

Le dossier :
Actualités dans le RA à FEVG préservée

**Les maladies cardiovasculaires restent
la première cause de mortalité dans le monde**

**Intérêt du coroscaner dans le dépistage cardiovasculaire
en prévention primaire**

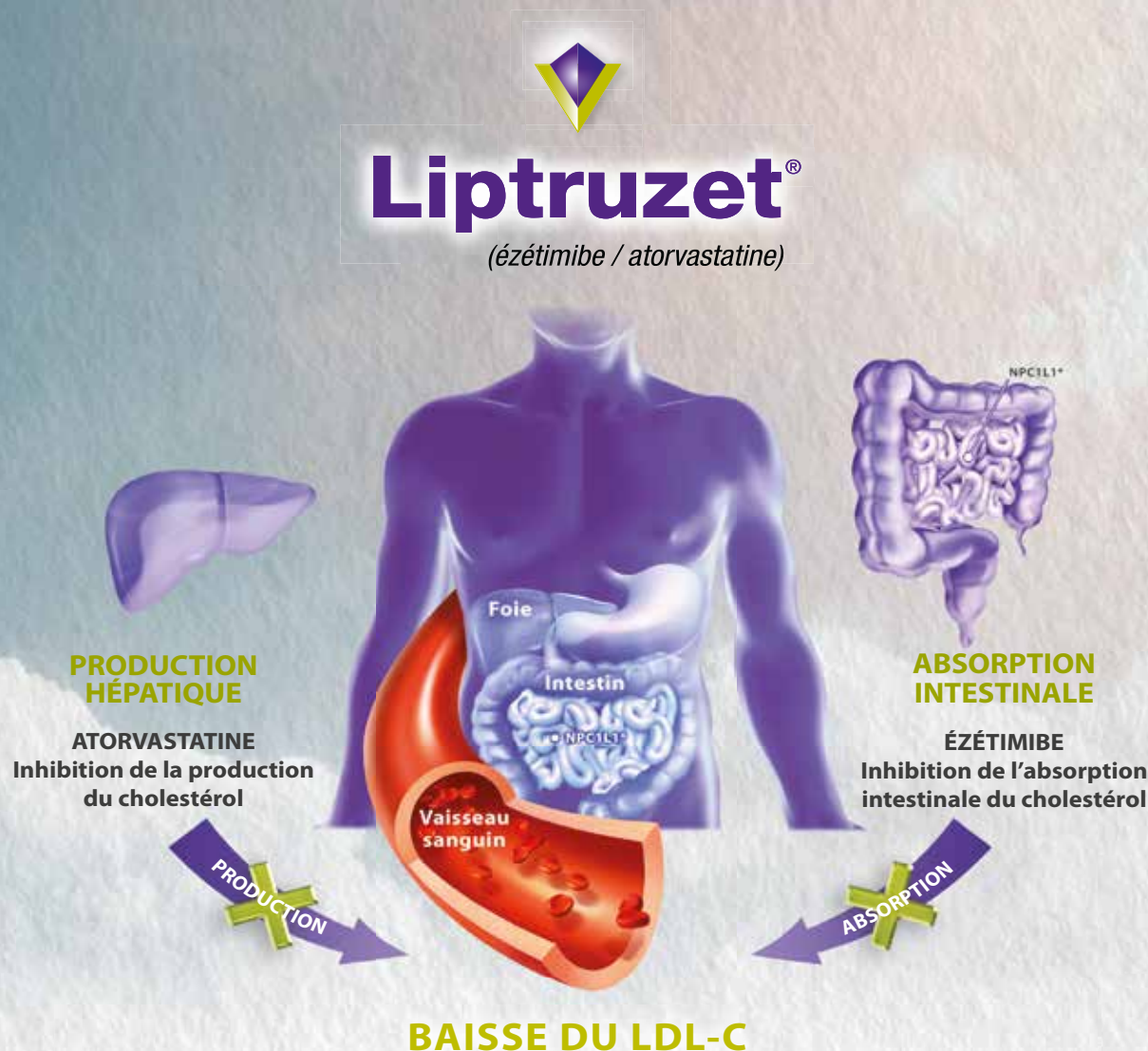
Une hypercholestérolémie d'allure familiale

**Pourquoi souvent préférer une étude multicentrique
à une étude monocentrique ?**



Traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire ou une dyslipidémie mixte et qui ne sont pas contrôlés de façon appropriée par une statine seule ou qui reçoivent déjà une statine et de l'ézétimibe[#].^{1,2}

Chez les patients avec hypercholestérolémie pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, les statines [...], sont recommandées en première intention. En cas d'échec d'une statine, une intensification de la posologie ou un traitement par une autre statine peut être proposé. Chez les patients non contrôlés malgré une prise régulière de statines à une posologie maximale tolérée, des associations d'hypocholestérolémiants peuvent être proposées : statine + ézétimibe ou statine + cholestyramine.³



ATORVASTATINE & ÉZÉTIMIBE : 2 MÉCANISMES D'ACTIONS COMPLÉMENTAIRES^{4,5}

La poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, diabète, obésité, sédentarité...) sont la première stratégie à mettre en œuvre.²

Informez les patients du risque d'atteinte musculaire et les incitez à signaler sans délai tout symptôme. Doser la CPK avant traitement dans certains cas (cf. Mises en garde du RCP), et pendant, en cas de symptôme ou signe musculaire.

Faire un bilan hépatique avant le traitement et régulièrement par la suite.

Risque de survenue de diabète : une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients à risque de survenue d'un diabète.

Remb. Séc. Soc. à 65 % et agréé Collect.



Avant de prescrire, pour des informations complètes, consultez le RCP disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> mais également en flashant sur le QR Code ci-contre.



* NPC1L1 : Niemann-Pick C1-like 1

1. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) LIPTRUZET®. 2. Avis de la Transparence de LIPTRUZET® du 18 février 2015. 3. Avis de la Commission de la Transparence de CRESTOR® du 20 février 2019. 4. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. Eur Heart J Supplements 2001; 3 (Suppl E): E2–E5. 5. Wang DQ. Regulation of Intestinal Cholesterol Absorption. Annu Rev Physiol 2007;69:221-248.

19/04/67931689PM/003 - FR-EZA-00202 - Octobre 2020

■ Billet du mois

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde.

Un peu de géopolitique à propos de l'OMS

“Un diplomate est par définition quelqu'un qui doit empêcher les choses d'arriver.”
~ Robert de Saint-Jean (1901-1987), *Démocratie, beurre et canons* (1941)



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

A lors que le monde gardait les yeux rivés sur la pandémie de SARS-CoV-2, le 9 décembre 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiait sur son site internet un communiqué rendant compte des 10 premières causes de mortalité dans le monde en 2019. Les maladies cardiovasculaires étaient la première cause de décès avec les cardiopathies ischémiques en première position, responsables de 16 % de tous les décès, et les AVC en deuxième position, responsables de 11 % de tous les décès.

À bien y regarder, le paragraphe précédent contient deux informations :

- l'une est explicite et semble être la principale information, il s'agit de celle concernant les causes de décès ;
- l'autre est plus implicite et concerne le fait que cette information a été fournie par l'OMS, elle concerne donc la place et le rôle de l'OMS dans l'information sanitaire mondiale.

À propos de ces deux informations, je souhaite en discuter en deux billets séparés. Le second sera relatif aux grandes causes de mortalité dans le monde et à leurs évolutions. Mais le premier, celui-ci, sera relatif à l'OMS. Il s'agit d'un sujet d'actualité car son rôle dans la pandémie de SARS-CoV-2 a été vertement critiqué par certains qui l'ont accusée d'être un relai de la propagande chinoise, et ce, au point que le président américain, Donald Trump, avait entamé les démarches pour la quitter et lui retirer le financement des États-Unis. Mais dès le 21 janvier 2021, une des premières mesures prises par le nouveau président américain, Joe Biden, a été d'annoncer que les États-Unis resteraient membres de l'OMS. D'autres commentateurs ont tout au contraire encensé l'action de l'OMS pendant la pandémie. L'objectif de ce billet n'est pas de rappeler le rôle de l'OMS durant la pandémie encore inachevée dont divers supports ont largement rendu compte, mais de fournir quelques éléments concernant son statut et ses fonctions. Cette discussion libre sera accompagnée de quelques éléments de géopolitique.

L'OMS est une organisation fondée à Genève le 7 avril 1948 sous l'égide des Nations Unies. Elle compte 150 bureaux et environ 7 000 employés dans le monde. Elle est l'autorité directrice et coordinatrice dans le domaine de la santé mondiale. Elle a le statut d'une instance internationale et intergouvernementale, et le sens de ces deux adjectifs est essentiel à comprendre comme nous le verrons.

■ Billet du mois

■ L'OMS : histoire

L'idée qu'il puisse exister une organisation internationale, voire supranationale, pouvant coordonner les politiques de santé de l'ensemble des pays du monde est ancienne. L'acte de naissance d'une telle organisation est le 23 juillet 1851, date de la première conférence sanitaire internationale réunie à Paris. Son objectif était d'harmoniser et de réduire au minimum les exigences conflictuelles et coûteuses de quarantaine maritime des différentes nations européennes. L'Europe était alors une entité capitaliste faite d'États-nations et de cités-États exploitant économiquement les nombreux domaines ultramarins qu'elle avait conquis, ou dans lesquels elle avait des comptoirs commerciaux, et dans lesquels elle avait imposé ses principales normes juridiques et économiques (cf. Alain Bihr, *Le premier âge du capitalisme*, Syllepse, 2018-2019). Cette première conférence sanitaire internationale doit donc déjà être envisagée sous trois prismes interconnectés : celui d'une tentative de régulation internationale voire supranationale d'un différend entre nations, celui du bien commun que constitue la santé et celui de la définition de règles concernant le domaine sanitaire au profit de certaines économies.

En 1892, à Venise, devenue province italienne depuis 1866 et antérieurement province autrichienne, lors de la septième conférence sanitaire internationale est signé le premier traité international sur la santé. Son objectif était d'apporter une réponse concertée aux épidémies de choléra. En 1897, à Vienne, un autre traité est élaboré avec comme cible, cette fois-ci, la peste dont une épidémie débutée en Chine était devenue pandémique depuis 1894.

Progressivement, l'idée apparaît de créer une organisation internationale sur la santé qui serait permanente. Trois organisations verront alors le jour, le Pan American Sanitary Bureau (Bureau sani-

taire panaméricain) en 1902 aux États-Unis, l'Office international d'hygiène publique (OIHP) en 1907 en France, et un bureau sanitaire international, créé par la Société des Nations en 1919 dans le contexte de l'épidémie de grippe espagnole. C'est après la seconde guerre mondiale et la création de diverses instances de régulation internationale, comme l'ONU, qu'a été créée l'OMS, dont la première assemblée s'est tenue le 24 juin 1948.

Selon sa constitution, *“tous les pays Membres des Nations Unies peuvent devenir Membres de l'OMS en acceptant sa Constitution. Les autres pays peuvent être admis lorsque leur demande a été approuvée par vote de l'Assemblée mondiale de la Santé à la majorité simple. Les territoires n'ayant pas la responsabilité de la conduite de leurs relations internationales peuvent être admis comme Membres associés sur demande présentée en leur nom par le Membre ou l'Autorité chargée de la conduite de leurs relations internationales”*.

En 1972, l'OMS a reconnu la République populaire de Chine (RPC) comme représentant de la Chine à la place de Taïwan, dont le délégué a donc été exclu. Depuis, la RPC n'a pas permis le retour de Taïwan au sein de l'OMS, la Chine considérant que Taïwan est l'une de ses provinces et non un pays ou une nation autonome. Cela a eu son importance lors de la pandémie car l'OMS a essentiellement pris en compte les données fournies par la Chine et son mode de gestion de l'épidémie et elle a négligé de divulguer une autre façon possible de gérer la pandémie, celle qu'avait choisi Taïwan. C'est notamment ce que précise Antoine Flahaut dans son livre *COVID, le bal masqué* (éditions Dunod, février 2021) lorsqu'il écrit en parlant de la gestion réussie de la pandémie par Taïwan : *“De cette expérience, la Chine n'a jamais voulu que l'OMS en fasse la promotion ni ne conduise une mission exploratoire pour en comprendre mieux les déterminants.”* L'OMS, tout en étant une instance internationale *a priori* indé-

pendante, est donc soumise à certaines contingences qui influencent son action.

■ L'OMS : missions, actions

Selon sa constitution, l'OMS a pour objectif d'amener tous les peuples des États membres et partenaires au niveau de santé le plus élevé possible. Dans ce même document, l'OMS a défini la santé comme un *“état de complet bien-être physique, mental et social et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité”*. Cette définition est d'importance puisqu'elle indique que, pour l'OMS, la santé ne se réduit pas aux maladies du corps, celles que prennent en charge les médecins, le système de santé et les traitements. La santé est un problème global.

Ce qui différencie l'OMS, entre autres, des institutions l'ayant précédée est, selon sa constitution, d'élever le niveau de santé de la population mondiale et non plus uniquement de prendre en compte les préoccupations de ses pays membres, notamment des pays occidentaux.

À sa création, l'OMS a déterminé un certain nombre d'axes d'action, tels que l'assistance technique pour les États en demande, l'organisation d'accords internationaux, de normes et de typologies en matière de santé, le soutien à la recherche et à la formation médicale, le regroupement des données statistiques à l'échelle mondiale. Ces axes thématiques doivent répondre à des priorités sanitaires comme, par exemple, le paludisme, la santé de la mère et de l'enfant, la tuberculose, l'alimentation et les maladies sexuellement transmissibles.

L'OMS élabore des normes internationales et des règlements (comme la Classification internationale des maladies, la liste des médicaments essentiels), prend des mesures sanitaires pour lutter, entre autres, contre des épidémies, effectue des enquêtes sanitaires et épidémiologiques (et le rapport sur les principales

causes de décès dans le monde en 2019 fait ainsi partie de ses missions), fait la promotion de la science, incite, finance et coordonne la recherche médicale, participe à, voire conduit, des études scientifiques (comme l'essai Solidarity dans la COVID-19), surveille les épidémies, recueille et diffuse les données sanitaires, élabore des recommandations pour la prise en charge de diverses maladies, participe à l'élaboration de vaccins, fait la promotion de mesures de santé publique, mène des actions de formation des personnels soignants,

Parmi ses succès les plus emblématiques figure le lancement de plusieurs campagnes de vaccination, contre la tuberculose (BCG) en 1950, contre la rougeole en 1960, puis contre la variole et contre la poliomyélite. Cela lui permit d'annoncer en 1979 que la variole avait disparu de la surface terrestre (le seul porteur du virus étant l'homme) et, en 2002, que la poliomyélite avait disparu d'Europe. Une de ses dernières grandes campagnes d'envergure a eu pour objectif la désinfection systématique des mains des personnels soignants, avec comme porte-parole le Pr Didier Pittet de Genève.

L'OMS : fonctionnement, financement

L'OMS comprend 194 États membres et organisations bénévoles qui lui fournissent un budget selon deux modalités : des contributions imposées et des contributions volontaires. Les États membres versent une cotisation annuelle imposée et proportionnelle à leurs populations et à leur poids économique déterminé par leur PIB. Ces cotisations représentent environ 17 % du budget de l'organisation. Les contributions volontaires des États membres représentent donc la partie la plus importante du budget de l'organisation et sont le plus souvent orientées vers des actions spécifiques. En d'autres termes, les États membres versent une cotisation volontaire supplémentaire à la cotisation annuelle impo-

sée en souhaitant qu'elle soit dédiée à une action qu'ils ont souhaitée.

Le budget de l'OMS pour les années 2020-2021 a été établi à 5,8 milliards de dollars, soit moins de 3 milliards de dollars par an. À titre de comparaison, fin 2017, le budget dont disposait la Fondation Bill et Melinda Gates dépassait 50 milliards de dollars et le budget annuel de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) dépasse les 7 milliards d'euros. Autre comparaison, le budget du département de la défense aux États-Unis – qui peut être schématiquement résumé à celui de l'armée américaine – a été de 728 milliards de dollars en 2020 et celui dévolu à l'armée chinoise a été de 190 milliards de dollars.

Les États-Unis assurent quasiment 15 % du budget annuel de l'OMS avec une contribution annuelle de 412 millions de dollars, répartis en une contribution obligatoire de 118 millions de dollars par an et presque 300 millions de dollars de contributions volontaires. Puis, par ordre décroissant, les plus importants contributeurs au budget de l'OMS sont la Fondation Bill et Melinda Gates (qui assure plus de 9 % du budget), la Grande-Bretagne et l'Allemagne. La Chine est au 49^e rang en matière de cotisation, avec une contribution de 43 millions de dollars, correspondant à 0,21 % du budget total. Sur ces 43 millions, 38 sont constitués par la cotisation imposée.

D'après Auriane Guilbaud (*The Conversation*, 11 mars 2020), "*le financement de l'organisation est toujours difficile, les États membres se montrant réticents à investir massivement dans l'organisation. Cette "dépendance envers les donateurs" contraint la marge de manœuvre de l'OMS, et souligne à quel point son rôle de coordination dépend de la coopération des États*".

Son directeur général actuel, le docteur Tedros Adhanom Ghebreyesus, a été élu par les États membres le 23 mai 2017 pour 5 ans et a pris ses fonctions

le 1^{er} juillet 2017. Il a été élu à ce poste, entre autres, grâce au soutien de la Chine. D'origine éthiopienne, ancien membre du Parti communiste éthiopien, il avait antérieurement été ministre de la Santé en Éthiopie en 2005-2012, puis ministre des Affaires étrangères en 2012-2016. À cette élection, outre Tedros Adhanom Ghebreyesus, dont la candidature a été présentée par le gouvernement éthiopien, il y avait 5 autres candidats, présentés par les gouvernements italien (Dr Flavia Bustreo), français (Pr Philippe Douste-Blazy), britannique (Dr David Nabarro) pakistanais (Dr Sania Nishtar) et hongrois (Dr Miklós Szócska).

Les fonctions du directeur général sont de superviser le personnel du secrétariat, de superviser le programme du conseil, de cadrer le budget de l'organisation, de représenter l'organisation face à ses membres et aux médias, tous éléments lui conférant une grande importance sur la question des levées de fonds et sur les politiques générales à mener.

L'OMS : les grilles d'analyse du statut

L'OMS est une organisation internationale et intergouvernementale (OII), ce qui en fixe le cadre juridique international (cf. Delphine Alles, Frédéric Ramel, Pierre Grosser. *Relations internationales*. Armand Colin, 2018). Ce statut indique que ce type d'organisation n'a pas pouvoir sur les États qui en sont membres ou non, elle est internationale mais non supranationale. Étant intergouvernementale, elle est destinée à établir des relations entre les organismes gouvernementaux qui en sont membres. Une organisation intergouvernementale est créée sur la base d'un traité entre États qui précise l'étendue de ses missions, autrement désignées comme compétences d'attribution.

Ce type d'organisation est exposé à de nombreuses critiques selon la grille d'analyse retenue concernant ses attri-

■ Billet du mois

butions ou l'analyse faite des relations internationales. Ainsi, une école d'analyse des relations internationales appelée réaliste juge que les OII, quels que soient les prétextes de leur création et de leurs missions, sont des outils où s'exercent des rapports de puissance en leur sein, ce qui rejoint l'analyse que font certains sociologues des organisations. Une école libérale estime qu'une OII est utile car elle diminue les coûts de transactions par l'échange d'informations favorisant la confiance entre les États. Une école dite constructiviste analyse les OII comme un outil d'expression des identités et de la recherche de prestige par les États.

■ L'OMS : la pandémie de 2020

Pour plusieurs observateurs, en 2020, l'OMS est apparue comme un simple instrument, voire un pion, dans le conflit sino-américain. Son directeur général a été accusé d'être le principal instrument, plus ou moins volontaire, de la stratégie chinoise d'infiltration des organisations onusiennes afin, progressivement, de prendre la place jusqu'ici occupée par les États-Unis.

Dans une analyse que pourraient adopter les écoles réalistes et constructivistes, nous serions ici dans un schéma de guerre froide entre deux puissances. Guerre froide qui, en l'occurrence, utilise les armes de l'influence douce, c'est-à-dire le *soft power* décrit par Joseph Nye, appliqué au domaine de la diplomatie humanitaire et sanitaire. Cette grille d'analyse est sensée. Les hypothèses qu'elle met en œuvre et leurs conclusions sont renforcées par le fait que le directeur général de l'OMS aurait été élu grâce au soutien chinois afin d'agir conformément aux désirs du Parti communiste chinois (PCC), et ce, non pas parce que la Chine a favorisé son élection, non pas parce que l'OMS dépend financièrement de la Chine, mais parce que le pays d'origine du directeur de l'OMS, l'Éthiopie, dépendrait à plusieurs titres de la Chine.

Ainsi, pour un spécialiste et analyste de la Chine, Jean-Pierre Cabestan (*in Perspectives chinoises*, 2012/4) : *“La Chine et l'Éthiopie ont progressivement mis en place depuis 1995 des relations très étroites. L'établissement de ce partenariat a été motivé de part et d'autre par des considérations autant diplomatiques et stratégiques, qu'économiques voire idéologiques. Aux yeux de Pékin, la coopération économique et commerciale avec Addis-Abeba est un moyen plus qu'un but en soi tandis que pour cette dernière capitale, le partenariat avec la République populaire sert en priorité les objectifs politiques et économiques intérieurs du régime mis en place en 1991 et dirigé pendant vingt ans par le Premier ministre Meles Zenawi, et depuis la mort de ce dernier en août 2012, par son successeur Haile Mariam Dessalegn. Ces relations sont caractéristiques des rapports privilégiés mais asymétriques que Pékin s'efforce d'instaurer avec les pays du Sud stratégiquement importants mais économiquement démunis. Elles illustrent aussi l'attraction qu'exerce le “modèle chinois” de développement en Afrique et ailleurs.”* Ainsi, la Chine a permis, et financé pour partie, le développement d'une douzaine de parcs industriels en Éthiopie, dont 9 sont implantés à proximité de la ligne de chemin de fer électrifiée de 756 km reliant l'Éthiopie à Djibouti et construite par les Chinois. Ces parcs ont vocation à générer des emplois pour des milliers d'Éthiopiens et s'inscrivent dans un vaste plan éthiopien destiné à transformer une économie majoritairement agraire en une économie industrialisée d'ici 2025.

Ce regard porté sur l'OMS, et qui en fait un instrument de politique internationale au service de certaines puissances économiques, n'est pas nouveau. L'OMS a déjà été instrumentalisée à plusieurs titres lors de la guerre froide entre les États-Unis et l'URSS afin de renforcer une stratégie et une vision du monde que chacun des deux camps promouvait à l'encontre de l'autre. Les développements de la pandémie de SARS-CoV-2 ont clairement montré que l'OMS est de

nouveau un instrument dans une nouvelle guerre froide, celle-ci étant maintenant sino-américaine.

Toutefois, sa gestion de la pandémie peut être analysée selon une autre grille d'analyse prenant en compte différents aspects du statut de l'OMS. Ainsi, l'OMS est une institution internationale qui est statutairement dans une position difficile :

- sa dépendance au financement par des États membres, sa neutralité statutaire et l'obligation diplomatique de respecter la souveraineté des États peuvent et doivent la conduire à reprendre, sans le critiquer, le langage des autorités qui l'informent de la situation sanitaire de leur pays, surtout si ses moyens d'enquête ou d'accès à l'information réelle sont limités ;

- si elle édicte des normes internationales et donne des avis, si elle rend compte d'une situation sanitaire donnée dans un pays donné, elle n'a pas constitutionnellement de pouvoir sur les politiques sanitaires nationales et ne peut contraindre un pays à mener telle ou telle action. En d'autres termes, elle est internationale et non supranationale. C'est d'ailleurs ce qu'a mis en avant le directeur général de l'OMS en réponse à une question qui lui était posée mi-janvier 2020 concernant les mesures de restriction des transports à Wuhan décidées pour contenir le virus : *“Le rôle de l'OMS est de fournir au public des conseils et guides de santé et des recommandations aux pays mais la Chine est une nation souveraine avec son autonomie qui doit la conduire à agir selon ce qu'elle pense être ses intérêts”* (cf. : <https://time.com/5759289/wuhan-pneumonia-outbreak-disease/>) ;
- ainsi, si elle peut déclarer qu'il existe une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI), ce qui lui donne plus de pouvoir pour organiser une réaction internationale à une épidémie afin de prévenir ou de réduire la propagation de la maladie, ses recommandations ne sont pas contraignantes pour les pays membres, bien qu'on s'attende à ce qu'ils les suivent ;
- par ailleurs, les mesures qu'elle propose, doivent, selon le Règlement sanitaire international, viser à *“prévenir la*

propagation internationale des maladies, à s'en protéger, à la maîtriser et à y réagir par une action de santé publique proportionnée et limitée aux risques qu'elle présente pour la santé publique". Ces mesures doivent aussi "éviter de créer des entraves inutiles au trafic et au commerce internationaux".

Conformément à ses statuts, dans la gestion de la pandémie en cours, les recommandations de l'OMS demandent à la Chine de renforcer les mesures pour contenir l'épidémie, de partager les données pertinentes sur les cas et d'effectuer des dépistages au départ dans les aéroports et les ports internationaux. Elles recommandent également aux autres pays de partager leurs informations avec l'OMS, de se concentrer sur la réduction de la propagation de l'infection et d'informer l'Organisation de toute mesure prise en matière de voyage.

■ Prospectives

En regard de sa gestion de la pandémie, en l'état actuel des critiques qui lui ont été faites, des enquêtes indépendantes paraissent nécessaires pour évaluer, en fonction des connaissances disponibles à chaque instant, s'il y a eu une attitude adaptée ou non des instances décisionnelles de l'OMS et, dans ce dernier cas, pour quelles raisons. Une telle enquête serait le meilleur moyen pour que l'OMS sorte renforcée du conflit sino-américain et n'apparaisse pas comme un instrument manipulé dans ce conflit, ce qu'elle semble avoir été.

Surtout, cette crise et la réponse de l'OMS, ainsi que ses déterminants, devraient conduire à évaluer si son rôle, ses statuts et son mode de fonctionnement sont adaptés aux contingences d'une crise sanitaire majeure. Ne faut-il pas lui donner un plus grand pouvoir d'enquête et d'accès aux sources, quel que soit le pays à l'origine d'une épidémie ?

Une réflexion s'impose qui peut, dans ses premières caractéristiques, être

simple : qu'est-ce que l'OMS ? Pourquoi avoir voulu créer une telle organisation ? Quelles sont ses fonctions et missions ? Pourquoi l'avoir dotée du statut d'organisation internationale et intergouvernementale ? Le statut et les moyens qui lui sont alloués permettent-ils à l'organisation de remplir sa ou ses missions (lire à ce sujet *Pandémopolitique. Réinventer la santé en commun*, éditions La Découverte, janvier 2021) ? L'OMS doit-elle être une organisation internationale ou supranationale ?

Cette dernière question est essentielle : une organisation supranationale est une entité qui dépasse le pouvoir de plusieurs États (elle est "supra", c'est-à-dire au-dessus) et n'est pas simplement un espace de coopération entre les États (cette dernière étant entre, c'est-à-dire "inter"). Une instance supranationale a des pouvoirs législatifs, ce qui n'est pas le cas d'une organisation internationale. Une instance supranationale est un regroupement international dans lequel le pouvoir de l'instance dépasse celui des membres qui la composent dans l'intérêt commun de tous. De ce fait, ses décisions doivent être prises en commun et s'appliquer à chacun de ses membres, passant au-dessus ou en place des règlements nationaux antérieurs, un peu comme le sont les décisions de l'Union européenne pour ses membres, notamment en matière de commerce. En ce sens, une organisation supranationale est une structure administrative qui dépasse les limites des États et se différencie des organisations internationales par le fait qu'en son sein les décisions sont prises par des institutions propres à l'organisation, et non par réunion de chefs d'État ou de leurs représentants.

On entrevoit dans ces notions que la création de l'OMS est une étape vers un souhait exprimé par les nations, au sortir de la Seconde guerre mondiale, d'adopter des règles sanitaires permettant de promouvoir la santé, mais que les contingences nationales et pratiques n'ont pas permis d'en faire une instance

supranationale mais seulement internationale. On conçoit par ailleurs, qu'il est difficile – et l'exemple des populismes nationalistes et les contingences des pensées souverainistes est là pour le rappeler – et qu'il sera difficile, même concernant un sujet aussi emblématique et essentiel que la santé, d'aboutir un jour à ce qu'il y ait une instance sanitaire supranationale.

L'OMS constitue une avancée pour la santé mondiale mais encore imparfaite

Dans la logique du modèle préluant au développement des États souverains, telle qu'apparue aux termes du traité de Westphalie en 1648, telle qu'amplifiée au XIX^e siècle avec le développement de nombreux États comme l'Italie et l'Allemagne, telle que majorée au moment des grands mouvements de libération nationale d'après la Seconde guerre mondiale (décolonisation) puis à la chute de l'URSS, il est compréhensible qu'un État tienne à sa souveraineté et aux droits qui lui sont associés, comme l'autonomie et l'égalité de traitement notamment. Ces souhaits sont clairement des obstacles à ce que puisse exister une instance sanitaire supranationale. Mais, comme le disait paradoxalement un nationaliste convaincu, Charles de Gaulle, "*le gouvernement mondial est le rêve de tout homme sensé*". Il serait logique qu'en essayant d'avancer vers cet idéal type, inatteignable comme tout idéal, en prenant comme base le fait que la santé est un bien commun et comme corollaire que ce qui se passe dans un État souverain peut potentiellement gravement nuire à un autre État souverain, chacun de ces États souverains accepte de mettre en commun une réglementation sanitaire contraignante qui, tout en protégeant les autres États, le protégerait lui aussi.

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, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

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 R.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Lung,
Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche,
Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey,
Pr D. Loisan, 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. Foul, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juillard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoué,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafanelli, 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^{er} trimestre 2021

Sommaire

Mars 2021

n° 361



BILLET DU MOIS

- 3** Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde.
Un peu de géopolitique à propos de l'OMS
F. Diévert

LE DOSSIER

Actualités dans le RA à FEVG préservée

- 9** Éditorial
C. Tribouilloy
- 10** Comment conclure à un rétrécissement aortique paradoxal bas débit-bas gradient à fraction d'éjection préservée ?
C. Tribouilloy, Y. Bohbot
- 15** Rétrécissement aortique débit normal-bas gradient et fraction d'éjection conservée : mythe ou réalité ?
Y. Bohbot, C. Tribouilloy
- 21** Quand et comment évaluer à l'effort un rétrécissement aortique ?
S. Maréchaux, A. Altes, F. Levy
- 26** Faut-il élargir les indications opératoires dans le rétrécissement aortique asymptomatique à fraction d'éjection préservée ?
J.-L. Monin
- 31** En pratique, on retiendra

CAS CLINIQUES EN LIPOLOGIE

- 33** Une hypercholestérolémie d'allure familiale
E. Bruckert

REVUES GÉNÉRALES

- 35** Intérêt du coroscaner dans le dépistage cardiovasculaire en prévention primaire
A. Pasteur-Rousseau

ASTUCES POUR L'ANALYSE CRITIQUE D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

- 41** Pourquoi souvent préférer une étude multicentrique à une étude monocentrique ?
T. Pezel

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

Éditorial

Le rétrécissement valvulaire aortique calcifié est la valvulopathie la plus fréquente dans notre pays. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est dans la majorité des cas conservée et les patients demeurent longtemps asymptomatiques. Les quatre articles de ce dossier abordent des thèmes d'actualité dans ce domaine : la notion de rétrécissement aortique (RA) serré à fraction d'éjection préservée et bas gradient qui soulève de nombreuses interrogations, la place de l'échocardiographie d'effort dans le bilan et, enfin, le difficile problème des indications de remplacement valvulaire chez les patients asymptomatiques.



C. TRIBOUILLOY

Service de Cardiologie, CHU Amiens-Picardie, AMIENS.

>>> Le premier article discute du rétrécissement aortique paradoxal **bas débit**/bas gradient à fraction d'éjection préservée, véritable "piège" diagnostique et thérapeutique. Cette entité soulève de nombreuses controverses. En effet, le cardiologue peut être rassuré à tort devant un gradient bas et une fraction d'éjection conservée alors qu'il s'agit d'un authentique rétrécissement aortique serré, ou au contraire conclure à tort à un rétrécissement aortique paradoxal serré alors qu'il s'agit finalement d'un RA modéré. Cet article a pour but d'essayer de répondre aux nombreuses questions suscitées par cette entité : quelle en est la physiopathologie, la fréquence ? Quelle est la démarche diagnostique ? Quel pronostic ? Quelle prise en charge proposer en 2021 ?

>>> **Yohann Bohbot** discute ensuite du rétrécissement aortique à fraction d'éjection conservée bas gradient, mais avec **débit conservé**, forme la plus fréquente du RA bas gradient à fraction d'éjection conservée. Dans cet article, sont abordées les raisons qui peuvent expliquer l'association d'un bas gradient et d'un débit conservé lors de l'échocardiographie dans ce contexte de fraction d'éjection préservée et la controverse sur le pronostic et la prise en charge de cette forme particulière de sténose aortique, mythe pour certains qui la classent dans les rétrécissements modérés, réalité pour d'autres qui n'hésitent pas à la faire opérer.

>>> **Sylvestre Maréchaux** et **Alexandre Altes** font ensuite le point sur le rôle controversé de l'évaluation à l'effort d'un rétrécissement aortique, que ce soit par un test d'effort conventionnel, une épreuve d'effort cardiorespiratoire ou encore une échocardiographie d'effort. Ils nous montrent, basé sur leur expérience, l'intérêt de cette évaluation dans la stratification du risque en présence d'un RA serré asymptomatique, intérêt récemment remis en question par d'autres équipes comme celle de Bichat.

>>> Enfin, **Jean-Luc Monin** fait le point sur les indications actuelles de remplacement valvulaire aortique dans le RA serré asymptomatique. Ce sujet, qui fait couler beaucoup d'encre depuis des années, est toujours l'objet d'âpres discussions dans les congrès. L'auteur nous donne sa vision pour l'avenir vers un élargissement de ce type d'indications.

Un grand merci à tous les auteurs qui ont contribué à la réalisation de ce dossier sur le rétrécissement aortique, valvulopathie qui n'a pas fini de faire parler d'elle.

Très bonne lecture !

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

Comment conclure à un rétrécissement aortique paradoxal bas débit-bas gradient à fraction d'éjection préservée ?

RÉSUMÉ : Le rétrécissement aortique serré paradoxal (RAP) a suscité ces dernières années de nombreuses controverses. Il est défini par une surface valvulaire aortique $< 1 \text{ cm}^2$, un débit abaissé (volume d'éjection systolique indexé $< 35 \text{ mL/m}^2$), un bas gradient (gradient moyen $< 40 \text{ mmHg}$) et une fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche (VG) conservée ($> 50 \%$).

L'association FE conservée-bas gradient et RA serré s'explique par un VG hypertrophié de petit volume à l'origine d'un bas débit et d'une diminution du volume d'éjection systolique. Sa fréquence au sein des RA serrés à FE préservée est plus basse qu'initialement rapporté, inférieure à 5 % dans les séries récentes. En effet, de nombreux patients initialement considérés comme atteints d'un RAP à FE conservée ont en fait un RA modéré ou un RA classique à haut gradient.

En pratique, le diagnostic n'est retenu qu'après une évaluation comprenant une succession d'étapes détaillées dans cet article. Le clinicien doit donc suivre une démarche diagnostique rigoureuse pour identifier les véritables RAP serrés finalement peu fréquents et rechercher une symptomatologie fonctionnelle liée à la valvulopathie. Le remplacement valvulaire par voie percutanée ou chirurgie n'est envisagé que chez les patients symptomatiques, après validation de l'indication par la Heart Team, en s'assurant que les symptômes sont à priori bien liés à la valvulopathie.



C. TRIBOUILLOY, Y. BOHBOT
Service de Cardiologie,
CHU Amiens-Picardie, AMIENS.

En raison du vieillissement de la population, le rétrécissement aortique (RA) calcifié est la valvulopathie native la plus fréquente en Europe. Il est actuellement défini par la Société Européenne de Cardiologie [1] par une vitesse transaortique maximale ($V_{\max}$) $\geq 4 \text{ m/s}$, un gradient moyen (GM) $\geq 40 \text{ mmHg}$ et une surface valvulaire aortique (SAo) $\leq 1 \text{ cm}^2$ ou $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Néanmoins, ces paramètres sont discordants chez 20 à 30 % des patients [2] en présence d'une fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche (VG) préservée. Ces discordances correspondent, dans la très grande majorité des cas, à un GM $< 40 \text{ mmHg}$ (ou une $V_{\max} < 4 \text{ m/s}$) en faveur d'un RA modéré et une SAo $< 1 \text{ cm}^2$ (ou $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) plaidant pour un RA serré. Une classification des RA

serrés à FE préservée (définis par une SAo $< 1 \text{ cm}^2$ ou $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ et une FE $> 50 \%$) en 4 groupes est utilisée. Elle est basée sur le GM ($< \text{ou} \geq 40 \text{ mmHg}$) et le volume d'éjection systolique indexé (VESi) ($< \text{ou} \geq 35 \text{ mL/m}^2$) (**tableau I**).

Les deux premiers groupes correspondent aux patients "concordants" dont la SAo est $\leq 1 \text{ cm}^2$ et le GM $\geq 40 \text{ mmHg}$, soit avec un VESi normal $\geq 35 \text{ mL/m}^2$ (RA serré haut gradient-débit normal), soit avec un VESi bas $< 35 \text{ mL/m}^2$ (RA serré haut gradient-bas débit). Le caractère sévère du RA sur le plan hémodynamique ne fait ici aucun doute. Les deux autres groupes sont aussi caractérisés par une SAo $< 1 \text{ cm}^2$ mais avec un "bas gradient" $< 40 \text{ mmHg}$ malgré la FE préservée, soit avec un VESi normal

Auteurs	Débit normal/ haut gradient	Débit normal/ bas gradient	Bas débit/ haut gradient	Bas débit/ bas gradient
Adda <i>et al.</i> [6] (n = 340)	63 %	15 %	13 %	9 %
Lancellotti <i>et al.</i> [7] (n = 150)	52 %	31 %	10 %	7 %
Mohty <i>et al.</i> [8] (n = 768 [KT])	50 %	22 %	15 %	13 %
Eleid <i>et al.</i> [9] (n = 1704)	73 %	21 %	3 %	3 %
Ringlé <i>et al.</i> [10] (n =)		10 %		2 %

Tableau 1 : Classification et fréquence des RA à FE préservée (> 50 %) en quatre groupes en fonction du débit cardiaque et du gradient transvalvulaire aortique. VES indexé supérieur (débit normal) ou inférieur (bas débit) à 35 mL/m²; gradient moyen supérieur (haut gradient) ou inférieur (bas gradient) à 40 mmHg.

≥ 35mm/m² (RA bas gradient, débit normal), soit avec un VESi bas < 35 mL/m² (RA bas gradient/bas débit, ou RA paradoxal).

Le caractère véritablement sévère du RA chez ces patients avec FE préservée, qui ont une SAo en faveur d'un RA sévère et un gradient plus bas que celui que l'on attend, fait l'objet de controverses. Il est habituellement admis que les RA avec SAo < 1 cm², débit normal et bas gradient correspondent le plus souvent à des RA non serrés [1, 3, 4], bien que cela soit contesté par certains auteurs. Cette entité est discutée dans un article dédié de ce dossier. Le groupe de patients qui nous intéresse ici est celui des patients avec SAo < 1 cm², débit abaissé (VESi < 35 mL/m²) et bas gradient (GM < 40 mmHg), encore appelé **RA paradoxal** (*fig. 1*). Cette forme de RA rapportée en 2007 par l'équipe de Québec [5] suscite encore de nombreuses questions auxquelles nous allons essayer de répondre. Quelles en sont la physiopathologie, la fréquence? Quelles sont les difficultés diagnostiques? Quel est son pronostic? Quelle prise en charge proposer en 2021?

■ Physiopathologie – fréquence

Les patients avec RA paradoxal sont le plus souvent des personnes âgées et

des femmes. L'HTA est très fréquente, souvent associée à une diminution de la compliance artérielle systémique [5]. Sur physiopathologie, l'association FE conservée-bas GM et RA serré est expliquée par un remodelage concentrique du ventricule gauche (VG) avec petits volumes VG à l'origine d'une diminution du VES et du débit en dépit d'une FE conservée (*fig. 2*), ce qui explique le bas gradient. Ces patients avec remodelage concentrique VG et FE préservée ont une altération de la contractilité longitudinale reflétée par une diminution du *strain* global longitudinal VG en *speckle tracking* [6]. Initialement consi-

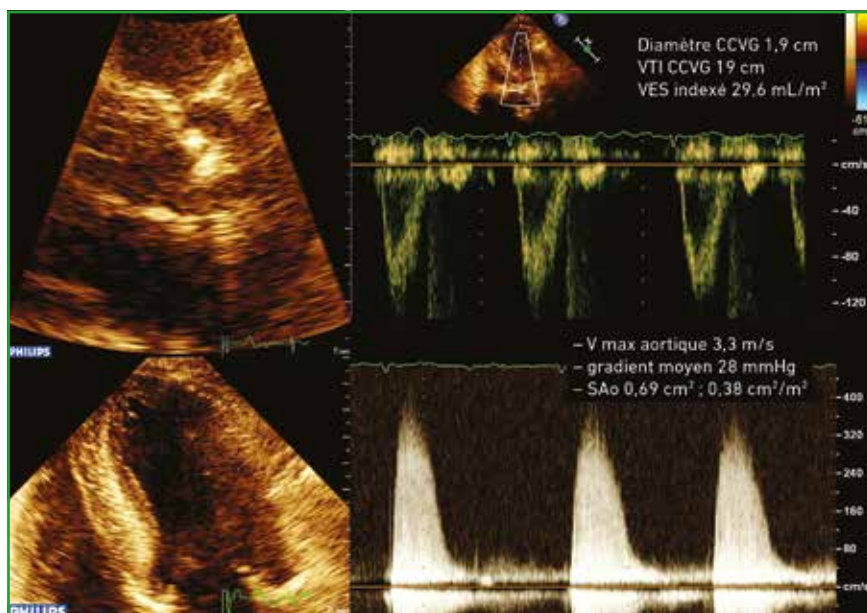


Fig. 1 : Patiente de 75 ans (surface corporelle 1,82 cm²), hypertendue, atteinte d'un rétrécissement aortique calcifié serré paradoxal : vitesse maximale aortique à 3,3 m/s, gradient moyen VG/aorte à 28 mmHg, surface fonctionnelle calculée par équation de continuité à 0,69 cm² soit 0,38 cm²/m², volume d'éjection systolique indexé à 29,6 mL/m². On note une franche HVG et un VG de petit volume.

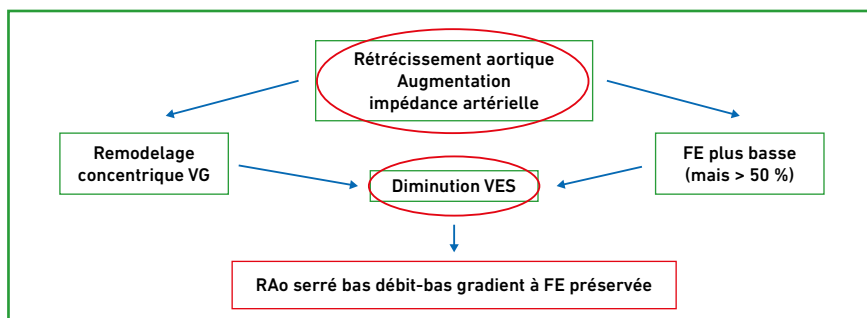


Fig. 2 : Physiopathologie du rétrécissement aortique paradoxal.

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

déré comme fréquent (plus de 20 % des RA serrés), la fréquence du RA paradoxal au sein des RA serrés à FE préservée – < 5 % dans notre expérience – varie dans les séries récentes de la littérature de 2 à 13 % [3, 7-10]. La plupart des RA serrés en termes de surface valvulaire ont donc des paramètres (GM, Vmax, SAo) concordants.

Les difficultés du diagnostic

Devant des données échocardiographiques initiales en faveur d'un RA paradoxal, le problème est d'identifier les "vrais" RA serrés. Le risque est en effet de retenir à tort le diagnostic de RA paradoxal, entité moins fréquente qu'on ne le pensait initialement. Il faut écarter une insuffisance cardiaque à FE préservée associée à un RA modéré ou au contraire s'assurer qu'il ne s'agit finalement pas d'un RA classique haut gradient dont le GM a été sous-estimé. Par ailleurs, l'attention a récemment été attirée dans ce contexte d'HVG et de FE préservée sur l'association relativement fréquente à une amylose cardiaque TTR chez ces patients âgés [11]. L'amylose cardiaque peut être associée à un véritable RA paradoxal serré ou à une pseudo-sténose aortique sur valve aortique remaniée par diminution de débit secondaire à la physiologie VG restrictive. Le clinicien doit donc penser à une éventuelle amylose associée au RA paradoxal et ne pas hésiter à réaliser un bilan dans ce sens comprenant une scintigraphie aux diphosphonates.

En pratique, une approche rigoureuse basée sur une succession d'étapes va nous permettre de trancher entre un "vrai" RA paradoxal [12, 13] et un RA modéré ou un RA classique à haut gradient et FE préservée :

>>> Première étape : rechercher une HTA mal contrôlée par la mesure systématique lors de l'échocardiographie de la TA. En effet, une TA systolique élevée peut conduire à une diminution

du débit cardiaque et du gradient. Dans ce cas, l'échocardiographie est contrôlée à distance après normalisation de la pression artérielle [12, 13] et peut alors parfois objectiver un GM > 40 mmHg et rétablir le diagnostic de RA serré classique haut gradient.

>>> Deuxième étape : éliminer une erreur de mesure échocardiographique. Cette étape est fondamentale. En effet, ces erreurs peuvent conduire à conclure à tort à un RA paradoxal.

- La première est classique, liée à une sous-estimation du diamètre de la chambre de chasse VG qui conduit à une sous-estimation de la SAo calculée par l'équation de continuité [12, 13]. Cette mesure est souvent difficile en raison des calcifications et/ou d'une mauvaise échogénicité. De plus, sur le plan anatomique, des études en scanner ou l'IRM ont montré que cette chambre de chasse était parfois elliptique avec, dans ce cas, un risque de sous-estimation de la SAo par le calcul à partir du seul diamètre antéro-postérieur mesuré en échocardiographie (plus petit diamètre de l'ellipse).

- La deuxième erreur concerne le positionnement du volume d'échantillon Doppler pulsé lors de la mesure de l'ITV sous-aortique, source de sous-estimation ou de surestimation de cette ITV et donc de la SAo.

- La troisième erreur, fréquente, est la sous-estimation de la vitesse maximale aortique et du GM quand on utilise la seule voie apicale [10]. En effet, une vitesse > 4 m/s ou un GM > 40 mmHg est obtenu dans plus de 25 % des RA paradoxaux dans notre expérience après recours systématique aux voies parasternale droite, sus-sternale et sous-costale [10]. L'utilisation systématique de voies multiples, en particulier de la parasternale droite, permet donc souvent de "transformer" un RA paradoxal en un RA serré classique à haut gradient. Par ailleurs, si le VG est de volume normal et la FE conservée, le débit est à

priori conservé (en l'absence de valvulopathie mitrale sévère ou de CIV) et le VESi jugé bas par Doppler est probablement sous-estimé (sous-estimation du diamètre de la chambre de chasse ou de l'ITV sous-aortique). Le diagnostic de RA paradoxal est alors peu probable. Enfin, rappelons que des valeurs particulièrement basses de Vmax (< 3 m/s) ou de GM (< 20 mmHg) sont des arguments de poids contre le diagnostic de RA paradoxal serré à FE préservée.

>>> Troisième étape : en cas de petite BSA (*body surface area*), tenir compte de la surface corporelle pour ne pas surestimer la sévérité du RA. En effet, les patients avec un diagnostic de RA paradoxal ont parfois une petite taille et une petite BSA. Il est alors recommandé d'indexer la SAo "brute" à la BSA pour rechercher une discordance entre une SAo < 1 cm² et une SAo indexée > 0,6 cm²/m² [12, 13] qui conduit dans ce contexte de bas GM et de FE préservée au diagnostic de RA moyennement serré. Rappelons que l'indexation est à éviter chez le patient obèse où elle conduit au contraire à surestimer la sévérité du RA.

>>> Quatrième étape : éliminer une sous-estimation de la surface valvulaire aortique liée à un phénomène de recouvrement de pression. Le GM mesuré en échocardiographie, comparativement au gradient évalué par cathétérisme, ne prend pas en compte ce phénomène qui conduit chez certains patients à une surestimation du gradient Doppler et de l'ITV aortique. Cette dernière est significative chez les patients qui ont une petite aorte ascendante que l'on individualise habituellement par la mesure du diamètre de l'aorte à la jonction sino-tubulaire. Quand ce diamètre est < 30 mm, il est recommandé de tenir compte de ce phénomène de restitution de pression lors de l'échocardiographie et de calculer l'index de perte d'énergie (IPE = [SAo x SAA]/[SAA - SAo]). SAo dans cette formule correspond à la surface fonctionnelle aortique calculée par équation de continuité et SAA à la

surface de l'aorte ascendante calculée à partir du diamètre à la jonction sinotubulaire ($SAA = \pi D^2/4$). IPE correspond au calcul de la SAo prenant en compte ce phénomène de restitution de pression. Le RA serré est alors défini par un IPE $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Ces petites aortes sont rencontrées chez les patients de petite surface corporelle chez lesquels le calcul de l'IPE conduit à reclasser un grand nombre de ces RA paradoxaux dans le groupe des RA plus modérés [14].

>>> Cinquième étape : éliminer un RA “pseudo-sévère”. Cette entité est classique dans le RA bas gradient à FE basse et correspond à un état de bas débit conduisant à une ouverture incomplète de la valve ($SAo < 1 \text{ cm}^2$) dans un contexte de RA modéré et de dysfonction VG [15]. Dans un travail multicentrique, un taux de plus de 30 % de “pseudo-sténoses” est rapporté dans le RA paradoxal. Cette situation peut être démasquée par une majoration de la SAo liée à l'augmentation du débit lors d'une échocardiographie à la dobutamine à faible dose ou à l'effort [15]. Au contraire, l'augmentation du débit associée à un GM qui se majore ($GM > 40 \text{ mmHg}$) et à une SAo qui demeure $< 1 \text{ cm}^2$ confortera le diagnostic de RA paradoxal serré. Néanmoins, il est souvent difficile, lors de l'écho de stress, de majorer significativement le débit cardiaque de ces patients qui ont de petits volumes VG et de démasquer une réserve “d'ouverture” de la valve aortique. L'examen est alors non informatif en raison de la physiologie “restrictive” du VG, ce qui explique que peu d'équipes le pratiquent dans ce contexte.

>>> Sixième étape : mesurer systématiquement le score calcique aortique valvulaire aortique par scanner non injecté. **Ce score, bien corrélé à la sévérité du RA, a actuellement une place importante pour confirmer la sévérité du RA paradoxal** [16]. Il permet une quantification semi-automatique rapide et non invasive de la masse calcique valvulaire, sans injection de produit de contraste,

au prix d'une faible irradiation. Quantitativement, un score $> 2000 \text{ UA}$ chez l'homme (valeurs prédictives positive et négative de 88 % et 82 % [16]) ou $> 1200 \text{ UA}$ chez la femme (valeurs prédictives positive et négative de 93 % et 79 % [16]) est un argument robuste en faveur d'un RA sévère. Au-dessus de 3000 UA chez l'homme et de 1600 UA chez la femme, un RA serré est très probable (valeur prédictive positive de 95 % pour les deux sexes [16]). En dessous de 1600 chez l'homme et de 800 chez la femme, un RA serré est peu probable, ce qui conduit à remettre en question le diagnostic de RA serré (erreurs de mesure échocardiographique, chambre de chasse VG elliptique, pseudo-sténose).

Ce score est donc utile pour confirmer ou écarter le diagnostic de RA serré. Malheureusement, il existe une zone grise relativement large (pour environ 15 % des patients) où l'on ne peut conclure. Ce score ne résout donc pas à lui seul le problème du diagnostic du RA paradoxal, mais fait entièrement partie de cette approche diagnostique. On peut aussi, en cas de doute, compléter le bilan par une mesure de la surface valvulaire anatomique par scanner injecté ou IRM. Le scanner injecté permet aussi au mieux d'évaluer la géométrie et la surface de la chambre de chasse VG.

>>> Septième étape : si, après ces six étapes, le doute persiste quant à la sévérité du RA, on n'hésitera pas à pratiquer un cathétérisme cardiaque gauche et droit.

Pronostic

Le pronostic du RA paradoxal est controversé [3, 5, 17-19]. L'équipe de Québec a initialement rapporté que le RA paradoxal était le stade le plus avancé et le plus sévère du RA serré à FE conservée [5]. Néanmoins, une étude rétrospective a montré que ces patients évoluent le plus souvent vers le RA classique à haut gradient (majoration du GM et réduction de la SAo), ce qui va contre

cette hypothèse [20]. Certaines équipes ont rapporté un pronostic plus péjoratif du RA paradoxal par comparaison au RA serré classique sous traitement médical et souligné une sous-utilisation du traitement chirurgical en raison d'une méconnaissance ou d'une sous-estimation de la sévérité de cette entité [5, 7, 17]. D'autres études, au contraire, sont en faveur d'un pronostic du RA paradoxal proche de celui des RA modérés [3, 18, 19].

Les résultats de l'ensemble de ces études non randomisées sont sujets à caution, même si elles utilisent des analyses multivariées ou des méthodes statistiques d'appariement afin de s'affranchir des différences entre les groupes. De plus, ces études ont probablement inclus de nombreux patients qui n'étaient pas porteurs d'un véritable RA paradoxal, le diagnostic ne suivant pas une démarche diagnostique standardisée. On peut aussi émettre l'hypothèse que la surmortalité observée par certaines équipes n'est pas entièrement liée à la valvulopathie, mais à une éventuelle insuffisance cardiaque à “FEVG préservée” associée, par exemple secondaire à l'HTA ou à une amylose, à la fibrillation atriale qui est fréquente et/ou à des comorbidités extracardiaques parfois lourdes.

Les indications de remplacement valvulaire

En pratique, le clinicien doit suivre une démarche diagnostique rigoureuse pour identifier les véritables RA serrés paradoxaux et évaluer l'éventuelle symptomatologie fonctionnelle liée à la valvulopathie. La mesure du score calcique nous paraît très utile dans cette démarche. En effet, ce groupe de patients est hétérogène, comprenant de vrais RA serrés que l'on se doit d'identifier à côté de RA modérés ou de RA serrés classiques à haut gradient. L'indication de remplacement valvulaire (TAVI ou chirurgie) selon les recommandations européennes [1] est retenue chez les patients **symptomatiques** (indication

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

de classe IIa), après s'être assuré qu'il s'agit d'un RA véritablement serré et que les symptômes sont bien liés à la valvulopathie [1]. Le lien symptomatologie fonctionnelle-RA paradoxal est souvent loin d'être évident chez ces patients âgés, majoritairement hypertendus, parfois coronariens ou en fibrillation atriale, qui ont souvent des comorbidités extracardiaques.

En présence d'une dyspnée, il est important de rechercher une autre cause d'essoufflement, de doser le BNP ou le pro-BNP et de vérifier l'hémoglobine. Un "petit VG hypertrophié" doit aussi faire évoquer une amylose associée [11] qui, quand elle est présente, est un élément supplémentaire à prendre en compte quand on discute de la prise en charge. Des résultats satisfaisants du remplacement valvulaire par TAVI ou par chirurgie chez des patients symptomatiques sélectionnés par la Heart Team sont rapportés. Il n'y a pas actuellement d'indication de remplacement valvulaire aortique isolé par TAVI ou chirurgie chez les patients asymptomatiques atteints d'un RA paradoxal serré.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
2. MINNERS J, ALLGEIER M, GOHLKE-BAERWOLF C *et al.* Inconsistencies of echocardiographic criteria for grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*, 2008;29:1043-1048.
3. TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, MARÉCHAUX S *et al.* Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:55-66.
4. CHADHA G, BOHBOT Y, RUSINARU D *et al.* Outcome of Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Propensity-Matched Study. *J Am Heart Assoc*, 2019;8:e012301.
5. HACHICHA Z, DUMESNIL JG, BOGATY *et al.* Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*, 2007;115:2856-2864.
6. ADDA J, MIELOT C, GIORGI R *et al.* Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012;5:27-35.
7. LANCELLOTTI P, MAGNE J, DONAL E *et al.* Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:235-243.
8. MOHTY D, MAGNE J, DELTREUIL M *et al.* Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction : a cardiac catheterization study. *Circulation*, 2013;128:11 Suppl1:S235-242.
9. ELEID MF, SORAJJA P, MICHELENA HI *et al.* Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*, 2013;128:1781-1789.
10. RINGLE A, CASTEL AL, LE GOFFIC C *et al.* Prospective assessment of the frequency of low gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Critical impact of aortic flow misalignment and pressure recovery phenomenon. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:518-527.
11. TERNACLE J, KRAPF L, MOHTY D *et al.* Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:2638-2651.
12. PIBAROT P, CLAVEL MA. Management of paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:67-71.
13. TRIBOUILLOY C, RUSINARU D. Diagnosis of paradoxical low-flow/low-gradient aortic stenosis: a complex process! *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:135-138.
14. ALTES A, RINGLE A, BOHBOT Y *et al.* Clinical significance of energy loss index in patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020;21:608-615.
15. CLAVEL MA, ENNEZAT PV, MARÉCHAUX S *et al.* Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013;6:175-183.
16. CLAVEL MA, MESSIKA-ZEITOUN D, PIBAROT P *et al.* The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:2329-2338.
17. CLAVEL MA, DUMESNIL JG, CAPOULADE R *et al.* Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1259-1267.
18. MAES F, BOULIF J, PIERARD S *et al.* Natural history of paradoxical low gradient "severe" aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014;7:714-722.
19. JANDER N, MINNERS J, HOLME I *et al.* Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*, 2011;123:887-895.
20. TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, CHARLES V *et al.* Progression of low-gradient, low-flow, severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2015;116:612-617.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

Rétrécissement aortique débit normal-bas gradient et fraction d'éjection conservée : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : La forme la plus fréquente de rétrécissement aortique à “bas gradient” se caractérise par la présence concomitante d’une surface valvulaire aortique $< 1 \text{ cm}^2$, d’un gradient moyen $< 40 \text{ mmHg}$, d’une fraction d’éjection du ventricule gauche préservée ($\text{FEVG} > 50 \%$) et d’un débit normal (volume d’éjection systolique indexé $\geq 35 \text{ mL/m}^2$).

Cette forme intrigante appelée à “débit normal-bas gradient” à FEVG préservée est un sujet de débat. Certaines études suggèrent que cette entité est une forme modérée de sténose aortique, tandis que d’autres travaux laissent entendre que ces patients tirent bénéfice du remplacement valvulaire aortique. Dans cet article, nous discutons des raisons pouvant expliquer la présence à l’échocardiographie d’un bas gradient en cas de débit conservé ainsi que de la controverse concernant le pronostic et la prise en charge de cette forme particulière de sténose aortique.



Y. BOHBOT, C. TRIBOUILLOY
CHU Amiens-Picardie, AMIENS.

Le rétrécissement aortique (RA) calcifié est la valvulopathie la plus fréquente en Europe. Il représente un problème majeur de santé publique du fait du vieillissement de la population [1]. Un RA serré est classiquement défini par l’association d’un gradient moyen transvalvulaire $\geq 40 \text{ mmHg}$ (et/ou d’une vitesse maximale transaortique $\geq 4 \text{ m/s}$) et d’une surface valvulaire aortique (SAo), calculée par l’équation de continuité en échocardiographie trans-thoracique $< 1 \text{ cm}^2$ [2]. Cependant, des discordances entre gradient ($< 40 \text{ mmHg}$) et surface ($< 1 \text{ cm}^2$) sont observées chez environ 30 % des patients [3].

En cas de bas débit cardiaque lié à une dysfonction ventriculaire gauche, le gradient moyen étant dépendant du débit, il est logique et attendu d’observer une discordance entre gradient et surface. On parle alors de RA serré à bas débit-bas gradient “classique”. Lorsque la fraction d’éjection du ventricule gauche (FEVG)

est conservée ($> 50 \%$), il est également possible d’avoir un bas débit (défini arbitrairement comme un volume d’éjection systolique [VES] indexé à la surface corporelle $< 35 \text{ mL/m}^2$) notamment en cas de ventricule gauche hypertrophié de petit volume (*cf. article précédent*) [2-4].

Il convient de noter que ces deux dernières formes ne représentent que la moitié des cas discordants de RA. En effet, la forme la plus répandue de RA serré à bas gradient se caractérise en échocardiographie par la présence concomitante d’une surface valvulaire aortique $< 1 \text{ cm}^2$, d’un gradient moyen $< 40 \text{ mmHg}$, d’une FEVG $> 50 \%$ et d’un débit conservé ($> 35 \text{ mL/m}^2$) (*fig. 1*) [2, 3]. Cette forme intrigante appelée à “débit normal-bas gradient” (*normal-flow low-gradient severe aortic stenosis* pour les Anglo-Saxons) suscite de nombreuses interrogations en termes de physiopathologie et de pronostic, et sa prise en charge est débattue.

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

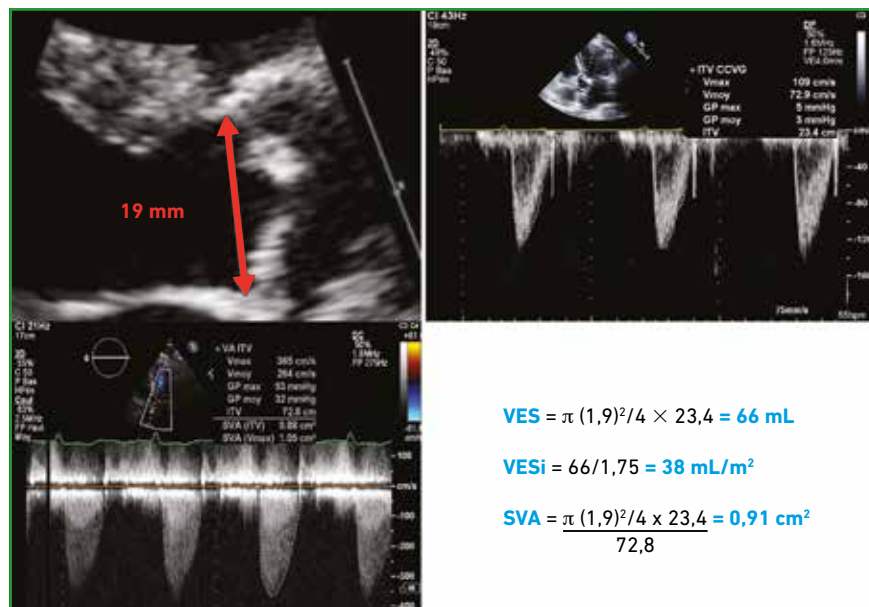


Fig. 1 : Exemple de RA "serré" à DN-BG chez une patiente de 81 ans. La surface valvulaire aortique est calculée à 0,91 cm² avec un gradient moyen à 32 mmHg et un volume d'éjection systolique indexé à la surface corporelle (1,60 m pour 66 kg : 1,75) calculé à 38 mL/m².

Comment expliquer un bas gradient en cas de débit conservé ?

Le gradient moyen transvalvulaire aortique dépend fortement du débit cardiaque. Ainsi, un bas gradient peut s'expliquer en cas de bas débit. Cependant, en présence d'un débit nor-

mal, l'association d'un bas gradient et d'une surface valvulaire aortique < 1 cm² est difficile à conceptualiser. Plusieurs explications peuvent être proposées, notamment les erreurs de mesure, des particularités anatomiques, des incohérences dans les critères diagnostiques du RA et la présence d'un VES normal avec un *flow rate* abaissé.

1. Erreurs de mesure

L'évaluation échocardiographique du RA nécessite une approche rigoureuse et méthodique. En effet, les erreurs de mesure sont nombreuses et sont de loin la première cause de discordance entre gradient et surface.

>>> L'erreur la plus classique est de se contenter de la seule voie apicale pour l'enregistrement du flux aortique en Doppler continu. En effet, l'utilisation d'une approche "multivoie" (parasternale droite ++, suprasternale, sus-claviculaire et sous-costale) avec une sonde Pedoff ou même une sonde 2D classique (**fig. 2**) permet d'obtenir des gradients plus élevés que par voie apicale dans au moins 1 cas sur 4. Ainsi, certains patients sont étiquetés à tort comme RA "serré" à débit normal-bas gradient (DN-BG) alors qu'il s'agit en réalité d'authentiques RA serrés à haut gradient. Dans le travail prospectif de Ringle *et al.* [5], environ 1/3 des patients avec un RA "serré" à DN-BG sont ainsi reclassifiés en RA à haut gradient avec l'approche multivoie.

>>> Le calcul de la surface valvulaire aortique fait intervenir plusieurs paramètres dans l'équation, chacun pouvant

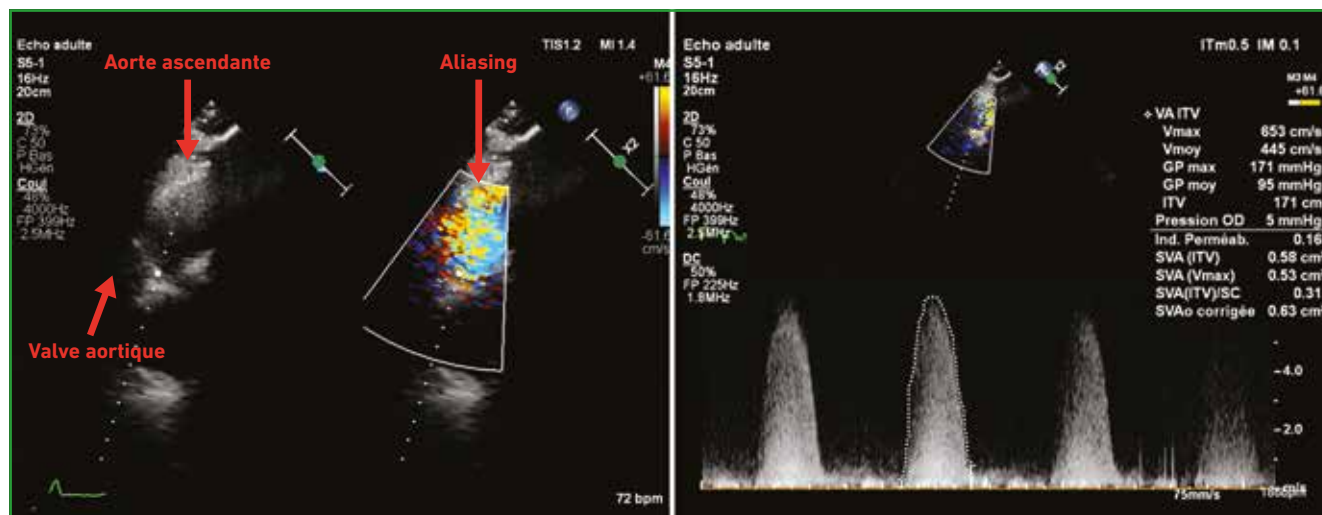


Fig. 2 : Enregistrement du flux Doppler continu d'une sténose aortique à haut gradient par voie parasternale droite à l'aide d'une sonde 2D classique permettant de visualiser l'*aliasing* dans l'aorte ascendante pour avoir un alignement optimal.

être pris en défaut. Il est donc source de nombreuses erreurs de mesure :

- la mesure du diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) peut s'avérer difficile en cas de RA très calcifié. Elle doit être mesurée avec précaution, en zoomant et en moyennant plusieurs mesures. Son diamètre étant porté au carré dans l'équation de continuité, chaque sous-estimation de 1 mm fera sous-estimer la surface valvulaire d'environ 0,1 cm² ;

- une autre erreur potentielle concerne le positionnement du volume de l'échantillon Doppler pulsé pour la mesure de l'intégrale temps-vitesse de la CCVG, ce qui conduit à une possible sous-estimation ou surestimation de cette intégrale temps-vitesse et donc du débit cardiaque mais aussi de la surface valvulaire aortique. Il faut faire attention de bien placer ce volume d'échantillonnage à environ 1 cm de la valve aortique et d'obtenir un beau flux laminaire. Trois mesures doivent être moyennées en rythme sinusal et au moins 5 en cas d'arythmie.

2. Particularités anatomiques

Même lorsque la mesure échocardiographique du diamètre de la CCVG est de bonne qualité, il est possible de sous-estimer sa surface. En effet, dans l'équation de continuité on considère que la CCVG est circulaire. Cependant, des données de scanner [6] et d'IRM cardiaques [7] ont montré que sa forme est le plus souvent elliptique, parfois très asymétrique, et que le diamètre mesuré en échocardiographie est souvent le plus petit diamètre de l'ellipse (**fig. 3**). Ainsi, certains patients seront étiquetés à tort comme RA "serré" à DN-BG alors qu'il s'agit en réalité de sténoses modérées avec des CCVG très asymétriques.

Selon le travail de Chin *et al.* [7], cette sous-estimation de la surface de la CCVG pourrait expliquer jusqu'à 40 % des cas de discordance gradient-surface en échocardiographie. Certains auteurs proposent d'intégrer la surface de la CCVG obtenue par planimétrie en IRM [8, 9]

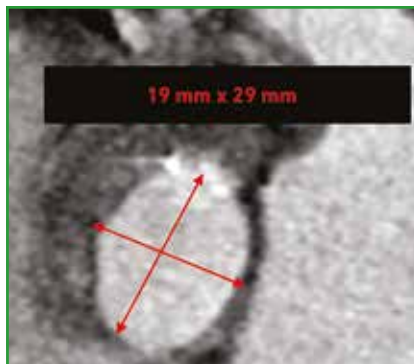


Fig. 3 : Exemple de chambre de chasse ventriculaire gauche très asymétrique en scanner chez un patient porteur d'un RA à DN-BG. Le diamètre mesuré à 19 mm correspond à celui mesuré en échocardiographie alors que le diamètre orthogonal est mesuré à 29 mm. On comprend ici les limites de l'équation de continuité lorsque la chambre de chasse n'est pas circulaire.

ou en scanner [10] dans l'équation de continuité aux données Doppler (imagerie hybride). Dans ce cas, le seuil de surface pour définir un RA serré par cette technique hybride est plus haut, de l'ordre de 1,2 cm² [8-10].

3. Incohérences dans les critères diagnostiques du RA

L'entité de RA "serré" à DN-BG peut aussi s'expliquer en partie par les incohérences dans les critères diagnostiques échocardiographiques du RA. En effet, des études cliniques utilisant des données échocardiographiques de patients avec débit normal et FEVG conservée ont montré qu'une surface valvulaire aortique de 1,0 cm² correspond en moyenne à un gradient moyen de 30 mmHg alors qu'une surface valvulaire de 0,8 cm² correspond à un gradient moyen de 40 mmHg [3, 11]. Ainsi, certains patients à la frontière entre le RA modéré et le RA serré peuvent présenter des discordances gradient-surface en raison de ces incohérences entre les seuils de sévérité de gradient et de surface.

4. VES normal et "flow rate" bas

Certains auteurs considèrent que le *flow rate* (c'est-à-dire le VES divisé par le temps d'éjection du VG) devrait être pris

en compte dans le RA à bas gradient à la place du VES. Le rationnel est que le gradient moyen est lié au VES, mais aussi à la fréquence cardiaque (et donc au temps d'éjection). Certains patients peuvent avoir un VES normal (> 35 mL/m²) mais un *flow rate* réduit (< 200 mL/s), qui serait responsable du bas gradient. Ainsi, chez certains patients atteints de RA "serré" à DN-BG, la discordance gradient-surface pourrait s'expliquer par un *flow rate* abaissé [12].

Pronostic et prise en charge : la controverse

Le pronostic et la prise en charge des RA "serrés" à DN-BG font l'objet de débats. Certaines études ont suggéré un mauvais pronostic de cette entité sous traitement médical [13-14]. Selon une méta-analyse, le pronostic du RA "serré" à DN-BG et FEVG préservée serait comparable à celui du RA serré à haut gradient et FEVG préservée et le remplacement valvulaire aortique (RVA) chez ces patients serait associé à une diminution de 52 % du risque relatif de mortalité [13]. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution pour trois raisons :

- premièrement, les auteurs ont regroupé différentes études observationnelles dans cette méta-analyse avec des populations très différentes ;
- deuxièmement, les auteurs n'ont pas évalué le pronostic en fonction du type de RVA (chirurgical ou percutané) ;
- enfin et surtout, dans ces études, le RVA est souvent réalisé au cours du suivi à distance de l'inclusion et ainsi pas forcément au stade de RA "serré" à DN-BG, mais à priori souvent au stade de RA serré à haut gradient [13].

Les auteurs montrent donc dans ce travail que le RVA est supérieur au traitement médical lorsqu'il est réalisé au moment où il est indiqué et donc pas forcément au stade de DN-BG ! Seul un essai (idéalement randomisé) comparant les deux stratégies (RVA ou suivi médical attentif) au stade de RA "serré"

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

à DN-BG permettrait de répondre à cette question.

L'étude menée par Zusman *et al.* [14] est plus adaptée pour répondre à cette question du bénéfice du RVA dans cette forme particulière de sténose aortique. Les auteurs ont comparé de façon rétrospective le RVA réalisé dans les 6 mois au suivi médical attentif dans une population de patients symptomatiques avec RA "serré" à DN-BG. Ils rapportent une diminution de la mortalité toute cause et de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe RVA. Néanmoins, les patients du groupe RVA sont significativement plus jeunes et ont moins de comorbidités que ceux du groupe surveillance. Après ajustement à ces variables, l'analyse multivariée ne retrouve plus de bénéfice en termes de survie pour le RVA chirurgical. Seule la voie percutanée est associée à une meilleure survie dans cette population [14]. Ces études ont néanmoins conduit un groupe d'experts de plusieurs sociétés savantes américaines de cardiologie à encourager le RVA chez les patients porteurs de RA "serré" à DN-BG à FEVG préservée lorsqu'ils sont symptomatiques et que la valve est très calcifiée [15].

A contrario, les dernières recommandations européennes considèrent que ces patients ont des sténoses aortiques modérées et ne devraient pas être référés pour un RVA [2]. De plus, il n'y a pas un seul mot concernant cette entité dans les dernières recommandations sur les valvulopathies de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association (ACC/AHA) parues en 2020 [16]. Les patients atteints de RA "serré" à DN-BG sont majoritairement des femmes, avec une petite surface corporelle, des oreillettes gauches peu dilatées [17]. Ils ont des taux de BNP plus bas, moins d'hypertrophie ventriculaire gauche et moins d'altération de la fonction longitudinale que les autres formes de RA "serrés" [17].

Barone-Rochette *et al.* [18] ont rapporté dans une étude utilisant l'IRM car-

diacque que ces formes de RA ont de plus grandes surfaces valvulaires aortiques, moins d'hypertrophie et de remodelage concentrique du ventricule gauche en comparaison avec les formes à haut gradient, suggérant qu'il s'agirait de formes moins sévères.

D'après le travail de Lancellotti *et al.* [17], les patients asymptomatiques porteurs d'un RA "serré" à DN-BG ont un bon pronostic avec une survie sans événements cardiaques à 2 ans estimée à $83 \pm 6\%$, contre seulement $44 \pm 6\%$ pour les formes asymptomatiques à haut gradient.

Dans un travail mené par notre équipe en 2019 ayant inclus 154 patients porteurs de RA "serré" à DN-BG, 366 patients porteurs de RA modéré (SAo entre 1 et $1,3 \text{ cm}^2$) et 1055 patients avec RA à haut gradient et FEVG préservée, la survie à 6 ans est meilleure pour les formes à bas gradient et débit conservé que pour les formes à haut gradient

(*hazard ratio* ajusté à 1,86). La survie à 6 ans était comparable entre RA modéré et RA "serré" à DN-BG, même après ajustement ($p = 0,45$) et appariement par score de propension ($p = 0,52$) (*fig. 4*) [19]. Le taux de RVA à 6 ans est également comparable entre RA modéré et RA à DN-BG (respectivement 35 % et 39 % ; $p = 0,10$). Cependant, le recours au RVA est plus précoce dans les formes à DN-BG (25 % vs 14 % à 2 ans et 31 % vs 23 % à 4 ans) (*fig. 5*). Dans ce travail, les indications de RVA dans ces formes de RA "serré" à DN-BG étaient majoritairement l'évolution vers un RA serré à haut gradient symptomatique (89,5 %) et seuls 2 patients (5,2 %) ont été opérés au stade de DN-BG en raison de symptômes invalidants [19]. En effet, ces formes progressent le plus souvent vers le RA classique à haut gradient.

Dans un travail récent multicentrique, nous avons rapporté que la plupart des patients avec RA "serré" à DN-BG (84 % avec un suivi médian de 25 mois) pro-

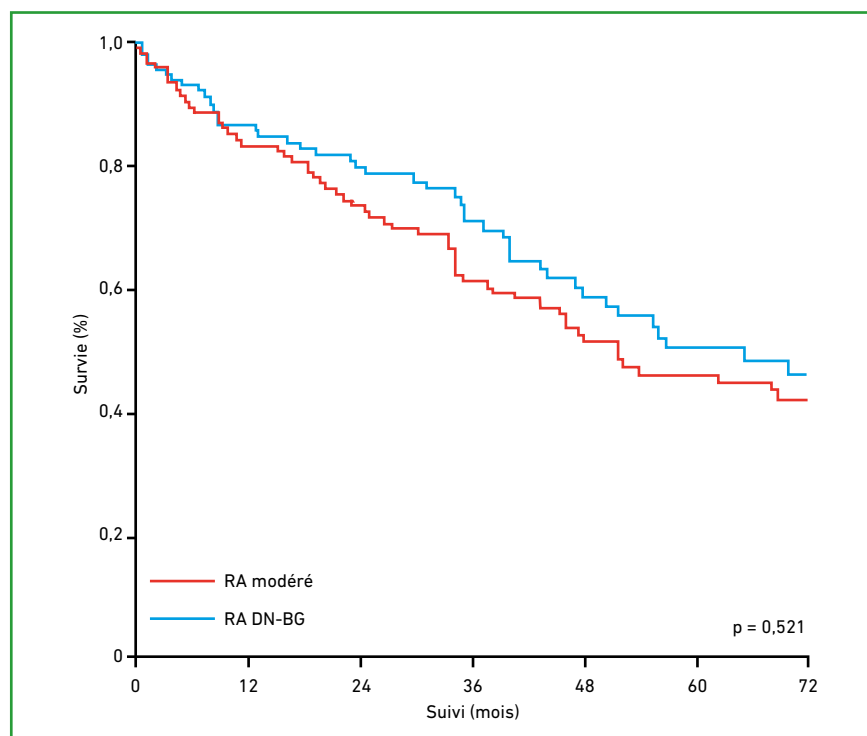


Fig. 4 : Comparaison de la survie à 6 ans entre patients avec RA à DN-BG et patients avec RA modéré après appariement par score de propension (d'après [19]).

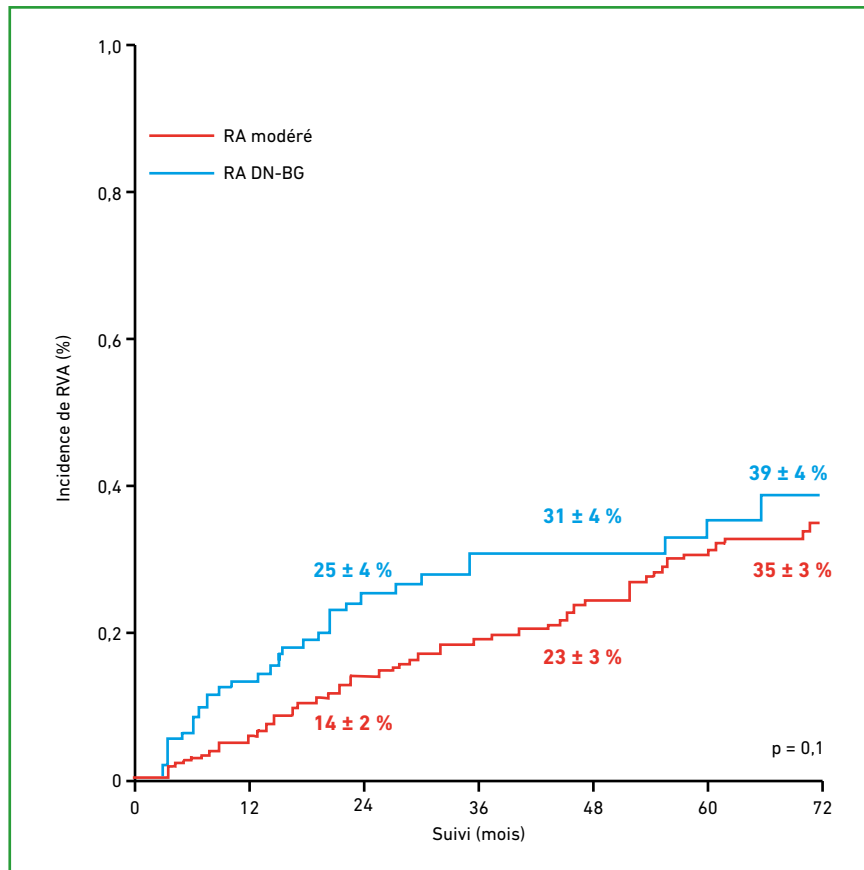


Fig. 5 : Comparaison de l'incidence cumulée de remplacement valvulaire aortique à 6 ans entre patients avec RA à DN-BG et patients avec RA modéré après appariement par score de propension (d'après [19]).

gressent en termes de paramètres hémodynamiques vers le RA serré à haut gradient (progression moyenne de + 4,3 mmHg/an) sans altération de la FEVG au cours du suivi [20]. Ces résultats suggèrent qu'il s'agirait d'une forme "intermédiaire" entre la sténose aortique modérée et la sténose aortique serrée à haut gradient qui nécessite un suivi rapproché.

■ Comment faire en pratique ?

La première question à se poser est avant tout celle de l'erreur de mesure. En effet, il s'agit de loin de la première cause de discordance entre gradient et surface. Après avoir éliminé une erreur de mesure, il ne faut pas hésiter à prescrire en première intention un score calcique valvulaire aortique. Le fait que la valve

ne soit pas ou peu calcifiée [2] et que le gradient moyen soit < 30 mmHg sont des arguments très forts pour considérer la sténose comme modérée. *A contrario*, un gradient dépassant 35 mmHg avec une valve très calcifiée est en faveur d'une sténose aortique serrée.

Ainsi, un score calcique < 800 chez la femme et < 1 200 chez l'homme sont des arguments solides pour écarter un RA serré [2]. Si le score calcique dépasse ces seuils, nous compléterons le bilan par un scanner cardiaque synchronisé sur l'électrocardiogramme pour réaliser une planimétrie de la valve aortique (mesure de la surface anatomique plus grande que la surface fonctionnelle) et évaluer la géométrie de la CCVG (asymétrique ?). En cas de doute persistant, le cathétérisme cardiaque peut s'avérer

très utile pour vérifier la valeur du VES, du gradient moyen et de la surface valvulaire aortique.

Après toutes ces étapes, si le patient est symptomatique et que le diagnostic de RA "serré" à DN-BG est toujours suspecté, il faudra confirmer que les symptômes du patient sont bien liés à la sténose aortique avant de considérer un RVA. Cette étape peut s'avérer difficile (voire impossible) chez des patients souvent âgés, avec des comorbidités pouvant participer à cette dyspnée et chez lesquels les tests d'effort ne sont pas toujours réalisables. De plus, la prévalence de la coronaropathie chez ces patients étant de l'ordre de 50 % [19], il ne faudra pas hésiter à réaliser une coronarographie pour rechercher des lésions coronaires susceptibles d'expliquer les symptômes du patient.

■ Conclusion

Pour conclure, le diagnostic de RA à DN-BG à FEVG préservée n'est pas un mythe mais bien une réalité. Cependant, sa prévalence est plus faible que celle rapportée dans la littérature lorsqu'on utilise une approche rigoureuse permettant de ne pas tomber dans certains pièges comme les erreurs de mesure ou les sténoses modérées avec CCVG très asymétriques. Le RA "serré" à DN-BG correspond vraisemblablement à une forme intermédiaire entre la sténose aortique modérée et le RA serré à haut gradient, qui nécessite un suivi clinique et échocardiographique rigoureux et rapproché, peut-être un peu plus rapproché que pour les RA modérés (un suivi semestriel nous semble adapté).

Comme souligné dans les dernières recommandations européennes, le RVA ne doit pas être proposé chez ces patients dont le RA doit être considéré jusqu'à preuve du contraire comme modéré [2]. Dans les cas douteux, il ne faut pas hésiter à orienter ces patients vers un centre expert, surtout lorsqu'ils sont symptomatiques.

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

BIBLIOGRAPHIE

1. IUNG B, DELGADO V, ROSENHEK R *et al.* Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*, 2019;140:1156-1169.
2. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
3. MINNERS J, ALLGEIER M, GOHLKE-BAERWOLF C *et al.* Inconsistencies of echocardiographic criteria for grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*, 2008;29:1043-1048.
4. TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, MARÉCHAUX S *et al.* Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:55-66.
5. RINGLE A, CASTEL AL, LE GOFFIC C *et al.* Prospective assessment of the frequency of low gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Critical impact of aortic flow misalignment and pressure recovery phenomenon. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:518-527.
6. DODDAMANI S, GRUSHKO MJ, MAKARYUS AN *et al.* Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2009;25:175-181.
7. CHIN CW, KHAW HJ, LUO E *et al.* Echocardiography underestimates stroke volume and aortic valve area: implications for patients with small-area low-gradient aortic stenosis. *Can J Cardiol*, 2014;30:1064-1072.
8. MAES F, PIERARD S, DE MEESTER C *et al.* Impact of left ventricular outflow tract ellipticity on the grading of aortic stenosis in patients with normal ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017;19:37.
9. Bohbot Y, Renard C, Manrique A *et al.* Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020;13:e010356
10. CLAVEL MA, MALOUF J, MESSIKA-ZEITOUN D *et al.* Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and Doppler echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:248-257
11. CASTEL AL, MARÉCHAUX S, LAAOUI J *et al.* Relationship between cutoff values of peak aortic valve velocity and those of other Doppler echocardiographic parameters of severity in patients with aortic stenosis and normal flow. *Echocardiography*, 2012;29:1150-1156.
12. CHAHAL NS, DRAKOPOULOU M, GONZALEZ-GONZALEZ AM *et al.* Resting aortic valve area at normal transaortic flow rate reflects true valve area in suspected-low gradient severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:1133-1139.
13. DAYAN V, VIGNOLO G, MAGNE J *et al.* Outcome and impact of aortic valve replacement in patients with preserved LVEF and low gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2594-2603.
14. ZUSMAN NS, PRESSMAN GS, BANAI S *et al.* Intervention versus observation in symptomatic patients with normal flow-low gradient severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:1225-1232.
15. BONOW RO, BROWN AS, GILLAM LD, *et al.* ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 appropriate use criteria for the treatment of patients with severe aortic stenosis: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Valve Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:2566-2598.
16. OTTO CM, NISHIMURA RA, BONOW RO *et al.* 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:450-500.
17. LANCELLOTTI P, MAGNE J, DONAL E *et al.* Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:235-243.
18. BARONE-ROCHETTE G, PIERARD S, SELDRUM S *et al.* Aortic valve area, stroke volume, left ventricular hypertrophy, remodeling, and fibrosis in aortic stenosis assessed by cardiac magnetic resonance imaging: comparison between high and low gradient and normal and low flow aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013;6:1009-1017.
19. CHADHA G, BOHBOT Y, RUSINARU D *et al.* Outcome of Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Propensity-Matched Study. *J Am Heart Assoc*, 2019;8:e012301.
20. CHADHA G, BOHBOT Y, LACHAMBRE P *et al.* Progression of Normal Flow Low Gradient "Severe" Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*, 2020;128:151-158.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

Quand et comment évaluer à l'effort un rétrécissement aortique ?

RÉSUMÉ : Le test d'effort est un élément important de la stratification du risque en cas de sténose aortique sévère asymptomatique. Le test d'effort conventionnel, si normal, du fait de sa bonne valeur prédictive négative, permet de mettre en œuvre une surveillance armée, en l'absence d'autres facteurs de mauvais pronostic.

En cas de dyspnée au test d'effort, et chez le sujet âgé ou peu actif, l'évaluation pourra être complétée par une échocardiographie Doppler d'effort (recherche d'une dégradation de la FEVG à l'exercice, large augmentation du gradient moyen à l'exercice) et/ou par une épreuve d'effort métabolique (mesure du pic de VO_2 , du pouls d' O_2 , du ratio VE/VCO_2). En l'absence de critères péjoratifs, le patient pourra bénéficier d'une surveillance armée et de tests sérieux [1].

Dans tous les cas, le suivi à l'effort de ces patients doit être mis en œuvre dans des centres spécialisés dans la prise en charge des valvulopathies (*Heart valve centers* ou centres des valvulopathies) et en utilisant la (ou les) technique(s) pour laquelle (lesquelles) l'expérience et l'expertise sont suffisantes [2].



S. MARÉCHAUX¹, A. ALTES¹, F. LEVY²

¹ Centre des valvulopathies, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de LILLE.

² Centre cardio-thoracique de MONACO.

Selon les recommandations actuelles, les patients porteurs d'une sténose aortique sévère symptomatique doivent bénéficier d'un remplacement valvulaire aortique par voie chirurgicale ou transcathéter (TAVI) selon leur profil de risque [3]. L'évaluation des symptômes à l'interrogatoire est toutefois souvent délicate. En effet, une dyspnée à l'effort d'apparition récente chez un sujet jeune actif est très facile à identifier et à relier à la sténose aortique (le plus souvent sur une valve bicuspidée) si elle est évaluée comme sévère.

À l'inverse, un certain nombre de patients, le plus souvent âgés, peu actifs, présentent des symptômes équivoques, par exemple une dyspnée ancienne modérée (stade II NYHA, patient dit "pauci-symptomatique"). L'imputabilité du rétrécissement aortique dans la dyspnée peut par conséquent être délicate, avec un risque opératoire parfois non négligeable chez ces patients. L'évaluation à

l'effort dans ce cas peut ainsi permettre de relier les symptômes à la sténose.

Nous proposons donc, dans cette courte synthèse, de préciser le rôle de l'évaluation à l'effort en cas de sténose aortique asymptomatique ou avec symptômes équivoques.

L'évaluation à l'effort s'intègre dans une stratification globale du risque du patient

En effet, en l'absence de données démontrant formellement la supériorité d'une prise en charge invasive sur un suivi conventionnel [4], la prise en charge des patients porteurs d'une sténose aortique sévère ou pauci-symptomatique repose sur une évaluation pronostique intégrant les données cliniques, paracliniques (imagerie et biologie) ainsi que leur évolutivité dans le temps (**fig. 1**). L'évaluation à l'effort n'est en pratique

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

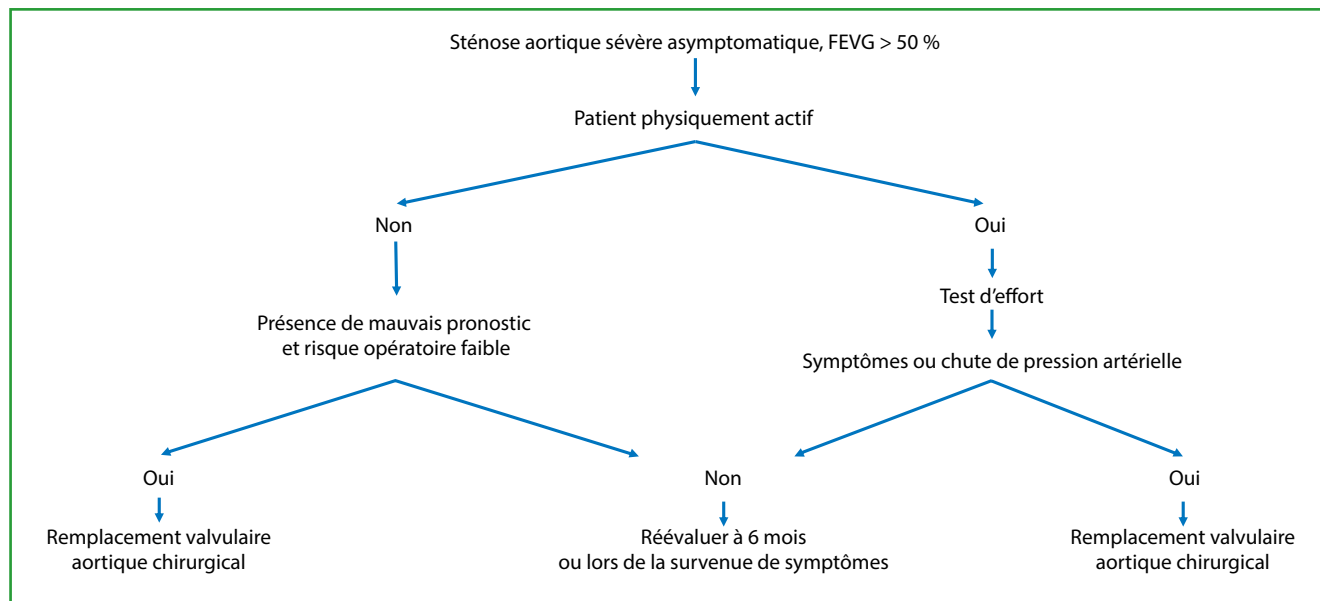


Fig. 1 : Prise en charge en cas de sténose aortique sévère asymptomatique. D'après les recommandations de l'ESC.

que peu réalisée en cas de valvulopathies asymptomatiques (< 10 % dans la dernière Euro Heart Survey) [5] et ne s'adresse donc qu'à une petite population de patients capables de faire l'exercice.

L'interrogatoire doit d'abord être policier : il doit concerner non seulement le patient lui-même mais aussi son entourage (conjoint) pour détecter une éventuelle aggravation symptomatique récente. L'examen échocardiographique de repos joue un rôle majeur dans le diagnostic de sévérité de la sténose. Une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50 % en l'absence de symptômes doit conduire à un traitement curatif de la valvulopathie [1]. La sténose est considérée comme très sévère si la Vmax aortique dépasse 5,5 m/s selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie [3].

Nous avons toutefois pu observer que le seuil de 5 m/s (correspondant à un gradient moyen transvalvulaire à 60 mmHg) définit mieux le caractère très serré de la sténose aortique [6, 7]. Ainsi, l'essai randomisé RECOVERY a comparé une stratégie de suivi conventionnel *versus* chirurgie précoce en cas de sténose aor-

tique très sévère en moyenne (critère d'inclusion Vmax > 4,50 m/s, Vmax moyenne 5,04 ± 0,44 m/s dans le groupe conservateur et 5,14 ± 0,52 m/s dans le groupe chirurgie précoce) avec un bénéfice net observé en cas de chirurgie précoce [8].

Il est très important de préciser que le risque de l'évaluation Doppler de la sténose aortique est la sous-estimation, du fait d'un mauvais alignement du flux. Tout patient doit bénéficier d'une évaluation multivue à l'aide de la sonde Pedoff (voie apicale, voie parasternale droite – faisable avec la sonde 2D également –, voie suprasternale, voie sous-claviculaire droite, voie sous-costale) afin d'obtenir le meilleur alignement ainsi que les vitesses et les gradients transvalvulaires les plus élevés [9]. La chirurgie de remplacement valvulaire aortique peut donc être proposée en cas de sténose très sévère asymptomatique si le risque opératoire est faible (recommandation de classe IIb) [3]. Dans ce cas, l'évaluation à l'effort devient peu pertinente car elle n'aide pas à définir le *timing* de la chirurgie.

D'autres facteurs pronostiques additionnels peuvent être pris en compte :

la présence de calcifications valvulaires très sévères, une progression de la Vmax ≥ 0,3 m/s par an, une élévation des biomarqueurs d'insuffisance cardiaque (> 3 fois la norme pour l'âge et le sexe) sans autre explication et une hypertension pulmonaire sévère (PAPS > 60 mmHg, situation très rare chez un patient asymptomatique). Chez les patients capables de réaliser un exercice, ne présentant pas une sténose très sévère dont l'indication opératoire a pu être posée d'emblée, l'évaluation à l'effort va permettre d'objectiver ou non l'existence de symptômes.

Quelles sont les modalités d'exploration à l'effort disponibles et qu'en attendre ?

1. Le test d'effort conventionnel

Le test d'effort conventionnel sur tapis roulant ou bicyclette (protocole de Bruce modifié) est recommandé chez des patients actifs, plutôt jeunes, porteurs d'une sténose aortique sévère asymptomatique. En effet, l'absence de dyspnée d'effort à faible charge lors du test présente une très bonne valeur prédictive négative

sur la survenue de symptômes spontanés dans les 12 mois. Cette valeur prédictive négative est très bonne, et ce quels que soient l'âge et le niveau d'activité physique du patient [10]. La valeur prédictive positive était par contre médiocre dans l'étude de Das (57 %), même si elle restait correcte (79 %) chez les patients actifs âgés de moins de 70 ans [10].

Le test d'effort conventionnel permet donc finalement d'éliminer le caractère symptomatique de la sténose mais ne permet pas *stricto sensu* d'identifier les "faux asymptomatiques". La survenue d'une dyspnée à l'exercice chez des patients âgés peu actifs est en effet non spécifique de la présence d'une sténose aortique. Quoiqu'il en soit, la survenue d'une dyspnée à faible charge chez un patient jeune actif doit amener à proposer un remplacement valvulaire aortique chirurgical. Il n'y a pas d'indication de TAVI dans ce contexte selon les recommandations actuelles [3]. Cela sous-entend donc que, chez un patient chez lequel une chirurgie conventionnelle n'est pas envisageable, la réalisation d'un test d'effort n'est pas légitime car elle ne conduira pas à une indication de TAVI. Cela est bien sûr à pondérer au cas par cas, selon le profil du patient et son état général. Enfin, la présence d'une chute tensionnelle lors du test d'effort conventionnel est un facteur de mauvais pronostic car elle témoigne du caractère

très serré de la sténose mais aussi potentiellement d'une maladie coronaire sévère sous-jacente (indication opératoire de classe IB) [3].

Il paraît donc nécessaire d'améliorer la performance pronostique du test d'effort conventionnel afin d'obtenir des données objectives permettant de relier les symptômes induits par l'effort à la sténose.

2. L'échocardiographie d'effort

Elle a été proposée dans cette indication, initialement par l'équipe de Liège [11]. L'échocardiographie d'effort est réalisée sur un cycloergomètre en position semi-couchée, avec un protocole débutant à 25 watts et augmentant de 20 watts toutes les 3 minutes (**fig. 2A**). Tous les éléments du test d'effort conventionnel (pression artérielle, ECG, évaluation des symptômes à l'exercice) sont obtenus avec l'avantage d'obtenir en plus une évaluation écho-Doppler dynamique (paramètres de fonction systolique VG, de sévérité de la sténose, pressions pulmonaires) tout au long de l'exercice. Ainsi, il a pu être observé que les patients présentant sur les données du test d'effort conventionnel un test d'effort anormal (dyspnée à faible charge et/ou chute tensionnelle) présentaient plus souvent une altération de la FEVG à l'exercice (évaluation

entre le repos et le pic de l'effort) et/ou plus rarement une large augmentation du gradient moyen transvalvulaire en Doppler entre le repos et le pic de l'effort ($\Delta > 18-20$ mmHg) [12, 13].

L'altération de la FEVG est le plus souvent associée à une anomalie de cinétique dans le territoire latéral comme on l'observe lors d'une sténose de circonflexe mais avec souvent l'absence de sténose objectivée à la coronarographie dans le territoire correspondant. Le diagnostic d'ischémie myocardique est quasi impossible dans le contexte car on ne peut faire la part des choses entre la maladie coronaire et la sténose. Seule l'imagerie coronaire permet de poser un diagnostic positif de maladie coronaire associée. L'apparition d'une insuffisance mitrale fonctionnelle, en règle minime à modérée, est également possible. Une hypertension pulmonaire d'effort peut être retrouvée, bien que techniquement difficile à recueillir dans cette population spécifique de patients avec en règle des petits ventricules droits et des insuffisances tricuspides "traces".

Quoiqu'il en soit, la dégradation ou la non-amélioration de la FEVG à l'exercice (visualisée pendant l'examen et confirmée *a posteriori* sur des boucles numériques acquises) doit amener à considérer le patient comme symptomatique et aboutir à une réflexion de



Fig. 2 : **A :** réalisation pratique de l'échocardiographie d'effort. **B :** réalisation pratique de l'épreuve d'effort métabolique.

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

prise en charge curative de la valvulopathie. Une large élévation du gradient moyen transvalvulaire à l'exercice a pu être reliée de façon inconstante à la survenue plus fréquente d'une nécessité de remplacement valvulaire aortique dans le suivi et à une progression plus rapide de la valvulopathie [11, 14, 15]. Du fait des données discordantes observées dans la littérature, probablement expliquées par les parcours de soins différents influençant beaucoup l'indication de remplacement valvulaire, ce paramètre a été retiré des dernières recommandations [3]. Toutefois, celles-ci indiquent que l'échocardiographie d'effort pourrait apporter une valeur pronostique par l'évaluation de l'augmentation du gradient moyen transvalvulaire et de la modification de fonction ventriculaire gauche à l'exercice [3].

3. L'épreuve d'effort cardio-pulmonaire

L'épreuve d'effort cardio-pulmonaire (ou **métabolique**, **fig. 2B**) est utilisée de longue date dans l'exploration des patients dyspnéiques afin de faire la part des choses entre participation pulmonaire, cardiaque et périphérique (déconditionnement) et dans le but de quantifier la limitation fonctionnelle à l'effort. L'épreuve d'effort cardio-pulmonaire est également utilisée dans la stratification du risque du patient porteur d'une insuffisance cardiaque par dysfonction systolique du ventricule gauche.

Le pic de VO_2 , c'est-à-dire la consommation maximale en O_2 obtenue lors du test d'effort, est un puissant marqueur pronostique, car il intègre à la fois l'atteinte périphérique musculaire dans l'insuffisance cardiaque et le débit cardiaque à l'exercice. Il correspond à la quantité d' O_2 consommée à chaque systole (VO_2 = volume d'éjection systolique [VES] $\times$ fréquence cardiaque $\times$ différence artério-veineuse en oxygène). Il est exprimé en mL/kg/min et en pourcentage prédit par rapport à l'âge et au sexe. Le pic de VO_2 ne correspond pas toujours à la VO_2 maximale qui est obtenue

lorsque la courbe de VO_2 stagne malgré une augmentation de l'effort.

Le test d'effort est réalisé sur un cycloergomètre ou moins souvent en France sur un tapis roulant. La réalisation de l'examen nécessite un calibrage précis de la machine entre chaque patient qui, s'il n'est pas réalisé, peut fausser les résultats. La charge est augmentée en général graduellement de 10 watts/min, sauf chez le sportif où la charge peut être augmentée plus rapidement. Le pouls d' O_2 correspond au ratio de la VO_2 par la fréquence cardiaque, ce qui correspond au produit instantané du volume d'éjection systolique par la différence artério-veineuse en oxygène. Cette différence augmentant de façon quasi constante à l'exercice, le pouls d' O_2 est un reflet indirect du volume d'éjection systolique. En effet, une stagnation, voire une diminution, du pouls d' O_2 à l'effort fait suspecter une altération du volume d'éjection systolique, corollaire de l'altération de la FEVG à l'effort visualisée à l'écho-Doppler cardiaque d'effort.

La pente VE/VCO_2 (pente d'augmentation de la ventilation [VE] sur le volume expiré de dioxyde de carbone [VCO_2]) est le témoin de la capacité de l'organisme à évacuer le CO_2 pour une ventilation donnée. Ce paramètre peut s'élever chez le malade insuffisant cardiaque ou en cas de sténose aortique en raison d'un déficit de perfusion (lié à la baisse du débit ou à l'élévation des résistances vasculaires pulmonaires) relatif par rapport à la ventilation.

L'identification du premier seuil ventilatoire (SV1) correspond au passage d'un métabolisme aérobie vers anaérobie, déterminé par une cassure de la courbe de VCO_2/VO_2 , le VCO_2 augmentant plus que la VO_2 . Ce seuil survient précocement en cas d'insuffisance cardiaque mais aussi de déconditionnement musculaire. Le SV1 et la pente de VE/VCO_2 sont valides en cas de test sous-maximal (quotient respiratoire $< 1,1$), ce qui n'est pas le cas pour le pic de VO_2 . La réserve

ventilatoire correspond à la différence entre la ventilation maximale constatée et la ventilation maximale par minute théorique, qui est estimée à $VEMS \times 35$.

La réserve ventilatoire est en général de l'ordre de 30 % de la ventilation maximale par minute. Une atteinte de la réserve ventilatoire (valeur plus basse) témoigne d'une cause non cardiologique mais pulmonaire à la limitation fonctionnelle. Levy *et al.* ont ainsi logiquement observé qu'une pente de $VE/VCO_2 > 34$ et un pic de $VO_2 \leq 14$ mL/kg/min lors d'une épreuve d'effort métabolique sont indépendamment associés à un test d'effort conventionnel anormal et donc à la nécessité d'intervention valvulaire aortique dans le suivi [16].

Sur une population de patients porteurs en majorité d'une bicuspidie (69 %) et de 54 ans d'âge moyen, Domanski *et al.* ont observé un surrisque de nécessité d'intervention dans le suivi chez les patients présentant un pic de $VO_2 < 85$ % de la théorique [17]. Ce seuil est toutefois arbitraire et les données du test d'effort conventionnel, et notamment la cause d'arrêt d'effort, n'étaient pas reportées dans cette étude.

Dans une approche pragmatique, Van le D *et al.* ont suivi des patients porteurs d'une sténose aortique sévère bénéficiant d'une épreuve d'effort métabolique [18]. Les patients présentant un pic de $VO_2 < 83$ % de la théorique et un pouls d' $O_2 < 95$ % de la théorique étaient référés pour remplacement aortique. Les autres patients bénéficiaient d'une surveillance en l'absence de limitation fonctionnelle ou si cette limitation fonctionnelle était attribuée à une autre cause que la sténose aortique. Cette approche conservative ne s'accompagnait pas d'une surmortalité en comparaison avec une population générale contrôlée de même âge et même sexe. De façon intéressante, le pic de VO_2 diminuait dans le temps chez les patients ne présentant pas de limitation fonctionnelle initiale et s'améliorait en post-opératoire, tandis qu'il ne s'améliorait pas

en postopératoire chez les patients pour lesquels une limitation fonctionnelle extra-cardiologique était suspectée lors de l'évaluation initiale. De plus, aucun patient de ce dernier groupe n'a présenté d'événement cardiaque dans le suivi.

Ainsi, l'épreuve d'effort métabolique permet d'identifier les patients à haut risque (altération du pic de VO_2 et du pouls d' O_2) afin de discuter le remplacement valvulaire. Les autres patients peuvent être raisonnablement suivis dans le temps sans surmortalité observée.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAEED S, RAJANI R, SEIFERT R *et al.* Exercise testing in patients with asymptomatic moderate or severe aortic stenosis. *Heart*, 2018;104:1836-1842.
2. MARÉCHAUX S, ENNEZAT PV, GUERBAAI RA *et al.* Dedicated heart valve networks for improving the outcome of patients with valvular heart disease? *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:465-469.
3. 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.
4. MARÉCHAUX S, TRIBOUILLOY C. Early surgery versus watchful waiting for asymptomatic severe aortic valve stenosis: a hot topic for the past 20 years. *Heart*, 2017;103:258-259.
5. IUNG B, DELGADO V, ROSENHEK R *et al.* Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*, 2019;140:1156-1169.
6. BOHBOT Y, KOWALSKI C, RUSINARU D *et al.* Impact of Mean Transaortic Pressure Gradient on Long-Term Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*, 2017;6:e005850.
7. BOHBOT Y, RUSINARU D, DELPIERRE Q *et al.* Risk Stratification of Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Using Peak Aortic Jet Velocity: An Outcome Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017;10:e006760.
8. KANG DH, PARK SJ, LEE SA *et al.* Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med*, 2020;382:111-119.
9. RINGLE A, CASTEL AL, LE GOFFIC C *et al.* Prospective assessment of the frequency of low gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Critical impact of aortic flow misalignment and pressure recovery phenomenon. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:518-527.
10. DAS P, RIMINGTON H, CHAMBERS J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*, 2005;26:1309-1313.
11. LANCELLOTTI P, LEBOS F, SIMON M *et al.* Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*, 2005;112:1377-382.
12. LANCELLOTTI P, KARSENA D, TUMMINELLO G *et al.* Determinants of an abnormal response to exercise in patients with asymptomatic valvular aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*, 2008;9:338-343.
13. MARÉCHAUX S, ENNEZAT P, LEJEMTEL T *et al.* Left ventricular response to exercise in aortic stenosis: an exercise echocardiographic study. *Echocardiography*, 2007;24:955-959.
14. MARECHAUX S, HACHICHA Z, BELLOUIN A *et al.* Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*, 2010;31:1390-1397.
15. GOUBLAIRE C, MELISSOPOULOU M, LOBO D *et al.* Prognostic Value of Exercise-Stress Echocardiography in Asymptomatic Patients With Aortic Valve Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018;11:787-795.
16. LEVY F, FAYAD N, JEU A *et al.* The value of cardiopulmonary exercise testing in individuals with apparently asymptomatic severe aortic stenosis: a pilot study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2014;107:519-528.
17. DOMANSKI O, RICHARDSON M, COISNE A *et al.* Cardiopulmonary exercise testing is a better outcome predictor than exercise echocardiography in asymptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol*, 2017;227:908-914.
18. VAN LE D, JENSEN GV, KJØLLER-HANSEN L. Prognostic Usefulness of Cardiopulmonary Exercise Testing for Managing Patients With Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*, 2017;120:844-849.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

Faut-il élargir les indications opératoires dans le rétrécissement aortique asymptomatique à fraction d'éjection préservée ?

RÉSUMÉ : En cas de rétrécissement aortique calcifié (RAC) sévère et asymptomatique, l'ECG d'effort est primordial afin de dépister les "faux asymptomatiques" et de quantifier l'adaptation cardiovasculaire à l'effort. Un remplacement valvulaire chirurgical est formellement indiqué en cas de symptômes typiques démasqués lors du test d'effort ou de chute de la pression artérielle à l'effort (classe I). Concernant les indications opératoires moins formelles (classe II), les recommandations européennes de 2017 apparaissent assez restrictives.

Au vu d'études récentes, il semble légitime d'élargir les indications opératoires en accord avec les recommandations américaines de 2020 : remplacement valvulaire chirurgical au stade asymptomatique en cas de RAC critique (pic de vitesse transvalvulaire > 5 m/s) ou de dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection VG < 55 %, voire < 60 %).



J.-L. MONIN
Institut Mutualiste Montsouris, PARIS.

Le rétrécissement aortique calcifié (RAC) est actuellement la valvulopathie native numéro un en Europe et la première cause d'intervention valvulaire cardiaque [1]. Un RAC sévère est diagnostiqué à l'écho-Doppler cardiaque sur la conjonction d'une valve aortique sévèrement calcifiée, peu mobile et d'un pic de vitesse transvalvulaire (V_{max}) > 4 m/s en Doppler continu, qui va généralement de pair avec un gradient moyen > 40 mmHg et une surface valvulaire < 1 cm² [2]. La prévalence du RAC sévère augmente avec l'âge, elle est de 2 à 4 % dans la population générale après 75 ans, la plupart étant diagnostiqués au stade asymptomatique.

D'après les recommandations actuelles, en cas de RAC sévère et asymptomatique, seul un remplacement valvulaire

chirurgical est possible, les indications opératoires européennes étant plutôt restrictives [2]. Plusieurs études récentes, dont la première étude randomisée comparant la chirurgie précoce au traitement conservateur [3], devraient permettre d'élargir les indications opératoires au stade asymptomatique, comme c'est déjà le cas dans les recommandations américaines de 2020 [4].

■ Intérêt de l'ECG d'effort

En cas de RAC sévère associé à des symptômes indubitables, tout test d'effort est formellement contre-indiqué. À l'opposé, l'ECG d'effort est fortement recommandé chez les patients asymptomatiques et physiquement actifs : cela permet d'objectiver l'adaptation cardiovasculaire à l'effort et de dépister les

faux asymptomatiques qui représentent jusqu'à 25 % des patients.

D'après les recommandations des deux côtés de l'Atlantique, l'apparition de symptômes typiques au cours du test d'effort est une indication opératoire formelle (classe I) [2, 4]. La constatation d'une chute de pression artérielle à l'effort au-dessous du niveau basal est également une indication opératoire quasi formelle ; une faible augmentation de la pression artérielle systolique (< 20 mmHg) est une indication plus discutable [2, 4]. Rappelons au passage que l'échographie d'effort n'est pas indiquée en pratique courante en cas de RAC asymptomatique compte tenu de résultats discordants entre les différentes études et d'un faible intérêt décisionnel [2, 4].

■ Risque de mort subite

Jusqu'à récemment, le risque de mort subite était considéré comme faible (autour de 0,5 % par an) dans la plupart des études [5, 6]. Il est important de noter que ces études étaient de taille modeste (< 300 patients) et que l'âge moyen des patients était relativement jeune, autour de 65 ans [5, 6]. Le registre japonais CURRENT AS publié en 2018 est en faveur d'un risque de mort subite nettement plus élevé [7] : ce registre multicentrique comprend 1 808 patients ayant un RAC sévère asymptomatique inclus entre 2003 et 2011 (âge moyen : 78 ans). La durée moyenne de suivi était de 3 ans et demi.

Dans cette série, 175 morts subites sont survenues avant remplacement valvulaire, soit un taux cumulé de 7,2 % chez les patients asymptomatiques (1,4 % par an) [7]. Chez les 82 patients décédés subitement, cet événement est survenu dans les 2/3 des cas sans symptôme préliminaire et dans les 3 mois suivant le dernier examen clinique. À noter que parmi les facteurs prédictifs indépendants de mort subite, on retrouvait : $V_{\max} \geq 5$ m/s (RR = 2,36 ; IC 95 % : 1,09- 5,14 ;

$p = 0,03$) et fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 60 % (RR = 1,76 ; IC 95 % : 1,08-2,87 ; $p = 0,02$) [7].

RAC critique : quels seuils pour la $V_{\max}$ et le gradient moyen transvalvulaire ?

La définition d'un rétrécissement aortique critique diffère des deux côtés de l'Atlantique : $V_{\max} > 5$ m/s aux États-Unis ou $V_{\max} > 5,5$ m/s en Europe. Pour tenter de préciser le meilleur seuil pronostique, Bohbot *et al.* ont rapporté une série bicentrique (CHU d'Amiens et de Lille) de 1 140 patients asymptomatiques ayant un RAC sévère ($V_{\max} \geq 4$ m/s et surface valvulaire aortique ≤ 1 cm²) avec FEVG préservée [8]. Les patients étaient inclus et suivis de manière prospective (base de données électronique) dans chacun des centres ; ils ont ensuite été analysés de manière rétrospective et divisés en quatre groupes selon le niveau de $V_{\max}$ à l'état basal : de 4 à 4,5 m/s ($n = 460$ patients), de 4,5 à 5 m/s ($n = 328$), de 5 à 5,5 m/s ($n = 220$) et $> 5,5$ m/s ($n = 132$). À noter que les patients ayant une $V_{\max} \geq 5$ m/s représentent 30 % de l'effectif global dans cette étude.

Le critère primaire d'évaluation était la mortalité globale, y compris après remplacement valvulaire. La durée moyenne de suivi était de 38 mois avec une durée minimale de 2 ans pour tous les patients survivants. À l'entrée dans l'étude, il n'y avait pas de différence significative entre les quatre groupes stratifiés selon la $V_{\max}$ en termes d'âge, sexe, fonction rénale, maladie coronaire, hypertension, diabète ou autre comorbidité.

Les résultats montrent qu'après ajustement sur toutes les variables, en incluant la chirurgie, il n'y a pas de différence de mortalité à long terme entre les deux premiers groupes ($V_{\max} < 4,5$ m/s et $V_{\max} < 5$ m/s). Il n'y avait pas non plus de différence de mortalité entre les deux groupes dont la $V_{\max}$ initiale était la plus élevée. Par contre, il existe une

surmortalité à long terme en cas de $V_{\max} \geq 5$ m/s par rapport au groupe < 5 m/s (risque ajusté = 2,08 ; IC : 1,25-3,46 ; $p = 0,005$) [8] (**fig. 1A**).

Par ailleurs, sachant qu'il existe une corrélation directe entre la $V_{\max}$ et le gradient moyen transvalvulaire aortique, une $V_{\max}$ à 5 m/s correspond à un gradient moyen de 60 mmHg. La même équipe a publié des résultats concordants qui démontrent une surmortalité chez les patients ayant un RAC sévère et asymptomatique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée en cas de gradient moyen ≥ 60 mmHg, y compris après remplacement valvulaire aortique (RVA) [9].

Dysfonction ventriculaire gauche : quel seuil de fraction d'éjection ?

Les recommandations européennes et américaines considèrent comme seuil de dysfonction VG systolique une FEVG < 50 % [2, 4]. Dans ce cas, il existe une indication opératoire formelle (classe I). Cependant, ce cas de figure est très rare : moins de 1 % des patients. Afin de préciser le meilleur seuil pronostique pour la FEVG, une étude multicentrique (CHU d'Amiens et Lille, cliniques universitaires Saint-Luc de Bruxelles) a inclus 1 678 patients ayant un RAC sévère asymptomatique ou pauci-symptomatique et une FEVG ≥ 50 % [10]. Les patients étaient divisés en trois groupes en fonction de leur fraction d'éjection à l'état basal : FEVG < 55 % ($n = 239$ patients, soit 14 % des cas dans cette série), FEVG entre 55 et 59 % ($n = 331$) ou FEVG ≥ 60 % ($n = 1 108$).

Les caractéristiques de départ montrent que les patients avec les fractions d'éjection les plus basses sont plus souvent des hommes, avec des antécédents de fibrillation atriale ou d'infarctus du myocarde. Les résultats montrent un excès de mortalité à 5 ans en cas de FEVG initiale < 55 % : le risque de mortalité ajusté sur l'ensemble des

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

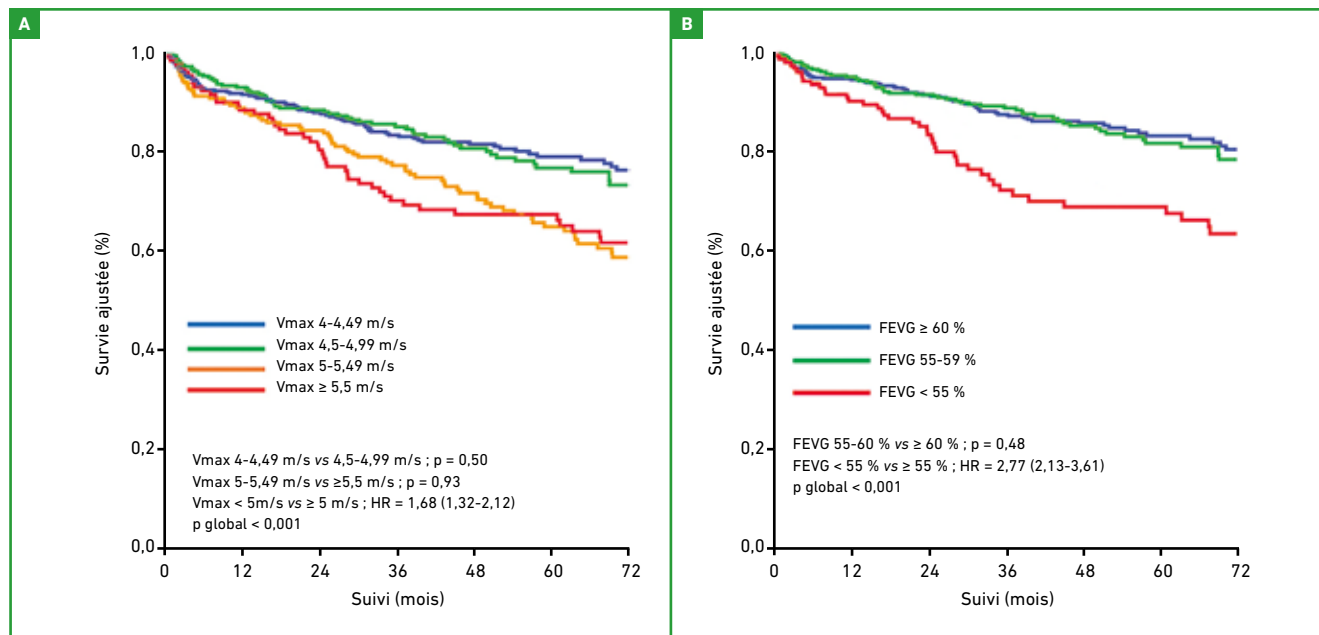


Fig. 1 : Facteurs pronostiques à moyen terme en cas de rétrécissement aortique sévère et asymptomatique. **A :** pic de vitesse transvalvulaire (Vmax) ; courbes de Kaplan-Meier selon 4 tranches de Vmax à l'état basal : survie ajustée sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension artérielle, la classe NYHA, la maladie coronaire, la fibrillation atriale, l'index de comorbidité (Charlson) et la fraction d'éjection VG. Adapté d'après Bohbot *et al.* [8]. **B :** fraction d'éjection VG. Courbes de Kaplan-Meier selon 3 tranches de FEVG à l'état basal : survie ajustée sur l'âge, le sexe, la surface corporelle, l'hypertension artérielle, la classe NYHA, la maladie coronaire, l'antécédent d'infarctus myocardique, la fibrillation atriale, l'index de comorbidité (Charlson), la surface valvulaire aortique et la fraction d'éjection VG. Adapté d'après Bohbot *et al.* [10].

paramètres est de 2,18 (intervalle de confiance : 1,60-2,96 ; $p < 0,001$) [10] (**fig. 1B**) en cas de FEVG $< 55\%$ par rapport à une FEVG $\geq 55\%$. Le surrisque de mortalité en cas de FEVG $< 55\%$ est retrouvé dans le sous-groupe de patients initialement traités de manière conservative, mais également dans le sous-groupe de patients opérés dans les 3 mois suivant la première échographie. Les auteurs concluent qu'une FEVG $< 55\%$ est un marqueur de mauvais pronostic en cas de RAC sévère asymptomatique ou pauci-symptomatique et qu'un remplacement valvulaire doit être envisagé si possible avant d'atteindre ce seuil de FEVG.

Risque spontané versus risque opératoire

D'après le registre de la Société de chirurgie thoracique nord-américaine (STS), la mortalité opératoire après remplacement valvulaire aortique chirurgical est de

1,9 %, avec un taux d'accident vasculaire cérébral (AVC) de 1 % et une durée médiane d'hospitalisation de 6 jours [11]. En cas de pontage coronaire associé au remplacement valvulaire aortique, la mortalité opératoire est de 3,9 %, avec un taux d'AVC de 2,2 % et une durée médiane d'hospitalisation de 7 jours. Bien entendu, ces chiffres sont à moduler en fonction du profil de risque du patient, largement dominé par l'âge, la fonction systolique ventriculaire gauche, la fonction respiratoire et rénale.

Chirurgie précoce : étude randomisée "RECOVERY"

Attendue de longue date, la première étude randomisée évaluant la chirurgie précoce versus traitement conservateur en cas de RAC sévère et asymptomatique a été publiée récemment par un groupe multicentrique de Corée du Sud [3]. L'étude était proposée à tous les patients consécutifs âgés de 20 à 80 ans

ayant un RAC très sévère et asymptomatique, défini par une surface valvulaire $\leq 0,75 \text{ cm}^2$ et une Vmax $\geq 4,5 \text{ m/s}$ ou un gradient moyen $\geq 50 \text{ mmHg}$. La pratique du test d'effort n'était pas systématique.

Entre 2010 et 2015, sur 273 patients envisagés, 145 ont été randomisés : 73 patients opérés précocement, en moyenne 23 jours après la randomisation versus 72 patients suivis médicalement dont 53 (74 %) ont finalement été opérés en moyenne 2 ans après la randomisation, essentiellement pour l'apparition de symptômes (58 % des cas). Dans cette étude, l'âge moyen des patients était relativement jeune (64 ± 9 ans) et 61 % des patients avaient une valve bicuspidée, 33 % avaient un RAC "dégénératif" et 6 % une valvulopathie d'origine rhumatismale. La mortalité opératoire (J +30) était nulle dans les deux groupes.

L'étude a été clôturée lorsque le dernier patient a atteint 4 ans de suivi ; aucun

patient n'a été perdu de vue. Le critère d'évaluation principal était un composite de mortalité opératoire (J +30) plus la mortalité cardiovasculaire totale pendant toute la durée de l'étude. Après 6 ans de suivi en moyenne dans les deux groupes, la mortalité cardiovasculaire totale était de 1/73 patients (1 %) dans le groupe chirurgie précoce contre 11/72 patients (15 %) dans le groupe traité médicalement. Cette différence est très significative (risque relatif pour le groupe chirurgie précoce : 0,09 ; intervalle de confiance : 0,01-0,67). De plus, aucun patient n'est décédé de mort subite dans le groupe chirurgie précoce. À l'opposé, le risque cumulé de mort subite dans le groupe traité médicalement était de 4 % à 4 ans et de 14 % à 8 ans. Le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était de 11 % dans le groupe traité médicalement contre aucun cas dans le groupe chirurgie précoce.

Cette étude comporte certaines limites : il s'agissait d'une étude ouverte, s'adressant à des patients relativement jeunes dont la principale cause de RAC était une bicuspidie. Cependant, les événe-

ments cliniques ont tous été confirmés par un comité d'évaluation indépendant. Malgré ces limites, la chirurgie précoce semble une option raisonnable chez les patients asymptomatiques, à faible risque opératoire, âgés de 65 ans en moyenne et majoritairement porteurs d'une valve bicuspidie [3].

Que disent les recommandations ?

1. Recommandations européennes

D'après les recommandations européennes 2017 [2], un remplacement valvulaire aortique chirurgical peut être envisagé en cas de RAC sévère avec FEVG préservée chez un patient asymptomatique (objectivé par un test d'effort négatif) dont le risque opératoire est faible (score STS ou EuroSCORE II < 4 %), si l'une des conditions suivantes est présente :

- rétrécissement aortique critique défini par une Vmax > 5,5 m/s ;
- valve aortique sévèrement calcifiée avec progression annuelle de la Vmax > 0,3 m/s ;

– élévation importante du taux de BNP sanguin > 3 fois la normale pour l'âge et le sexe, sans facteur confondant et confirmé lors de deux prélèvements successifs ;

– hypertension artérielle pulmonaire de repos définie par une pression artérielle pulmonaire systolique > 60 mmHg confirmée par cathétérisme et sans autre explication.

2. Recommandations américaines

Les recommandations américaines de 2020 [4] sont en faveur d'un élargissement des indications opératoires au stade asymptomatique, sous réserve d'un faible risque opératoire défini par un score STS < 3 % :

- le seuil pour définir un RAC critique est une Vmax > 5 m/s, la chirurgie est donc recommandée dans ce cas (classe IIa) ;
- une diminution progressive de la FEVG lors de trois examens successifs avec une FEVG < 60 % est considérée comme une indication licite de remplacement valvulaire (classe IIb). L'ensemble des indications opératoires chez les patients asymptomatiques est détaillé dans le **tableau I**.

RAC sévère/patient asymptomatique : ne concerne que les patients éligibles à un RVA chirurgical	ESC/ EACTS 2017 [2]	ACC/ AHA 2020 [4]
RVA chirurgical indiqué en cas de RAC sévère et asymptomatique avec dysfonction VG systolique sans autre cause de dysfonction VG	FEVG < 50 % : classe I	● FEVG < 50 % : classe I ● FEVG < 60 % et altération progressive : classe IIb
RVA chirurgical indiqué en cas de RAC sévère et asymptomatique AVEC symptômes typiques démasqués par l'ECG d'effort	Classe I	Classe I
RVA chirurgical envisagé en cas de RAC sévère et asymptomatique AVEC chute de la pression artérielle au-dessous du niveau basal lors de l'ECG d'effort	Classe IIa	Classe IIa
RVA chirurgical envisagé en cas de RAC CRITIQUE et asymptomatique (FEVG > 50 %/ECG d'effort normal)	Vmax > 5,5 m/s Classe IIa	Vmax > 5 m/s Classe IIa
RVA chirurgical envisagé en cas de RAC sévère et asymptomatique (FEVG > 50 %/ECG d'effort normal) en cas de : ● Progression de Vmax > 0,3 m/s sur 12 mois ● BNP > 3 × normale pour l'âge et le sexe, vérifié lors d'un dosage ultérieur et sans autre cause	Classe IIa	Classe IIa
RVA chirurgical envisagé en cas de RAC sévère et asymptomatique (FEVG > 50%/ECG d'effort normal) en cas d'HTAP sévère : PAPS au repos > 60 mmHg et confirmée par cathétérisme	Classe IIa	/

Tableau I : Indications opératoires en cas de RAC asymptomatique, selon les recommandations européennes (ESC/EACTS 2017) et américaines (ACC/AHA 2020). RVA : remplacement valvulaire aortique.

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

Consensus en faveur du remplacement valvulaire chirurgical

Malgré l'élargissement progressif des indications de remplacement valvulaire aortique par cathétérisme (TAVI), les recommandations européennes et américaines sont toujours en faveur d'un remplacement valvulaire chirurgical en cas de RAC sévère et asymptomatique [2, 4]. Cela est justifié par les limites du TAVI en cas de bicuspidie dont la prévalence est élevée entre 65 et 75 ans, qui sont respectivement les limites d'âge pour envisager un TAVI d'après les recommandations américaines [4] et européennes [2].

Il est important de rappeler que les patients ayant une bicuspidie ont été exclus de toutes les études randomisées comparant TAVI et chirurgie, notamment les plus récentes concernant les patients à faible risque opératoire [12, 13]. Par ailleurs, nous ne disposons pas de données sur la longévité au-delà de la 5^e année pour les prothèses implantées par cathétérisme, à la différence des bio-prothèses chirurgicales.

Pour toutes ces raisons, un remplacement valvulaire chirurgical semble la seule option raisonnable chez les patients asymptomatiques à faible risque opératoire, en accord avec les recommandations [2, 4].

Conclusion

En cas de RAC sévère et asymptomatique, le rôle de l'ECG d'effort est primordial afin de dépister les "faux asymptomatiques" et de quantifier l'adaptation cardiovasculaire, notamment l'augmentation de pression artérielle à l'effort. L'indication opératoire est licite en cas de symptômes typiques démasqués par l'ECG d'effort (classe I) ou de chute de la pression artérielle à l'effort (classe IIa). Au stade asymptomatique et en l'absence de dysfonction VG systolique,

les recommandations actuelles [2, 4] favorisent le remplacement valvulaire chirurgical, en cas de faible risque opératoire uniquement. Cela est justifié par une prévalence élevée de bicuspidie avant 70 ans et par le manque de recul à moyen terme concernant les prothèses implantées par cathétérisme.

Les recommandations européennes de 2017 sont assez restrictives concernant les indications opératoires de classe II au stade asymptomatique. Dans ce contexte, plusieurs études récentes démontrent le caractère péjoratif sur le pronostic à long terme d'une $V_{\max} > 5$ m/s ou d'une FEVG < 55 %. D'autres études montrent que le risque de mort subite chez les patients asymptomatiques est plus élevé que ce que l'on pensait antérieurement. De ce fait, il semble légitime d'appliquer les recommandations américaines de 2020 qui sont en faveur d'un remplacement valvulaire chirurgical au stade asymptomatique en cas de $V_{\max} > 5$ m/s ou FEVG < 55 % (voire FEVG < 60 %). Par ailleurs, l'augmentation progressive du taux de BNP, la croissance rapide du pic de vitesse transvalvulaire ou l'augmentation des pressions pulmonaires au repos sont des éléments qui peuvent peser dans la décision d'une intervention précoce [2, 4].

BIBLIOGRAPHIE

1. IUNG B, DELGADO V, ROSENHEK R *et al.* Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*, 2019;140:1156-1169.
2. 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.
3. KANG DH, PARK SJ, LEE SA *et al.* Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med*, 2020;382:111-119.
4. OTTO C, NISHIMURA R, BONOW RO *et al.* 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive

Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:450-500.

5. PELLIKKA PA, SARANO ME, NISHIMURA RA *et al.* Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 2005;111:3290-3295.
6. ROSENHEK R, ZILBERSZAC R, SCHEMPER M *et al.* Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*, 2010;121:151-156.
7. TANIGUCHI T, MORIMOTO T, SHIOMI H *et al.* Sudden Death in Patients With Severe Aortic Stenosis: Observations From the CURRENT AS Registry. *J Am Heart Assoc*, 2018;7:e008397.
8. BOHBOT Y, RUSINARU D, DELPIERRE Q *et al.* Risk Stratification of Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Using Peak Aortic Jet Velocity: An Outcome Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017;10:e006760.
9. BOHBOT Y, KOWALSKI C, RUSINARU D *et al.* Impact of Mean Transaortic Pressure Gradient on Long-Term Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*, 2017;6:e005850.
10. BOHBOT Y, DE MEESTER DE RAVENSTEIN C, CHADHA G *et al.* Relationship Between Left Ventricular Ejection Fraction and Mortality in Asymptomatic and Minimally Symptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019;12:38-48.
11. FERNANDEZ FG, SHAHIAN DM, KORMOS R *et al.* The Society of Thoracic Surgeons National Database 2019 Annual Report. *Ann Thorac Surg*, 2019;108:1625-1632.
12. MACK M, LEON MB, THOURANI VH *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2019;380:1695-1705.
13. POPMA JJ, DEEB GM, YAKUBOV SJ *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2019;380:1706-1715.

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

■ Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Comment conclure à un rétrécissement aortique paradoxal bas débit-bas gradient à fraction d'éjection préservée ?

- Le rétrécissement aortique paradoxal (RAP) est défini par une SAo < 1 cm², un GM < 40 mmHg, un **VESi** < 35 mL/m² et une fraction d'éjection (FE) conservée. Il représente moins de 10 % des RA serrés (SAo < 1 cm²) à FE préservée.
- Ces patients sont caractérisés par un remodelage VG avec petit ventricule, à l'origine d'un bas débit, qui explique le bas gradient malgré une FEVG préservée. Une amylose cardiaque TTR associée doit être évoquée chez ces patients le plus souvent âgés avec petit VG et HVG.
- Le diagnostic de RAP est souvent effectué par excès. Une démarche rigoureuse est impérative pour trancher entre un véritable RAP et un RA modéré ou un RA classique à haut gradient. Il est impératif, quand ce diagnostic est évoqué, de rechercher une erreur de mesure échographique et d'utiliser systématiquement les incidences parasternale droite et sus-sternale pour ne pas sous-estimer le gradient.
- Ce diagnostic doit systématiquement être consolidé par la mesure du score valvulaire aortique calcique par scanner, en particulier quand un remplacement valvulaire percutané ou chirurgical est envisagé.
- Un remplacement valvulaire percutané ou chirurgical n'est envisagé qu'après avoir soigneusement vérifié que le RA paradoxal est véritablement serré et que le patient a une symptomatologie fonctionnelle liée à la valvulopathie.

Rétrécissement aortique débit normal-bas gradient et fraction d'éjection conservée : mythe ou réalité ?

- La sténose aortique "serrée" à débit normal-bas gradient (DN-BG) et fraction d'éjection conservée est la forme la plus fréquente de rétrécissement aortique discordant (surface < 1 cm² et gradient moyen < 40 mmHg).
- Les raisons pouvant expliquer l'association d'un bas gradient en présence d'un débit normal sont les erreurs de mesure (essentiellement), la forme elliptique de la chambre de chasse du ventricule gauche, les incohérences dans les critères diagnostiques échocardiographiques du rétrécissement aortique et la présence d'un volume d'éjection systolique normal avec un *flow rate* abaissé.
- Après avoir éliminé une erreur de mesure, il ne faut pas hésiter à prescrire des examens complémentaires (score calcique valvulaire aortique, scanner cardiaque pour planimétrie valvulaire et recherche d'une chambre de chasse asymétrique, cathétérisme cardiaque dans les cas difficiles) pour confirmer le diagnostic de sténose aortique à DN-BG.
- Le pronostic et la prise en charge de la sténose aortique à DN-BG sont controversés, mais de plus en plus de données suggèrent qu'il s'agit d'une forme intermédiaire entre la sténose aortique modérée et la sténose serrée à haut gradient, qui évolue vers le haut gradient.
- Seule une étude randomisée permettra de répondre à la question du bénéfice du remplacement valvulaire aortique au stade de sténose aortique à DN-BG. En attendant, le remplacement valvulaire aortique n'est actuellement pas recommandé par la Société européenne de cardiologie chez ces patients, mais un suivi clinique et échocardiographique rigoureux et rapproché est indispensable.

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

Quand et comment évaluer à l'effort un rétrécissement aortique ?

- L'évaluation à l'effort en cas de sténose aortique asymptomatique est partie intégrante de l'évaluation pronostique de ces patients.
- Le test d'effort est utile chez les patients asymptomatiques mais aussi chez les patients dont les symptômes sont équivoques (notamment le sujet âgé ou peu actif).
- Le test d'effort conventionnel est performant surtout pour sa haute valeur prédictive négative. Sa valeur prédictive positive est nettement moins bonne, en particulier chez le sujet âgé.
- Il existe une place dans ce cas à une évaluation à l'effort accompagnée par une échocardiographie et/ou une évaluation des gaz expirés, afin de relier une éventuelle limitation fonctionnelle à la valvulopathie.

Faut-il élargir les indications opératoires dans le rétrécissement aortique asymptomatique à fraction d'éjection préservée ?

En cas de RAC sévère et asymptomatique :

- L'ECG d'effort est primordial afin de dépister les "faux asymptomatiques" et de quantifier l'augmentation de pression artérielle à l'effort.
- L'échographie d'effort n'a pas d'indication en pratique courante.
- L'indication opératoire est licite en cas de symptômes démasqués à l'ECG d'effort (classe I) ou de chute de la pression artérielle à l'effort (classe IIa).
- En l'absence de dysfonction VG, seul un remplacement valvulaire chirurgical est recommandé, sous réserve d'un faible risque opératoire.
- Les recommandations américaines de 2020 sont en faveur d'un remplacement valvulaire chirurgical au stade asymptomatique en cas de $V_{max} > 5$ m/s ou FEVG < 55 % (voire FEVG < 60 %).
- L'augmentation progressive du BNP plasmatique, la croissance rapide du pic de vitesse transvalvulaire ou l'augmentation des pressions pulmonaires au repos sont des éléments qui peuvent peser en faveur d'une intervention précoce.

Cas cliniques en lipidologie

Une hypercholestérolémie d'allure familiale



E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie-métabolisme et
Prévention des maladies cardiovasculaires,
Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP)
et Institut hospitalo-universitaire
cardiométabolique, PARIS.

■ Observation

Un patient de 58 ans est adressé pour avis et diagnostic génétique d'hypercholestérolémie familiale. Le cardiologue a vu le patient une première fois après un infarctus inaugural survenu à l'âge de 52 ans.

Ses antécédents sont surtout marqués par une histoire familiale avec de nombreux antécédents cardiovasculaires précoces (son père a fait un infarctus à 43 ans ainsi que deux de ses oncles). Le propositus n'a jamais fumé. Il a deux enfants de 25 et 33 ans qui n'ont pas encore réalisé de bilan lipidique. Le patient suit assez rigoureusement les conseils diététiques. La pression artérielle a toujours été normale. Le poids est de 79 kg pour une taille de 1,84 m, soit un IMC de 23,3 kg/m². Il n'y a pas de diabète (confirmé par une mesure normale de l'hémoglobine glyquée). À l'examen, le patient n'a pas de xanthome tendineux. Enfin, il n'a pas de cause secondaire de dyslipidémie.

■ Bilan lipidique

Au bilan lipidique réalisé sous traitement comprenant, entre autres, de l'atorvastatine 80 mg depuis l'infarctus, il y a :
– un cholestérol total à 1,44 g/L ;
– un HDL-c à 0,59 g/L ;
– une triglycéridémie à 1,30 g/L ;
– un LDL-c calculé à 0,85 g/L.

■ Questions

>>> **Question 1 :** comment interpréter ce bilan lipidique ?

>>> **Question 2 :** faut-il – et alors comment – améliorer le traitement vis-à-vis des paramètres lipidiques ?

>>> **Question 3 :** quel bilan génétique demander ?

■ Commentaire et interprétation du bilan lipidique

>>> **Réponse 1 :** le patient est en prévention cardiovasculaire secondaire et n'est donc pas à l'objectif de LDL-c, qui est de moins de 0,55 g/L conformément aux recommandations pour la prise en charge de dyslipidémies de 2019 de la Société européenne de cardiologie et de la Société européenne d'athérosclérose.

>>> **Réponse 2 :** un traitement par de l'ézétimibe 10 mg par jour doit donc être ajouté, ce qui est fait. Au bilan lipidique, un mois plus tard, il y a un cholestérol total à 1,58 g/L, un HDL-c à 0,55 g/L, une triglycéridémie à 1,28 g/L et un LDL calculé à 0,83 g/L. Le traitement n'a eu aucune efficacité.

>>> **Réponse 3 :** la génétique est utile dans ce cas en raison de l'histoire familiale, mais il manque des informations pour faire le diagnostic phénotypique d'hypercholestérolémie familiale. En particulier, l'existence de l'hypercholestérolémie depuis l'enfance chez le patient, une hypercholestérolémie chez les enfants et le bilan initial du patient (il a été mis d'emblée sous atorvastatine 80 mg après l'infarctus) auraient orienté ou pas vers cette forme familiale. Un bilan génétique est cependant effectué qui ne fait pas apparaître de mutation

pour les gènes de l'apolipoprotéine B, du récepteur du LDL et de PCSK9.

■ Suite du cas

Un des enfants – le plus jeune, qui est âgé de 25 ans – a accepté de faire un bilan lipidique dont le résultat est le suivant :

- cholestérol total : 2,60 g/L ;
- HDL-c : 0,49 g/L ;
- triglycéridémie : 1,20 g/L ;
- LDL-c calculé : 1,87 g/L.

1. De nouvelles questions se posent

Comment interpréter l'histoire associant une résistance thérapeutique, une hyperlipidémie chez son fils, la négativité de la génétique et les antécédents familiaux cardiovasculaires importants ?

2. Quelle conduite à tenir ?

La première cause de la résistance thérapeutique est le défaut d'observance. Le patient dit avoir pris très régulièrement le traitement.

Il faut donc demander un dosage de la lipoprotéine (a) ou Lp(a) en raison de la dyslipidémie chez son fils très jeune alors qu'il n'y a pas d'anomalie décelée au bilan génétique demandé en raison

Cas cliniques en lipidologie

de l'histoire familiale cardiovasculaire et, enfin, en raison de la résistance au traitement.

À ce bilan, il y a une élévation majeure de la Lp(a) : 2,35 g/L. Le seuil athérogène est de 0,50 g/L et un niveau supérieur à 1,80 g/L est, en termes de risque cardiovasculaire, l'équivalent d'une hypercholestérolémie familiale.

3. Le dosage de la Lp(a)

La Lp(a) est une lipoprotéine qui a les mêmes caractéristiques de densité et de dimensions que les particules LDL. Plusieurs études génétiques et méta-analyses ont montré que la Lp(a) est un facteur indépendant de risque cardiovasculaire. Les taux circulants de Lp(a) dépendent du nombre de répétitions de Kringle IV sur l'apolipoprotéine (a) et sont déterminés génétiquement. Cette élévation majeure impose un dépistage familial.

La Lp(a) est peu modifiée par les hypolipémiants classiques. Une augmentation doit donc être suspectée quand il existe une résistance thérapeutique malgré une bonne observance.

Dans ce cas, il aurait été intéressant de savoir si le patient avait aussi une rela-

tive résistance à la statine. Une élévation majeure de la Lp(a) peut amener à un faux diagnostic d'hypercholestérolémie familiale car le LDL-c calculé est en fait la somme du cholestérol dans les particules LDL et la Lp(a). On considère que le cholestérol de la Lp(a) correspond au tiers de la valeur, soit ici 2,35 g/L divisé par 3, soit 0,78 g/L. Le LDL-c chez ce patient est donc très faible, inférieur à 0,10 g/L.

Le traitement

Les traitements disponibles ne sont pas ciblés sur la Lp(a), mis à part pour la LDL-aphérese. Les modifications du mode de vie n'ont pas d'effet sur les taux de Lp(a). Les anticorps anti-PCSK9 ont une efficacité limitée sur ce paramètre. Une biothérapie avec oligonucléotides antisens qui cible spécifiquement la Lp(a) est en cours d'expérimentation.

En pratique, une telle élévation justifie donc un traitement classique pour avoir un LDL-c calculé le plus bas possible.

Conclusion

Conformément aux recommandations de 2019 pour la prise en charge des dysli-

pidémies, le dosage de la Lp(a) est utile chez les patients avec hypercholestérolémie familiale quand il y a une maladie cardiovasculaire inexpliquée ou précoce, ou chez les patients à risque intermédiaire. À cette situation, on peut ajouter les cas de résistance thérapeutique.

POUR EN SAVOIR PLUS

- TSIMIKAS S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:692-711.
- JANG AY, HAN SH, SOHN IS *et al*. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases-Revisited. *Circ J*, 2020;84:867-874.
- LIPPI G, FAVALORO EJ, SANCHIS-GOMAR F. Antisense lipoprotein(a) therapy: State-of-the-art and future perspectives. *Eur J Intern Med*, 2020;76:8-13.
- MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al*. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consulting/présentation pour Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, Mylan, Silence Therapeutic et Novartis.

■ Revues générales

Intérêt du coroscanner dans le dépistage cardiovasculaire en prévention primaire

“Toute vérité franchit trois étapes. D’abord elle est ridiculisée. Ensuite, elle subit une forte opposition. Puis, elle est considérée comme ayant toujours été une évidence.”

~Arthur Schopenhauer

RÉSUMÉ : Le scanner coronaire permet une acquisition volumique de l’ensemble du massif cardiaque pour une étude anatomique. Plus particulièrement, il donne accès à une investigation des artères coronaires comprenant leur lumière artérielle mais surtout leur paroi, siège de l’athérosclérose. Le dépistage de l’athérosclérose coronaire permet d’évaluer le risque de survenue d’un infarctus du myocarde. Les plaques hypodenses, potentiellement instables, sont davantage corrélées au risque d’infarctus du myocarde que les plaques calcifiées, la calcification étant l’étape de stabilisation de la plaque athéroscléreuse.

En permettant le dépistage de tous les types de plaques athéromateuses, calcifiées ou non, le coroscanner est un outil idéal de *screening* de la population générale pour dépister et traiter les individus à risque. Une campagne de dépistage systématique de l’athérosclérose coronaire par coroscanner basée sur l’âge pourrait être discutée.



A. PASTEUR-ROUSSEAU
Institut Cœur Paris Centre
(cliniques Turin, Monceau, Floréal), PARIS.

■ Physiopathologie de l’athérosclérose

L’athérosclérose est un mécanisme complexe et partiellement connu, dont la mise en place est longue dans le temps, de l’ordre des décennies [1, 2]. Elle repose, selon notre degré de connaissance actuel, sur trois éléments majeurs : des protéines athérogènes constituant des transporteurs du cholestérol, comme le LDL-cholestérol (LDL-c), l’oxydation de ces transporteurs et l’inflammation qui en résulte [3, 4]. Si l’on veut utiliser la métaphore suivante, le LDL-c est la brique servant à bâtir le mur de l’athérosclérose, l’oxydation en est le ciment et

l’inflammation est le maçon qui assemblera ces briques recouvertes de ciment, le LDL-cholestérol oxydé.

Ainsi, le développement des plaques athéromateuses nécessite ces trois facteurs et les transporteurs de cholestérol à eux seuls ne suffisent pas pour expliquer le développement des plaques d’athérome, raison pour laquelle certains patients ont un LDL-c élevé sans trace d’athérome et sans événement cardiovasculaire, ce qui n’invalide en rien l’hypothèse lipidique. Inversement, en présence d’une oxydation importante et d’une inflammation notable, un taux de LDL-c considéré normal – c’est-à-

Revue générale

dire dans la moyenne gaussienne de la population – est largement suffisant pour développer des plaques d'athérome pouvant évoluer vers la survenue d'événements cardiovasculaires. On comprend également que si les traitements hypolipémiants fonctionnent pour réduire le risque cardiovasculaire, c'est parce qu'ils retirent à notre maçon métaphorique les briques nécessaires pour ériger le mur athéroscléreux. Fin de la métaphore des Bâtiments et Travaux Publics. Les traitements hypolipémiants sont donc un outil fondamental de diminution du risque cardiovasculaire [5-10].

La prévention cardiovasculaire, telle qu'elle est recommandée actuellement par la Société européenne de cardiologie [11, 12], repose sur l'évaluation du risque à 10 ans de faire un événement cardiovasculaire fatal et non fatal. Cette évaluation se base essentiellement sur les facteurs de risque cardiovasculaire que nous connaissons tous, notamment le tabagisme, le diabète, l'hypertension et les différentes dyslipidémies. Mais également sur beaucoup d'autres facteurs de risque dits mineurs que nous découvrons au fur et à mesure.

Outre le calcul des facteurs de risque, un pan majeur de cette prévention primaire repose sur le dépistage de l'athérosclérose déjà présente chez un patient. Dans ce cas, il faut aller explorer les différents sites exposés à la présence de plaques athéromateuses et dépister les éventuelles sténoses déjà présentes.

La physiopathologie de l'athérosclérose est suffisamment connue pour permettre d'envisager des examens de dépistage pouvant orienter vers des mesures de prévention.

Le dépistage non irradiant de l'athérosclérose

Le premier moyen, le plus simple, non invasif et non irradiant, l'un des moins coûteux et des plus rentables pour dépister l'athérosclérose débutante, est

l'écho-Doppler artériel. Dans des mains entraînées et sensibilisées aux enjeux de l'athérosclérose, ce formidable outil, parfois injustement considéré uniquement comme un évaluateur de sténose, permet ainsi de visualiser la lumière des grosses artères et de dépister l'athérosclérose aux différents stades de son évolution [13].

Au niveau des artères carotides, il permet ainsi d'évaluer le risque d'accident vasculaire cérébral et, au niveau de l'aorte abdominale et des membres inférieurs, il permet d'estimer le risque d'occlusion et d'ischémie de membre ou de claudication intermittente [14]. Mais surtout, l'écho-Doppler artériel, prouvant qu'une réaction athéromateuse est en cours chez un patient donné, permet de savoir qu'il faut freiner, voire arrêter si possible, cette réaction athéroscléreuse et donc mettre en place un traitement préventif.

L'écho-Doppler artériel fournit une preuve visuelle de la présence d'athérosclérose périphérique permettant d'indiquer le cas échéant un haut niveau de risque cardiovasculaire et la nécessité de mesures de prévention.

Coroscaner et risque cardiovasculaire

Le coroscaner vient ainsi s'inscrire dans la lignée de l'écho-Doppler artériel en détectant l'athérome, mais il permet d'explorer des vaisseaux de plus petit calibre, de 1 à 4 mm de diamètre. Il a déjà montré qu'il était le meilleur examen à réaliser en cas de douleurs thoraciques chez un patient sans antécédent coronaire [15, 16]. Surtout, il permet de détecter l'athérosclérose coronaire, celle qui expose au risque d'infarctus du myocarde. Et donc de prendre des mesures préventives.

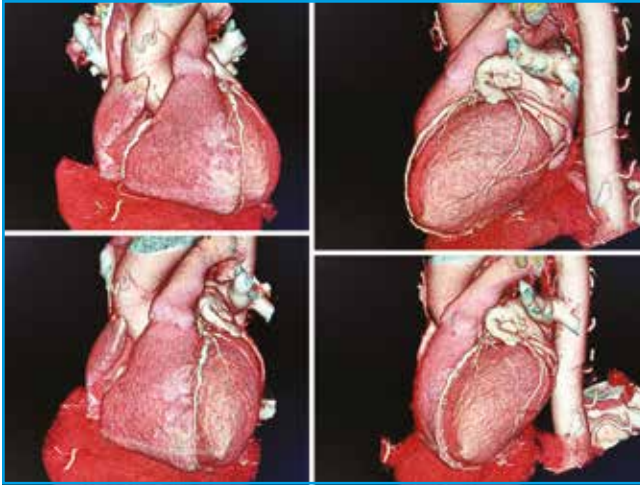
Tout comme l'écho-Doppler, le coroscaner a initialement été considéré comme un *sténosomètre*, si vous me permettez le néologisme. Mais celui qu'on a initialement nommé "coronarographie



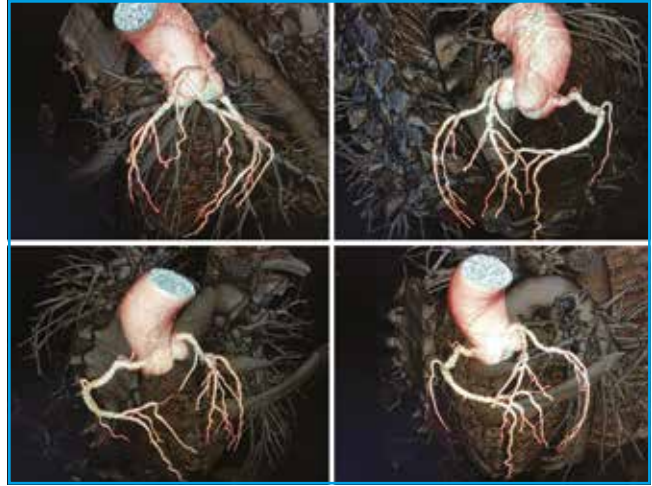
Exemple de scanner cardiaque : la machine permettant l'acquisition des images prend une place raisonnable et le logiciel délivrant l'interprétation des artères coronaires est intuitif, offrant une étude simultanée avec différents modes d'imagerie. Une formation spécifique est nécessaire pour le personnel médical et paramédical.

non invasive" était en fait bien plus que cela. Son potentiel était d'être une coronarographie améliorée, incluant comme bonus les informations fournies au coronarographe par l'OCT (tomographie par cohérence optique) endocoronaire ou l'échographie endocoronaire, mais au prix d'une moins bonne résolution spatiale.

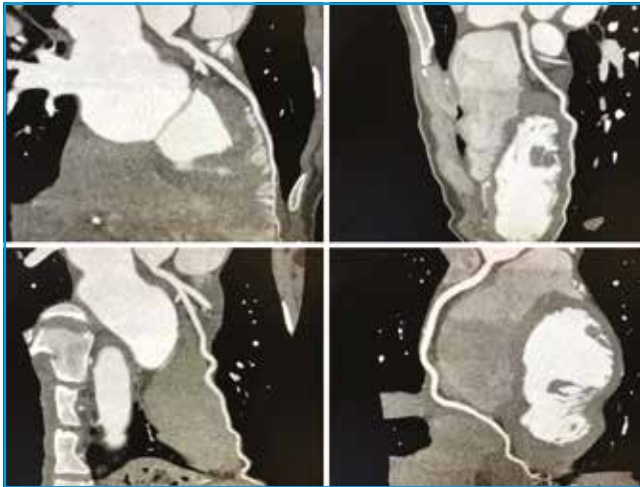
Ces deux techniques de visualisation de la plaque d'athérome sont rarement utilisées en coronarographie alors que le coroscaner donne les mêmes informations spontanément et systématiquement, pour peu que l'opérateur y soit formé. Ainsi, au-delà de la recherche d'une sténose "significative" donc globalement supérieure à 70 % du calibre de l'artère étudiée (50 % pour le tronc commun), le coroscaner permet surtout de rechercher des plaques athéromateuses en développement. Et donc de traiter le patient en conséquence, pour éviter le premier infarctus. Celui qui survient, le plus souvent, sur une rupture de plaque, cette plaque n'entraînant généralement



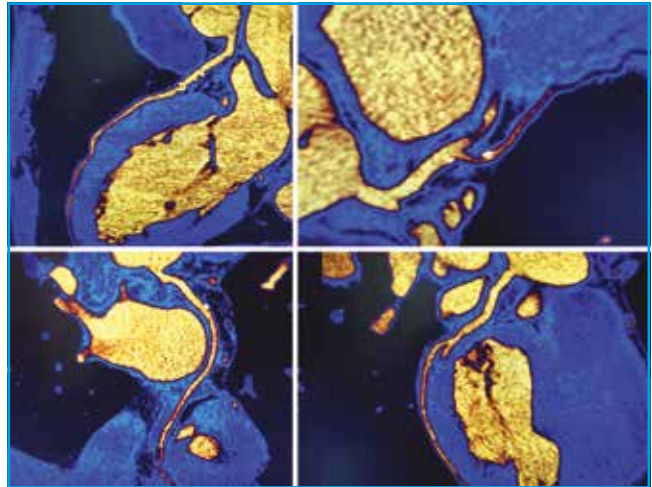
Visualisation du massif cardiaque en trois dimensions offrant une totale liberté de navigation et une orientation dans tous les plans de l'espace, et permettant la recherche d'éventuelles anomalies anatomiques ainsi que la visualisation des rapports entre les différentes structures. Ici, les artères coronaires sont calcifiées. À noter que ces modes 3D seraient potentiellement utiles aux étudiants apprenant l'anatomie cardiaque ainsi qu'aux coronarographistes débutants.



Visualisation de l'arbre coronaire en trois dimensions, permettant de l'orienter en toute liberté dans toutes les directions de l'espace ou, éventuellement, d'adopter une incidence typique de la coronarographie pour guider le confrère coronarographe lors d'un geste ultérieur de revascularisation. On a conservé ici les structures anatomiques environnantes. Ce mode est également intuitif et utile pour la formation des étudiants.



Mode curviligne permettant de "tourner autour" de l'artère coronaire de son choix à la recherche de plaques d'athérome ou d'éventuelles sténoses. Ici, un aspect de coronaires normales.



Mode curviligne avec variation du code couleur permettant d'obtenir un contraste visuel différent, mettant en avant les calcifications et les sténoses. Ici, des artères athéromateuses calcifiées. De nombreuses variations de code couleur sont rendues possibles par les logiciels d'interprétation.

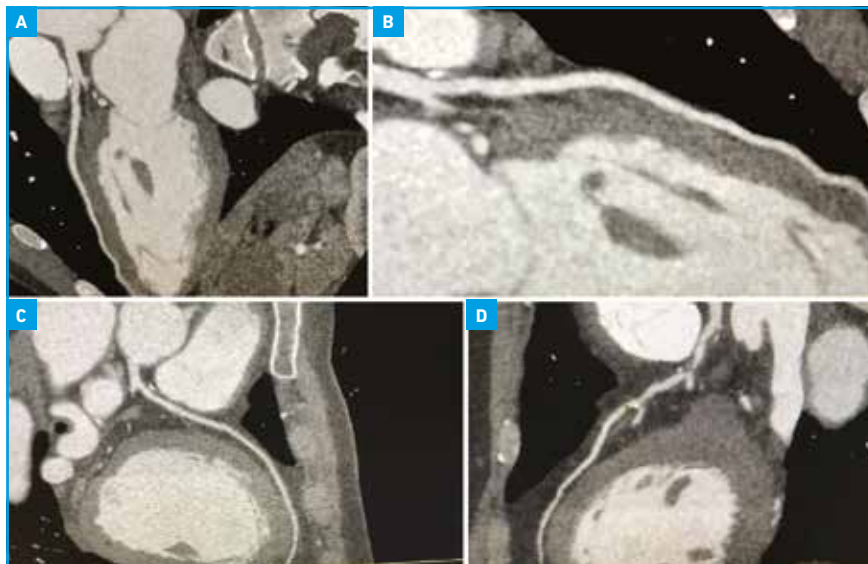
pas de sténose significative de l'artère concernée [17-19].

L'analyse *post-hoc* de l'étude SCOT-HEART [20] a donné de précieuses informations dans ce sens en montrant que le plus fort facteur prédictif d'infarctus du myocarde, fatal ou non, était la quantité de plaque hypodense coronaire, définie par une atténuation

inférieure à 30 Unités Hounsfield (UH). Cette atténuation peut être mesurée par le logiciel d'interprétation du coroscaner. La valeur prédictive de ces plaques hypodenses pour la survenue d'un infarctus du myocarde était supérieure aux facteurs de risque cardiovasculaire classiques, supérieure au degré de sténose artérielle et supérieure à la valeur prédictive du score calcique. De façon

concordante avec la physiopathologie de l'athérosclérose, l'artère qui se rompt et génère un infarctus du myocarde n'est donc pas celle qui est très calcifiée ou très sténosée, mais bien la plaque athéromateuse dite "jeune" avec un noyau hypodense lipido-nécrotique instable réalisant un faible niveau de sténose. Celle-ci ne peut être dépistée, de façon non invasive, que par le coroscaner.

Revue générale



Intérêt du coroscaner en dépistage de prévention primaire chez des patients tous asymptomatiques. En **A** et **B**, le même patient, âgé de 30 ans, ayant des antécédents familiaux de coronaropathie sans autre facteur de risque connu, présente une sténose non significative partiellement calcifiée de l'IVA proximale. En **C**, un patient âgé de 41 ans, en dépistage de prévention primaire, présente une sténose non significative de l'IVA proximale sur une plaque hétérogène partiellement calcifiée. En **D**, un patient de 58 ans en dépistage de prévention primaire, porteur de plusieurs facteurs de risque, présente une sténose d'allure significative de l'IVA moyenne sur une plaque hétérogène peu calcifiée d'allure instable.

Le coroscaner est ainsi un puissant évaluateur du risque d'infarctus du myocarde du patient, donc un très bon marqueur prédictif de son risque cardiovasculaire global. De fait, si nous avons le pouvoir de connaître l'intima coronaire de nos patients, nous avons le pouvoir de les traiter afin de prévenir l'événement cardiovasculaire à venir.

Prise en charge préventive de l'athérosclérose coronaire

Si l'athérosclérose coronaire a été mise en évidence, que les plaques athéromateuses dépistées soient calcifiées ou non, et d'autant plus sur les plaques non calcifiées potentiellement instables, nous avons le pouvoir de traiter le patient et, vraisemblablement, de diminuer son niveau de risque. Comment ? En mettant en place toutes les règles hygiéno-diététiques qui sont à notre disposition, en commençant par l'alimentation et l'activité physique ainsi que le dépistage et le traitement de tous les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

et mineurs associés modifiables. Mais également en instituant un traitement hypolipémiant avec des objectifs ambitieux de LDL-cholestérol, globalement une baisse de 50 % du taux de départ et/ou un taux inférieur à 0,70 g/L car le patient sera forcément au moins à "haut risque cardiovasculaire" selon la classification de l'ESC [11, 12]. Réflexion annexe : à partir de la découverte de plaques athéroscléreuses coronaires, est-on encore vraiment en prévention primaire ?

Les règles hygiéno-diététiques et les traitements hypolipémiants permettent de diminuer le risque cardiovasculaire chez les individus pour lesquels ce risque est élevé. Le coroscaner permet de détecter ces individus.

Vers une campagne de dépistage systématique de l'athérosclérose coronaire ?

Si, donc, nous pouvons dépister une maladie grave, potentiellement mor-

telle, à un stade précoce de son développement, que nous pouvons influencer l'évolution de cette maladie en traitant le patient préventivement à un stade peu évolué de la maladie et que le coût pécuniaire est limité (de l'examen et du traitement préventif) pour un risque (lié à l'examen de dépistage et au traitement hypolipémiant) acceptable, alors toutes les conditions sont réunies pour mettre en place une campagne de dépistage systématique. C'est exactement le même principe que pour les campagnes de dépistage du cancer du sein ou du côlon : un dépistage précoce pour un traitement éventuel à un stade précoce de la maladie.

Reste alors à définir les modalités de ce dépistage, qui devrait logiquement se fonder sur l'âge (40 ans chez l'homme et 50 ans chez la femme ?). Un dépistage basé sur les facteurs de risque cardiovasculaire du patient ne serait plus un dépistage systématique mais individualisé : celui-ci doit exister en parallèle, comme c'est le cas pour la mammographie annuelle des femmes ayant un antécédent familial au premier degré de cancer du sein. Autre question : si le coroscaner est normal, faut-il le répéter, par exemple 5 ans ou 10 ans après, selon la physiopathologie d'évolution lente de l'athérosclérose ? En gardant à l'esprit que l'irradiation du coroscaner équivaut à celle d'une mammographie et que celle-ci est réalisée tous les 2 ans de 50 à 74 ans chez toutes les femmes.

Ce qui pouvait, par le passé, faire considérer que le risque lié au coroscaner était démesuré n'a plus de raison d'être aujourd'hui. En effet, la dosimétrie du coroscaner a été divisée par un facteur 10 à 20 en 10 ans.

Une campagne de dépistage systématique de l'athérosclérose coronaire serait justifiée par le caractère évitable de l'évolution de l'athérosclérose infraclinique vers une complication cardiovasculaire majeure comme l'infarctus du myocarde.

■ La dosimétrie du coroscanner

Le coroscanner est devenu un examen peu irradiant. Comment une telle baisse de la dose de rayons X a-t-elle été possible ? Les constructeurs ont fait tout ce qui était nécessaire pour faire chuter les doses puisqu'il en allait de l'avenir de la technique [21]. Tout comme les taxes sur l'émission de CO₂ ont fait passer les constructeurs automobiles à l'hybride, voire à la voiture totalement électrique, les constructeurs de scanners et leurs développeurs d'algorithmes de reconstruction ont priorisé la baisse de la dose d'irradiation. L'avènement du coroscanner prospectif a changé la donne et de nouvelles technologies sont à l'étude pour baisser encore la dosimétrie. Résultat ? Aujourd'hui, un coroscanner prospectif n'irradie pas plus qu'une mammographie, il irradie même moins, à condition de ne pas avoir un patient trop corpulent.

Et par rapport au score calcique ? Le coroscanner prospectif permet parfois d'irradier moins que le score calcique ! Impossible ? Et pourtant vrai ! Le score calcique, cette pêche à la calcification coronaire (parfois confondue avec une calcification valvulaire d'ailleurs, selon le degré d'expertise de l'opérateur) sur un scanner non injecté, ne donnant aucune information sur les plaques instables non calcifiées, est calibré pour donner une dose d'irradiation fixe d'environ 0,8 à 1 mSv (millisievert) selon la hauteur d'exploration. Avec le coroscanner, on peut descendre jusqu'à 0,3 mSv sur les faibles corpulences et on a une bonne moyenne à 0,6 mSv chez les femmes et 1,2 mSv chez l'homme. À titre de comparaison, on parlait, il y a une dizaine d'années, de doses de 10 à 20 mSv ! Autant qu'une scintigraphie myocardique ! Avec une dosimétrie, en moyenne, à 1 mSv par examen, soit deux fois et demi moins que l'irradiation naturelle annuelle moyenne en France (2,4 mSv), cet examen, qui peut modifier le pronostic vital et/ou fonctionnel du patient en modifiant sa prise en charge préventive, apparaît pour le moins acceptable.

POINTS FORTS

- Le coroscanner permet une visualisation non seulement de la lumière artérielle coronaire mais surtout de sa paroi et donc la détection de l'athérosclérose avec des plaques coronaires calcifiées ou non.
- La détection précoce de l'athérosclérose coronaire permet d'envisager des thérapies préventives, notamment le dépistage et le traitement de tous les facteurs de risque cardiovasculaire ainsi que la prescription d'hypolipémiants.
- L'irradiation du coroscanner en mode prospectif est actuellement faible, de l'ordre de celui d'une mammographie ou d'un scanner des sinus, et permet donc d'envisager un usage large de cet outil de dépistage. La technique s'est énormément développée et continue à se perfectionner pour rendre l'examen réalisable chez un maximum de patients.
- Pour aller plus loin, pourrait s'envisager dans l'avenir une campagne de dépistage systématique de l'athérosclérose coronaire basée sur l'âge, comme c'est déjà le cas dans le cadre du dépistage du cancer du sein ou du côlon.

■ Conclusion

L'écho-Doppler artériel est un excellent moyen non invasif de détecter l'athérosclérose des artères de gros calibre, des troncs supra-aortiques jusqu'aux artères des membres inférieurs. Le coroscanner reste non invasif et irradie faiblement en mode prospectif. Il permet de détecter l'athérosclérose coronaire à tous ses stades d'évolution, y compris les plaques athéromateuses hypodenses, potentiellement instables, invisibles pour un examen de type score calcique. La présence d'athérome à l'un de ces sites de dépistage devrait logiquement faire prescrire un hypolipémiant et faire mettre en place les règles hygiéno-diététiques adaptées ainsi qu'une surveillance au long cours. Il serait utile de bénéficier d'études prospectives de grande ampleur comparant cette stratégie de prévention primaire à notre stratégie actuelle (le patient n'est dépisté que s'il va chez son médecin dans ce but, s'il a la chance d'avoir un symptôme avant-coureur ou lors de son premier infarctus, s'il y survit).

Le coroscanner, tout comme les écho-Doppler artériels de dépistage de l'athérome, pourrait logiquement s'inscrire dans un programme de dépistage systématique de la population générale à partir d'un certain âge, d'autant plus que les doses d'irradiation en mode prospectif ne sont pas plus élevées aujourd'hui qu'une mammographie. Reste alors à mettre à niveau notre parc de scanners et à développer des centres experts équipés de machines performantes et d'un personnel médical et paramédical formé et compétent pour la réalisation à plein temps de ce type d'examen.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROSS R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999;340:115-126.
2. HANSSON GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005;352:1685-1695.
3. BERLINER JA, WATSON AD. A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2005;353:9-11.

Revue générale

4. DIAZ MN, FREI B, VITA JA *et al.* Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*, 1997;337: 408-416.
5. SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KEECH AC *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017; 376:1713-1722.
6. BHATT DL, STEG PG, MILLER M *et al.* Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2019; 380:11-22.
7. BOHULA EA, WIVIOTT SD, GIUGLIANO RP *et al.* Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*, 2017;136:2440-2450.
8. CANNON CP, BLAZING MA, GIUGLIANO RP *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015;372:2387-2397.
9. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Bowman L, Hopewell JC, Chen F *et al.* Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1217-1227.
10. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FAH *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008;359:2195-2207.
11. KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020;41:407-477.
12. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.
13. MURRAY CSG, NAHAR T, KALASHYAN H *et al.* Ultrasound assessment of carotid arteries: Current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. *Echocardiography*, 2018;35:2079-2091.
14. BECKER F, LUIZY F, BAUD JM *et al.* [Quality standards for ultrasound assessment (CW-Doppler, Duplex US) of the lower limb arteries in vascular medicine. Report of the French Society for Vascular Medicine]. *J Mal Vasc*, 2011; 36:364-385.
15. SCOT-HEART Investigators; NEWBY DE, ADAMSON PD, BERRY C *et al.* Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2018;379:924-933.
16. LINDE JJ, KELBÆK H, HANSEN TF *et al.* Coronary CT Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2020;75:453-463.
17. LITTLE WC, CONSTANTINESCU M, APLEGATE RJ *et al.* Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*, 1988;78(5 Pt 1): 1157-1166.
18. MADDOX TM, STANISLAWSKI MA, GRUNWALD GK *et al.* Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 2014;312:1754-1763.
19. CHANG HJ, LIN FY, LEE SE *et al.* Coronary Atherosclerotic Precursors of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2511-2522.
20. WILLIAMS MC, KWIECINSKI J, DORIS M *et al.* Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation*, 2020;141:1452-1462.
21. PESENTI ROSSI D, FARGETAS S, GEORGES JL *et al.* [Low dose cardiac computed tomography: how to obtain it?]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2012;61: 357-364.

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

Pourquoi souvent préférer une étude multicentrique à une étude monocentrique ?



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

En recherche, les études cliniques peuvent être séparées en deux grandes catégories : les études monocentriques réalisées sur un seul centre de recrutement et les études multicentriques incluant plusieurs centres. En pratique, il est fréquent de valoriser plutôt l'étude multicentrique que l'étude monocentrique, notamment par rapport au niveau de publication correspondant. En effet, il est admis qu'une étude multicentrique, posant la même question clinique avec le même critère de jugement principal et le même nombre de patients, sera plus facilement publiée et surtout mieux valorisée qu'une étude identique réalisée sur un seul centre.

Cependant, comme nous allons en discuter dans cet article, le caractère multicentrique d'une étude clinique entraîne un certain nombre de contraintes et suppose une véritable exigence en termes de protocole. Aussi, l'objectif de cet article est de revoir, ensemble, les points clés à vérifier lors de la lecture de l'article afin de s'assurer de profiter pleinement des bénéfices d'une large étude multicentrique.

Avantages d'une étude multicentrique

1. Intérêt d'une étude multicentrique pour la validité externe de l'étude

L'avantage probablement le plus important du caractère multicentrique d'une étude est qu'il permet d'**améliorer de façon importante la validité externe de l'étude**, autrement dit le degré d'applicabilité des résultats obtenus. En effet, plus le nombre de centres est important, plus cela signifie que l'échantillon de population étudié correspond à un **large spectre de patients**. En effet, tout l'intérêt de recruter des patients sur des sites différents est de rendre possible un **recrutement de patients avec des caractéristiques initiales différentes** en termes

d'impact de l'environnement (pollution, climat...), de type de prise en charge, de prédispositions génétiques selon les régions géographiques, de prévalence des risques cardiovasculaires...

On comprend alors pourquoi le caractère multicentrique d'une étude est un critère retenu de manière obligatoire, au moment de la mise à jour des recommandations, pour tenir compte de ces résultats en termes de modification des pratiques cliniques à l'échelle nationale, européenne ou internationale.

2. L'étude multicentrique permet de limiter le biais effet-temps

Il s'agit d'un aspect technique mais qui est finalement relativement simple

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

à comprendre et qui peut être décisif dans certaines études. Ce que l'on appelle un **biais effet-temps** correspond au fait que **le moment de l'inclusion du patient puisse faire varier la mesure du critère de jugement principal** à la fin de l'étude. On peut notamment prendre l'exemple de l'évaluation d'un nouveau traitement pour des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans ce contexte, on imagine aisément que le même patient ne présentera pas les mêmes résultats en termes d'efficacité de ce traitement, selon que celui-ci aura été introduit l'été (période durant laquelle les patients BPCO sont généralement plus stables) ou en période hivernale avec un risque d'exacerbations et d'infections plus élevé.

Le contexte actuel de la pandémie à COVID-19 sera incontestablement à prendre en compte pour l'interprétation des études en cardiologie réalisées actuellement ou dans les prochains mois. En effet, on peut aisément imaginer l'existence d'un **biais effet-temps majeur, rythmé par les pics épidémiques ou périodes de régression ou plateau**.

Il est intéressant de retenir que le caractère multicentrique d'une étude sera un outil pour limiter ce risque de biais effet-temps. En effet, le fait de réaliser un **recrutement sur plusieurs centres permet finalement de réduire la durée totale du recrutement** de l'étude, comparativement à un même recrutement réalisé sur un seul centre. Or, **en réduisant la durée du recrutement des patients, on réduit assurément ce risque de biais effet-temps**. Malgré cela, il est important de retenir que ce risque de biais effet-temps n'est pas supprimé par une étude multicentrique. Pour rappel, la méthode de référence pour supprimer un risque de biais effet-temps, lorsqu'on sait que c'est un élément à risque, consiste à utiliser une **randomisation par bloc** permettant d'équilibrer les deux groupes à chaque instant de l'étude.

Limites et exigences d'une étude multicentrique

1. S'assurer de la bonne comparabilité des groupes

Nous avons vu dans la première partie que l'intérêt majeur d'une étude multicentrique était de recruter des patients avec des caractéristiques les plus différentes possibles. Or, cela peut entraîner **le risque que certaines caractéristiques soient mal réparties entre les deux groupes** que l'on souhaite comparer, engendrant alors un risque de **biais de confusion** dans l'analyse des résultats. En effet, il est plus facile d'avoir deux groupes comparables à partir d'une étude monocentrique qu'à partir d'une étude multicentrique. Pour cette raison, il est capital, lorsqu'on analyse une étude multicentrique, de **s'assurer de la bonne comparabilité initiale des deux groupes à l'aide du tableau 1 de l'étude**. C'est une étape importante, que l'étude soit contrôlée randomisée ou simplement observationnelle.

Ce que l'on peut retenir, c'est que **toute différence de répartition d'un facteur de confusion potentiel (l'insuffisance rénale chronique, par exemple) entraîne un risque de biais de confusion dans l'analyse des résultats** et donc le risque de limiter la validité interne de l'étude. Autrement dit, cela constitue un risque de **limiter la fiabilité des résultats**. C'est un nouvel exemple nous incitant à bien distinguer l'applicabilité des résultats (validité externe) de la fiabilité des résultats (validité interne). Nous pouvons rappeler que, dans une telle situation de présence d'un facteur de confusion potentiel mal réparti entre les deux groupes, les auteurs pourront le plus souvent **proposer une analyse multivariée avec un ajustement sur cette variable**.

2. Risque de biais "effet-centre"

Le **biais effet-centre** correspond au fait que chaque centre présente des particularités dans les caractéristiques

épidémiologiques de sa population ou dans sa prise en charge. Ainsi, le fait de recruter les patients sur différents centres expose au risque que ces différences de prise en charge, notamment entre les centres, puissent modifier les résultats de l'étude. Il est important de retenir que **toute étude multicentrique sera toujours exposée à un risque de biais effet-centre** !

Un élément permettant de s'assurer de l'absence de biais effet-centre est de **réaliser une randomisation stratifiée sur le centre**. En pratique, cela correspond simplement au fait que, sur chaque centre, la moitié de l'effectif sera randomisée dans le groupe 1, l'autre moitié dans le groupe 2. C'est un point absolument essentiel de la qualité méthodologique des études multicentriques randomisées permettant de s'assurer que les différences locales de prise en charge ou de gestion des patients n'influencent pas la mesure finale du critère de jugement principal.

3. Importance de la robustesse du protocole

Une autre limite importante des études multicentriques est **la difficulté à réaliser un protocole strictement identique d'un centre à l'autre**, que ce soit sur le plan de l'intervention elle-même (qui réalise l'intervention ? à quel moment précis l'intervention est-elle réalisée ? selon quelle méthode si plusieurs sont possibles ?...) ou du mode de suivi des patients. Ainsi, **l'intérêt d'une étude monocentrique est de disposer plus facilement d'un protocole extrêmement robuste et homogène pour tous les patients**. En ce sens, il est plus simple d'obtenir une bonne validité interne de nos résultats à partir d'une étude monocentrique par rapport à une étude multicentrique.

Cela permet de mettre en avant le fait que, devant une étude visant à établir une preuve de concept pour une nouvelle technique exigeante sur le plan du

protocole, **on commencera toujours par une étude monocentrique permettant de s'assurer de la fiabilité des résultats obtenus.** Puis, lorsque l'objectif sera de diffuser plus largement cette technique, voire de la faire entrer dans les recommandations, on réalisera une étude multicentrique qui s'exposera, il est vrai, à un risque plus important de biais mais rendra possible une amélioration plus considérable de la pertinence clinique du message délivré.

Conclusion

Les études monocentriques jouent un rôle décisif en recherche clinique car elles permettent d'évaluer de façon précise et robuste un nouveau concept, une nouvelle technique. Toutefois, il est aujourd'hui indispensable de proposer des études multicentriques afin de confronter notre nouvelle intervention ou notre question clinique à une plus large échelle et d'**obtenir ainsi une validité externe plus impor-**

tante pour nos résultats. Or, comme nous l'avons vu, le caractère multicentrique d'une étude expose à des risques importants qu'il faut connaître et évaluer à la lecture de l'article afin de s'assurer de la portée des résultats proposés.

POUR EN SAVOIR PLUS:

- PEZEL T. *Réussite à la lecture critique d'article scientifique*. Éditions Estem-Vuibert, 2020: 5^e édition.

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: maria.garcia@univie.ac.at

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature: _____



Right for today. Ready for tomorrow.*



La valve aortique INSPIRIS RESILIA

La valve aortique INSPIRIS RESILIA est la première valve cardiaque intégrant la dernière technologie tissulaire RESILIA** d'Edwards Lifesciences.

* Adaptée pour aujourd'hui. Prête pour demain

** Il n'existe aucune donnée clinique évaluant l'impact à long terme du tissu RESILIA chez les patients

Pour usage professionnel. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice fournie avec les produits, notamment pour obtenir des informations complètes concernant les indications, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi et effets indésirables.

Le marquage CE est apposé sur les dispositifs Edwards présents sur le marché européen puisqu'ils sont conformes aux exigences essentielles mentionnées à l'article 3 de la directive relative aux dispositifs médicaux 93/42/CEE.

Dénomination : Valve aortique INSPIRIS RESILIA, modèle 11500A - **Classe :** III - **O.N. :** CE0344 - DEKRA Certification B.V. - **Destination :** La valve aortique INSPIRIS RESILIA, modèle 11500A, est destinée à être utilisée comme valve cardiaque de remplacement. Elle est indiquée pour les patients dont la prothèse valvulaire aortique ou la valve aortique native doit être remplacée. - **Mandataire :** Edwards Lifesciences Services GmbH.

Edwards, Edwards Lifesciences, le logo E stylisé, Carpentier-Edwards, INSPIRIS, RESILIA, et INSPIRIS RESILIA sont des marques commerciales d'Edwards Lifesciences Corporation. Toutes les autres marques sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

© 2020 Edwards Lifesciences Corporation. Tous droits réservés. PP--FR-0056 v1.0 10-2020

Edwards Lifesciences SAS • Immeuble Gershwin, 1 rue Arnold Schoenberg
78280 Guyancourt • +33 (0)1 30 05 29 29 • RCS Versailles B 429 487 507



Edwards