cardiaque),  
BORDEAUX.

**L'imagerie cardiovasculaire multimodale connaît une période d'engouement sans précédent avec des développements techniques majeurs proposés par les constructeurs. Cet attrait pour l'imagerie multimodale est d'ailleurs bien présent auprès des jeunes internes de cardiologie. En effet, d'après un sondage récent réalisé par le Collège des cardiologues en formation (CCF) de la Société Française de Cardiologie, l'imagerie cardiovasculaire multimodale serait la première surspécialité (FST – option) choisie par les internes devant la rythmologie et la cardiologie interventionnelle...**

**Ainsi, les articles d'imagerie cardiovasculaire sont de plus en plus présents dans la littérature et lors des congrès nationaux et internationaux. Cependant, cet univers qui navigue entre la cardiologie et la radiologie présente ses propres codes et sa méthodologie spécifique, avec de véritables astuces à connaître pour faire la part des choses entre "véritable avancée diagnostique pour le patient" et "effet de style visuel".**

**Nous vous proposons d'aborder ensemble les grands pièges à vérifier fréquemment dans les articles d'imagerie cardiovasculaire.**

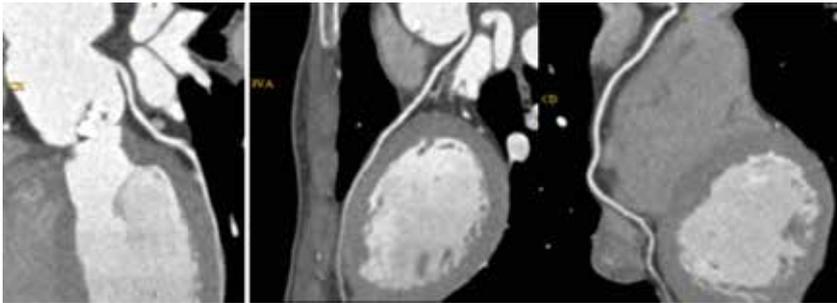
### Rester vigilant devant l'évaluation d'une nouvelle technique sur volontaires sains

Lorsqu'on souhaite évaluer une nouvelle méthode d'imagerie, comme par exemple une nouvelle séquence IRM, 3 étapes chronologiques sont possibles : études sur modèle animal, études sur volontaires sains et études sur patients.

Ainsi, les études cliniques sur volontaires sains sont fréquentes pour valider une nouvelle méthode diagnostique, mais nous devons rester très vigilants

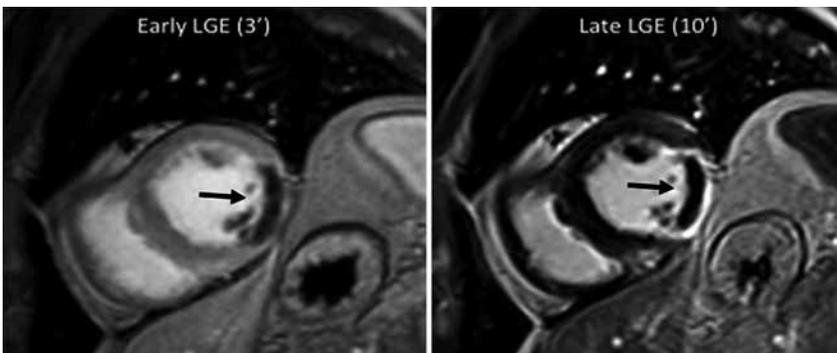
dans l'analyse de ce type d'étude. En effet, contrairement à un recrutement systématique et consécutif de patients au sein d'un service qui ne permet pas à l'investigateur de sélectionner ces patients, le recrutement de volontaires sains permet une grande liberté. Ainsi, l'investigateur pourra choisir de présenter dans son article les "meilleurs volontaires sains", autrement dit ceux donnant les meilleures images.

De plus, les conditions d'examen des volontaires sains sont beaucoup plus faciles à contrôler que celles des patients malades (**encadré 1**).



- Pour l'acquisition d'images coronaires de qualité, le patient doit idéalement être :
  - capable de **retenir sa respiration** suffisamment longtemps (évite les artéfacts respiratoires);
  - avec un **rythme cardiaque le plus régulier possible et non tachycarde** (évite les problèmes de synchronisation ECG qui peuvent entraîner des artéfacts de mouvement);
  - plutôt **mince** (donne de meilleures images que chez un patient obèse).
- Ainsi, il semble évident qu'il sera plus facile de remplir toutes ces conditions d'exams chez un **volontaire sain mince**, de 25 ans, capable de maintenir parfaitement l'apnée. L'acquisition réalisée dans des conditions optimales permet d'obtenir des images de qualité.
- *A contrario*, la qualité d'acquisition des images ne sera pas la même chez un **patient** âgé de 80 ans, avec une BPCO limitant sa capacité d'apnée, en surpoids et avec un antécédent de fibrillation auriculaire.
- **En résumé** : les études d'imagerie réalisées sur volontaires sains sont absolument capitales comme "preuve de concept", mais elles doivent absolument être validées ensuite chez des patients.

**Encadré 1** : Conditions d'examen des volontaires sains beaucoup plus faciles à contrôler : exemple d'une étude évaluant une nouvelle modalité de coroscaner sur volontaires sains (iconographie d'illustration du service de radiologie du CHU Lariboisière, Paris).



- Dans une étude qui évaluerait une nouvelle séquence IRM pour diagnostiquer l'infarctus du myocarde avec *no-reflow*, le *gold standard* serait la séquence de rehaussement tardif (*LGE – late gadolinium enhancement*), qui doit être réalisée 10 minutes après l'injection de gadolinium (*late LGE*).
- Or, si les auteurs utilisent comme *gold standard* une séquence de rehaussement tardif réalisée 3 minutes après l'injection de gadolinium (*early LGE*), permettant de diminuer la durée d'examen, l'étude n'est pas valide et l'évaluation de la nouvelle séquence s'accompagne d'un risque de **biais de classement de mesure**.

**Encadré 2** : S'assurer que le test de référence est bien réalisé selon les recommandations pour être le *gold standard* : exemple d'une étude évaluant une nouvelle séquence IRM pour diagnostiquer l'infarctus du myocarde avec *no-reflow* (iconographie d'illustration pour montrer l'importance du temps d'acquisition d'après une *review* de Bouleti *et al.* ACVD 2015).

### Vérifier scrupuleusement le choix du test diagnostique de référence (*gold standard*)

Il est important de rappeler que l'enjeu d'une étude diagnostique est de montrer que la nouvelle technique est la plus performante possible, comparée à une technique de référence (*gold standard*). Cependant, il faut s'assurer qu'il s'agit bien de la technique de référence à utiliser dans ce contexte pour être sûr du résultat énoncé. En pratique, la plupart des techniques sont d'abord validées sur modèle animal afin de prendre l'anatomopathologie comme référence. Puis ensuite, pour les études cliniques, on utilise des techniques de référence validées, mais encore faut-il s'assurer que ce *gold standard* a été bien choisi et réalisé (**encadré 2**).

### Vérifier le mode d'évaluation des examens diagnostiques

Dans les articles évaluant des tests diagnostiques d'imagerie, il est capital que les auteurs détaillent dans la partie "Méthode" comment l'examen d'imagerie a été interprété et surtout par qui ! Tout d'abord, nous devons vérifier le nombre d'opérateurs ainsi que le niveau d'expérience qui doit être précisé avec : nombre d'années d'expérience, présence du niveau de diplôme en imagerie cardiaque (français, européens – *EACVI certification, levels I-III* – ou américains – *SCMR/SCCT certification levels I-III*).

Ensuite, le *process* d'évaluation entre les opérateurs doit être détaillé : étude réalisée en aveugle ou non, quelle marche à suivre en cas de discordance entre 2 opérateurs (présence d'un 3<sup>e</sup> pour trancher?).

Attention, **le choix des opérateurs est très important** dans ce type d'étude car il entraîne des conséquences directes sur la portée des résultats dans la pratique quotidienne :

– en effet, si la nouvelle technique a été mesurée uniquement par de grands

## I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

experts avec une expérience importante : la validité interne de l'étude (fiabilité des résultats) sera bonne, mais l'étude souffrira d'une diminution de la validité externe (applicabilité des résultats à la pratique quotidienne), car dans la vraie vie tous les opérateurs ne sont pas des experts ;

– à l'inverse, si la nouvelle technique est évaluée par des experts de différents niveaux, la validité externe sera bonne car cela correspond à la situation rencontrée tous les jours. Cependant, on risque d'avoir des résultats moins fiables avec une diminution de la reproductibilité inter-observateur.

Enfin, une mesure de la reproductibilité inter-observateur et intra-observateur permet une évaluation précise de la validité interne de l'étude, autrement dit à quel point les résultats présentés sont fiables.

### Savoir vérifier la prévalence de la maladie dans l'étude

La **prévalence de la maladie** étudiée dans l'étude correspond au nombre de patients diagnostiqués malades par le *gold standard* chez tous les patients évalués (exemple : prévalence de 10 % de myocardite devant tous les patients se présentant pour douleur thoracique et troponine élevée aux urgences).

Cette valeur présente dans la partie "Résultats" doit absolument être précisée par les auteurs afin de la comparer à la prévalence connue de cette maladie dans la population étudiée, qui sera précisée dans l'introduction ou la partie "Discussion" de l'article. En effet, nous

devons absolument retenir que cette prévalence de la maladie dans l'étude va directement influencer la mesure des valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) du nouveau test.

Ainsi, **si la prévalence de la maladie dans l'étude est très différente de la prévalence connue dans la littérature, nous ne sommes plus autorisés à conclure sur les VPP et VPN** qui peuvent être artificiellement améliorées ! Dans cette situation, on ne peut plus conclure que sur les paramètres suivants : sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance positif (RVP) et négatif (RVN).

### Vérifier le délai de réalisation de l'examen par rapport à la pathologie étudiée

L'imagerie cardiaque, et tout particulièrement l'IRM cardiaque, a souvent pour objectif de réaliser une caractérisation tissulaire du myocarde afin de distinguer un infarctus du myocarde d'une myocardite, d'un takotsubo ou d'une amylose cardiaque...

Cependant, il est important de toujours raisonner sur **la chronologie physiopathologique de la pathologie** étudiée.

Prenons l'exemple de l'œdème myocardique que l'on retrouve à la fois dans l'infarctus du myocarde, la myocardite ou le takotsubo. Il est important de savoir que **l'œdème myocardique n'est visible au maximum qu'un mois après le début des symptômes**. Ainsi, une étude qui évaluerait un nouveau test diagnostique pour le diagnostic de myocardite, réalisé 2 à 8 semaines après l'épisode cli-

nique, risquerait fortement de manquer le diagnostic d'œdème myocardique de la myocardite pour tous les patients évalués après 1 mois. Ce type de biais de mesure est fréquent, avec un risque de sous-estimer la performance du nouveau test diagnostique.

### Conclusion

La littérature des études d'imagerie cardiovasculaire multimodale connaît une progression marquée avec des *impact factors* de journaux d'imagerie cardiaque en augmentation forte et constante ces dernières années... Cependant, il existe de nombreux biais et spécificités méthodologiques de ces études, qui doivent être connus afin de faire le tri dans cette littérature très visuelle parfois plus graphique que scientifique.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- COHEN JF, KOREVAAR DA, ALTMAN DG *et al.* STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*, 2016;6:e012799.
- WHITING PF, RUTJES AWS, WESTWOOD ME *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 2011;155:529-536.
- BOSSUYT PM, REITSMA JB, BRUNS DE *et al.* STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology*, 2015;277:826-832.
- BOULETI C, MEWTON N, GERMAIN S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015;108:661-674.
- PEZEL T. *Réussite à la lecture critique d'article scientifique*. Paris, ed. Estem-Vuibert. 2018; 4<sup>e</sup> édition.

## réalités CARDIOLOGIQUES

réalités



**ABONNEZ-VOUS**  
et recevez la revue  
chez vous

FEUILLETER LA REVUE >

ACCUEIL

DOSSIERS

ARTICLES

ANNÉE CARDIOLOGIQUE

FORMATION

RECOMMANDATIONS

REVUE DE PRESSE

ANALYSE ARTICLE



### 30ans de cardiologie, 30ans de Réalités Cardiologiques (épisode 1)

Par F. Dievart

BILLET DU MOIS

#### REVUES GÉNÉRALES



Anticoagulants de nouvelle génération et procédures  
invasives cardiologiques : comment gérer ?



Coronaires  
anormales : prise en  
charge des formes  
avec  
symptomatologie  
d'allure ischémique



Épidémiologie  
des pathologies  
diagnostique et  
traitement

#### BILLET DU MOIS



10 MARS 2020

#### 30 ans de cardiologie, 30 ans de Réalités Cardiologiques (épisode 2, la saga des statines)

Comme il est indiqué dans le précédent numéro de Réalités Cardiologiques, afin d'en honorer les 30 ans, nous proposons en plusieurs billets une synthèse des données qui ont marqué les 3 décennies écoulées en cardiologie. Après avoir précédemment abordé l'insuffisance cardiaque, maladie cardiaque parfois située au terme du développement des maladies cardiovasculaires (CV), dans ce numéro, nous allons aborder l'amont, c'est-à-dire la prévention des maladies CV et ce, par un domaine qui, initialement, n'était pas dévolu aux cardiologues : les lipides. Inversion des perspectives donc.



10 FÉVRIER 2020

30ans de cardiologie, 30ans de  
Réalités Cardiologiques (épisode 1)



3 JANVIER 2020

ISCHEMIA : chacun y verra midi à sa  
porte



22 OCTOBRE 2019

Sur l'homéopathie...



28 AOÛT 2019

L'antidote : restez calme et continuez  
(épisode 4)



#### ARCHIVES NUMÉROS >



#### LES ÉDITIONS SPÉCIALES >



#### COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO

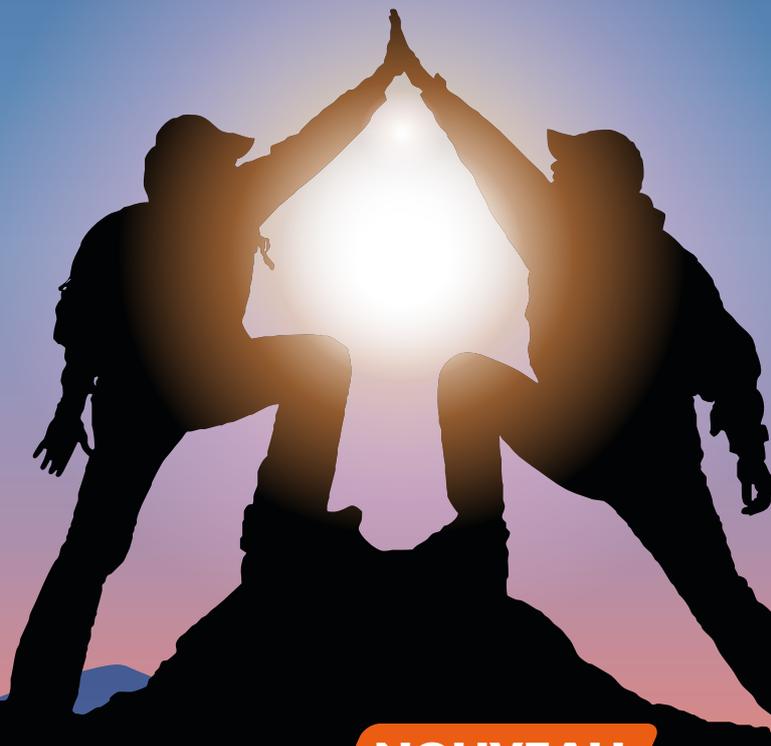


19 MAI 2018

Cos Clinique 2 - Imagerie et  
cardiomyopathie de Tako-Tsubo

+ riche + interactif + proche de vous

# L'UNION FAIT LA FORCE



**NOUVEAU**

**SUVREZA**<sup>®</sup>

rosuvastatine + ézétimibe

**1 comprimé par jour, gardez le contrôle**

SUVREZA<sup>®</sup> 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé

SUVREZA<sup>®</sup> 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

est une association à dose fixe indiquée en traitement de substitution chez les patients adultes contrôlés de manière adéquate avec la rosuvastatine et l'ézétimibe administrés simultanément aux mêmes doses, mais en tant que produits distincts, en complément du régime alimentaire pour le traitement

- de l'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale)
- ou de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Remb. Sec. Soc. : 65% - Collect.

Médicament soumis à prescription. Liste I.

19/07/66155738/PM/001 - 7000025377 - 01/2020

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit **sur la base de données publique du médicament** en flashant ce QR Code :



ou directement sur le site internet :  
<https://www.ansm.sante.fr>

SANOFI 