

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2010

N° 87

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en : Cardiologie et pathologies vasculaires

par

*Aurélie LONGUEVILLE*

*née le 28 Mai 1979 à Fontenay-aux-Roses*

---

Présentée et soutenue publiquement le *11 Octobre 2010*

---

**FACTEURS MODIFICATEURS DU RETRECISSEMENT AORTIQUE :  
EVALUATION DU RÔLE DE L'HEREDITE**

---

Président : Monsieur le Professeur Hervé Le Marec

Directeur de thèse : Professeur Vincent Probst

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>I- ETAT DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>5</b>
I.1- DEFINITION	
I.2- ETIOLOGIES	
I.3- PHYSIOPATHOLOGIE	
I.3.1 Conséquences hémodynamiques de la sténose aortique	
I.3.2 Conséquences ventriculaires gauches de la sténose aortique	
I.4- EPIDEMIOLOGIE	
I.5- ANAPATHOLOGIE ET PATHOGENIE DU RETRECISSEMENT AORTIQUE CALCIFIE	
I.5.1 Histologie	
I.5.2 Voies cellulaires et moléculaires intervenant dans le rétrécissement aortique calcifié	
I.5.3 Rôle des statines et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur la progression du rétrécissement aortique calcifié	
I.5.4 Facteurs génétiques impliqués dans le rétrécissement aortique calcifié	
I.6- HISTOIRE NATURELLE	
I.7- TRAITEMENT	
I.8- CONCLUSION	
I.9- OBJECTIFS DE L'ETUDE	
<b>II- MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>24</b>
II.1- SELECTION DES PATIENTS	
I.1.1 Définition du rétrécissement aortique	
I.1.2 Définition du caractère familial du rétrécissement aortique	

I.2- RECUEIL DES DONNEES	
I.3- ANALYSES STATISTIQUES	
<b>III- RESULTATS.....</b>	<b>27</b>
III.1- NOMBRE DE PATIENTS INCLUS	
III.2- ANALYSE DESCRIPTIVE DES DEUX GROUPES DE PATIENTS	
III.3- ANALYSE DE L'EVOLUTION DU GRADIENT MOYEN TRANSVALVULAIRE AORTIQUE ET DE LA SURFACE VALVULAIRE AORTIQUE AU COURS DU TEMPS	
III.3.1 Nombre de gradients moyens et de surfaces valvulaires aortiques analysés dans les deux groupes	
III.3.2 Analyse de l'évolution du gradient moyen transvalvulaire aortique	
III.3.3 Analyse de l'évolution de la surface valvulaire aortique	
<b>IV- DISCUSSION.....</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>41</b>

## INTRODUCTION

Le rétrécissement aortique (RA) ou sténose aortique est l'une des plus fréquentes des cardiopathies valvulaires dans les pays industrialisés. Sa prévalence, évaluée à partir d'études échocardiographiques, augmente avec l'âge et avoisine 2% à partir de 65 ans (1). C'est la première valvulopathie opérée en Europe et en Amérique du Nord (2). C'est une maladie qui évolue progressivement, bien tolérée pendant des années jusqu'à l'apparition des premiers symptômes, à savoir l'angor, l'insuffisance cardiaque, ou les syncopes, qui représentent un tournant évolutif de la maladie (3). La Maladie de Mönckeberg ou rétrécissement aortique calcifié « dégénératif » (RAC) est la principale étiologie, précédant la bicuspidie congénitale et le rhumatisme articulaire aigu (4,5,6). Malgré la prévalence élevée de la maladie et la surmortalité associée, peu de choses sont connues concernant les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathogénie du RAC. Plusieurs facteurs de risque classiques d'athérosclérose sont associés au RAC, à savoir l'âge, le sexe masculin, le tabac, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et l'obésité (1). Par ailleurs, des études histologiques ont montré des similitudes entre les lésions du RAC et les lésions d'athérosclérose (7,8). Ces constatations suggèrent que la maladie de Mönckerberg est un processus actif partageant des mécanismes physiopathologiques communs avec l'athérosclérose et non une simple dégénérescence valvulaire liée à l'âge. Un support génétique est maintenant admis puisque des études ont mis en évidence un polymorphisme des gènes du récepteur à la vitamine D, de l'apolipoprotéine E et du récepteur  $\alpha$  aux oestrogènes chez des patients atteints de RAC (9,10,11). Mais le rôle de l'hérédité sur la survenue de la maladie et sur son évolution n'est pas connu et la difficulté à identifier des gènes tient à la difficulté à identifier de grandes familles atteintes de RAC. Le but de notre étude est de comparer l'évolution du rétrécissement aortique entre un groupe de patients ayant une forme familiale de RAC et un groupe ayant une forme non familiale, et de répertorier ces patients dans une base de données informative pouvant servir de support à des analyses génétiques.

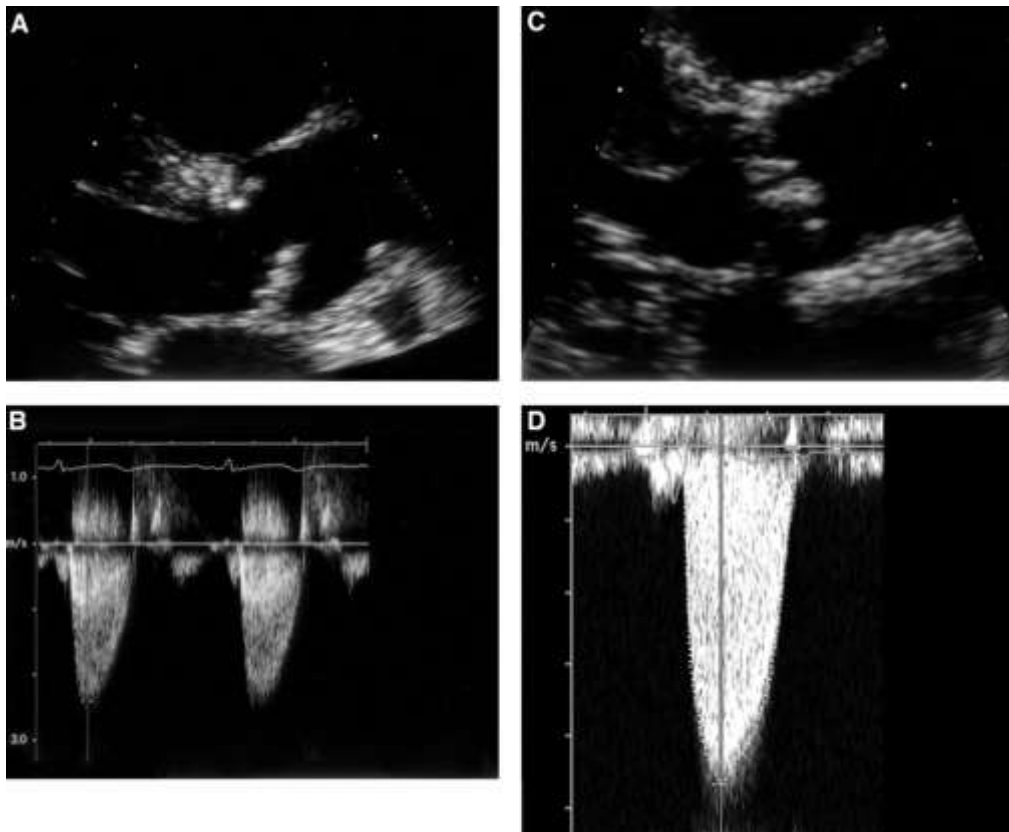
## **I- ETAT DES CONNAISSANCES**

### **I.1- DEFINITION**

La valve aortique située entre le ventricule gauche et l'aorte est formée d'un tissu élastique et est constituée habituellement de trois cuspidés souples séparées par des commissures. Elle est fermée pendant la diastole et ouverte pendant la systole, son rôle étant d'empêcher le reflux de sang de l'aorte vers le ventricule gauche en diastole. A l'état normal, elle ne constitue pas d'obstacle significatif lors de l'éjection du sang au cours de la systole, le gradient de pression entre l'amont et l'aval étant faible de l'ordre de 5mmHg. La surface valvulaire normale est d'environ 3 cm<sup>2</sup>.

Sur le plan pathologique, on distingue la sclérose aortique, remaniement acquis de la valve aortique avec des valvules épaissies mais sans limitation de jeu et n'occasionnant donc pas d'obstacle à l'éjection du ventricule gauche, et le rétrécissement ou sténose aortique défini par une diminution d'ouverture systolique des cusps associé à un obstacle à l'éjection du ventricule gauche (12). Cet obstacle est défini à l'échographie cardiaque par une augmentation de la vitesse antérograde transvalvulaire aortique supérieure ou égale à 2.5 m/s en doppler continu (1). (figure1)

**Figure 1 : Images échographiques d'une sclérose (A, B) et d'une sténose aortique (C,D). Les images 2D en vue parasternale grand axe montre dans la sclérose aortique un épaissement des cusps avec peu de restriction valvulaire de la cusp non coronaire en systole. Au contraire, le rétrécissement aortique est caractérisé par des cusps très calcifiés avec une restriction de jeu majeure pendant la systole. En doppler continu en coupe apicale 5 cavités, la vitesse maximale du flux antérograde transvalvulaire aortique est modérément augmentée à 2,4 m/s dans la sclérose aortique contre 4,7 m/s dans le rétrécissement aortique.**



La sévérité du rétrécissement aortique est évaluée par certains paramètres échographiques qui sont la vitesse systolique maximale antérograde à travers la valve aortique évaluée en doppler continu, le gradient moyen transvalvulaire calculé à partir de la planimétrie de la courbe de vitesse aortique et la surface valvulaire calculée à partir de l'équation de continuité (tableau 1). Ces mesures varient en fonction de certains paramètres à prendre en compte: le débit et la fréquence cardiaque, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'existence d'une insuffisance aortique et la coexistence d'autres valvulopathies (13).

**Tableau 1 : Recommandations pour la classification de la sévérité d'une sténose aortique**

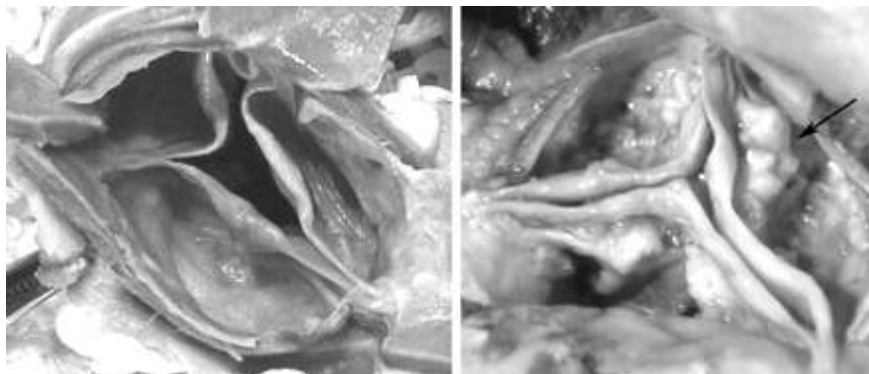
	<b>Aortic sclerosis</b>	<b>Mild</b>	<b>Moderate</b>	<b>Severe</b>
Aortic jet velocity (m/s)	≤2.5 m/s	2.6–2.9	3.0–4.0	>4.0
Mean gradient (mmHg)	—	<20 (<30 <sup>a</sup> )	20–40 <sup>b</sup> (30–50 <sup>a</sup> )	>40 <sup>b</sup> (>50 <sup>a</sup> )
AVA (cm <sup>2</sup> )	—	>1.5	1.0–1.5	<1.0
Indexed AVA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	—	>0.85	0.60–0.85	<0.6

- <sup>a</sup>ESC Guidelines.
- <sup>b</sup>AHA/ACC Guidelines.

## **I.2- ETIOLOGIES DU RETRECISSEMENT AORTIQUE**

La maladie « dégénérative » des sigmoïdes aortiques ou maladie de Mönckeberg en est la première cause (60% des cas) précédant la bicuspidie congénitale (20 à 50 % des cas) et le rhumatisme articulaire aigu (10 à 25 % cas) (4,5,6). Sur le plan macroscopique, le RA dégénératif est caractérisé par des valves épaissies et rigides avec des dépôts calcaires, de fibrine et de thrombi plaquettaires au fond des sigmoïdes, avec parfois une extension vers l'appareil mitral et le septum interventriculaire mais avec un respect des commissures. (figure 2)

**Figure 2 : Aspect macroscopique d'une sclérose aortique (gauche) et d'un rétrécissement aortique calcifié dégénératif (droite). La flèche désigne les dépôts calcaires au fond des cusps.**



D'autres causes rares ont été identifiées comme la maladie de Paget, l'insuffisance rénale chronique (14), l'ochronose, la xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale, les mucopolysaccharidoses, la maladie de Gaucher, la radiothérapie.

### **I.3-PHYSIOPATHOLOGIE**

La réduction de la surface aortique entraîne une gêne à l'éjection du ventricule gauche qui s'adapte à cette surcharge de pression par des mécanismes compensateurs.

#### **I.3.1 Conséquences hémodynamiques de la sténose aortique**

La pression aortique moyenne garde longtemps des valeurs normales mais la vitesse d'ascension de la pression systolique est diminuée et la pression différentielle réduite. Le débit cardiaque est conservé grâce à l'augmentation de la période d'éjection et de la vitesse d'éjection. Celle-ci est multipliée par cinq ou six. Cet accroissement de la vitesse d'écoulement est obtenu par l'élévation de la pression systolique ventriculaire gauche, la vitesse du sang étant proportionnelle à la racine carrée de la différence de pression ventriculo aortique, et témoigne de la transformation de l'énergie de pression en énergie cinétique. La pression télé diastolique du ventricule gauche est habituellement élevée dans les sténoses aortiques sévères en raison de l'altération de la compliance d'une paroi ventriculaire hypertrophiée ou de la défaillance du ventricule gauche, ces deux mécanismes pouvant être associés. La systole auriculaire a un rôle particulièrement utile dans ce type de cardiopathie. En assurant près de 40% du remplissage ventriculaire, l'augmentation de la contraction auriculaire permet le maintien d'une hémodynamique normale. Sa suppression (fibrillation auriculaire) ou la perte de la séquence de contraction entre l'oreillette ou le ventricule (dissociation auriculo ventriculaire) peut causer une décompensation brutale de la sténose aortique.



### **I.3.2 Conséquences ventriculaires gauches**

#### ✓ Hypertrophie ventriculaire gauche

Selon la loi de Laplace, la contrainte pariétale est définie par le rapport :  $CP = \text{pression} \times \text{rayon de la cavité} / \text{épaisseur de la paroi}$ . Elle dépend ainsi du degré d'hypertrophie myocardique et de l'élévation de la pression systolique du ventricule gauche. L'hypertrophie concentrique définie par l'augmentation du rapport épaisseur/rayon peut contrebalancer l'augmentation de la pression et normaliser la contrainte pariétale. Chez certains patients, elle est insuffisante entraînant une inadéquation à la post charge.

#### ✓ Fonctions myocardiques

L'altération de la fonction systolique est inconstante. Selon Carabello, elle peut être secondaire à un stress pariétal excessif lié à un épaississement pariétal insuffisant pour contrebalancer l'hypertension systolique ventriculaire gauche (« afterload mismatch ») ou témoigner d'une véritable altération de la contractilité (15). Cette altération de contractilité est d'étiologie incertaine et peut représenter le stade ultime de l'évolution de la maladie, ou peut être liée à une véritable cardiomyopathie, ou encore est la conséquence d'une mauvaise tolérance de certains ventricules au stress pariétal excessif.

L'altération de la fonction diastolique est précoce. La compliance ventriculaire gauche est réduite entraînant une élévation de la pression de remplissage. Cela peut être dû soit à l'augmentation de l'épaisseur pariétale, soit à l'augmentation de la rigidité myocardique intrinsèque secondaire à la fibrose ou à l'ischémie. La relaxation est retardée, prolongée et incoordonnée. La dysfonction diastolique est présente dans approximativement 50% des patients ayant une fraction d'éjection normale contre 100% des patients ayant une FEVG altérée (16). Après une chirurgie de remplacement valvulaire aortique, une réduction significative de l'hypertrophie ventriculaire se produit les 18 premiers mois ne permettant cependant la récupération d'une masse ventriculaire normale que pour seulement une minorité de patients (17).

#### ✓ Ischémie myocardique et circulation coronarienne

L'angor, symptôme commun dans la sténose aortique est lié à des conditions inadéquates de l'oxygénation myocardique. Les besoins en oxygène sont majorés liés à l'augmentation de la masse myocardique, de la contrainte pariétale et de la durée d'éjection. L'hypertrophie ventriculaire gauche gêne la perfusion myocardique par différents mécanismes: en limitant l'élévation rapide physiologique du flux coronarien en début de diastole, en réduisant la densité capillaire et en augmentant les distances de diffusion de l'oxygène (18,19). Il persiste cependant des inconnues quant au mécanisme de l'ischémie myocardique mais elle joue vraisemblablement un rôle dans l'altération de la contractilité myocardique et la constitution de la fibrose.

#### **I.4- EPIDEMIOLOGIE**

La sclérose aortique est présente chez 25% des adultes de plus de 65 ans mais seulement 10% évolueront vers une sténose hémodynamiquement significative (20). La présence d'une sclérose aortique augmente de 50% le risque d'évènements cardiovasculaires (21) et la sévérité des calcifications a un pronostic péjoratif (22). Le rétrécissement aortique est l'une des plus fréquentes des cardiopathies valvulaires dans les pays industrialisés. Sa prévalence, évaluée à partir d'études échocardiographiques, augmente avec l'âge et avoisine 2% à partir de 65 ans (1). C'est la première des valvulopathies opérées en Europe et en Amérique du Nord (2).

Des études épidémiologiques ont suggéré une association entre le rétrécissement aortique calcifié « dégénératif » et les facteurs de risque classiques de l'athérosclérose, à savoir l'âge, le sexe masculin, le tabac, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, l'obésité et le diabète (1). D'autres facteurs doivent probablement influencer sur la survenue de cette valvulopathie car dans l'étude de Stewart (1) seulement 50% des patients atteints d'un RA ont une atteinte coronarienne. Plus récemment, des auteurs ont montré une influence négative du syndrome métabolique sur la progression de la maladie valvulaire (23,24).

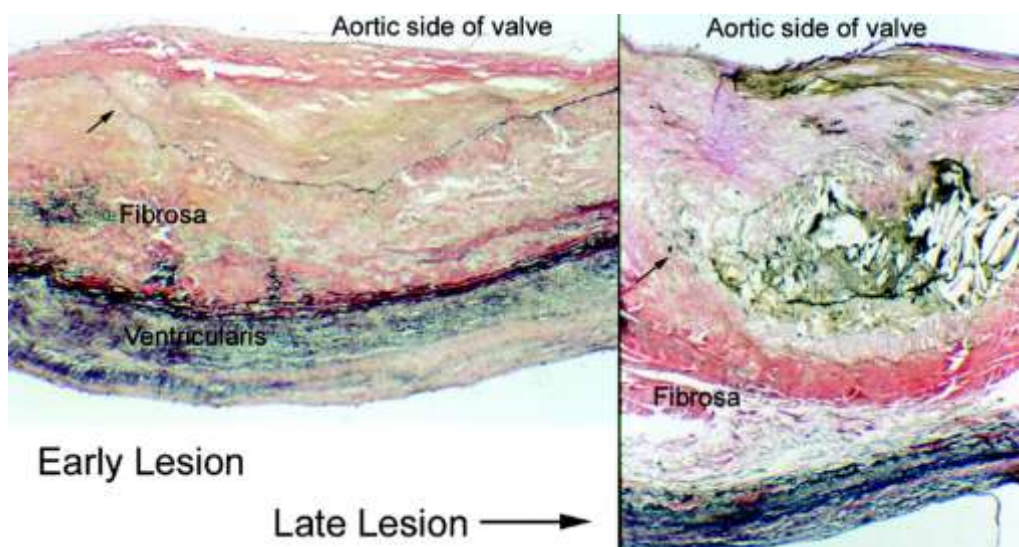
## I.5- ANAPATHOLOGIE ET PATHOGENIE DU RETRECISSEMENT AORTIQUE CALCIFIE

### I.5.1 Histologie

Les lésions valvulaires précoces des valvulopathies aortiques sténosantes non rhumatismales partagent des similitudes histologiques avec les lésions d'athéromatose. Ceci inclut l'accumulation de lipides (8,25), une infiltration de cellules inflammatoires (26,27) et la présence de composants du système rénine-angiotensine (28). Ces constatations suggèrent que la maladie de Mönckerberg est un processus actif partageant des mécanismes physiopathologiques communs avec l'athérosclérose et non une simple dégénérescence valvulaire liée à l'âge.

La « lésion précoce » du RA est caractérisée par : une interruption de l'endothélium et de la membrane basale sur le versant aortique valvulaire, un déplacement de la lamina élastique secondaire à une accumulation de lipides, de protéines, de calcium, de cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes T) et plus rarement de cellules musculaires lisses ou myofibroblastes (7). (figure 3)

**Figure 3 :** La lésion précoce montre l'accumulation de lipides et matrice extracellulaire et de cellules dans le sous-endothélium sur le versant aortique de la valve avec un déplacement de la lamina élastique (flèche). Ces anomalies sont majorées dans la lésion tardive avec une fragmentation de la lamina élastique (flèche). Dans les deux cas, le processus pathologique s'étend à la fibrosa adjacente.

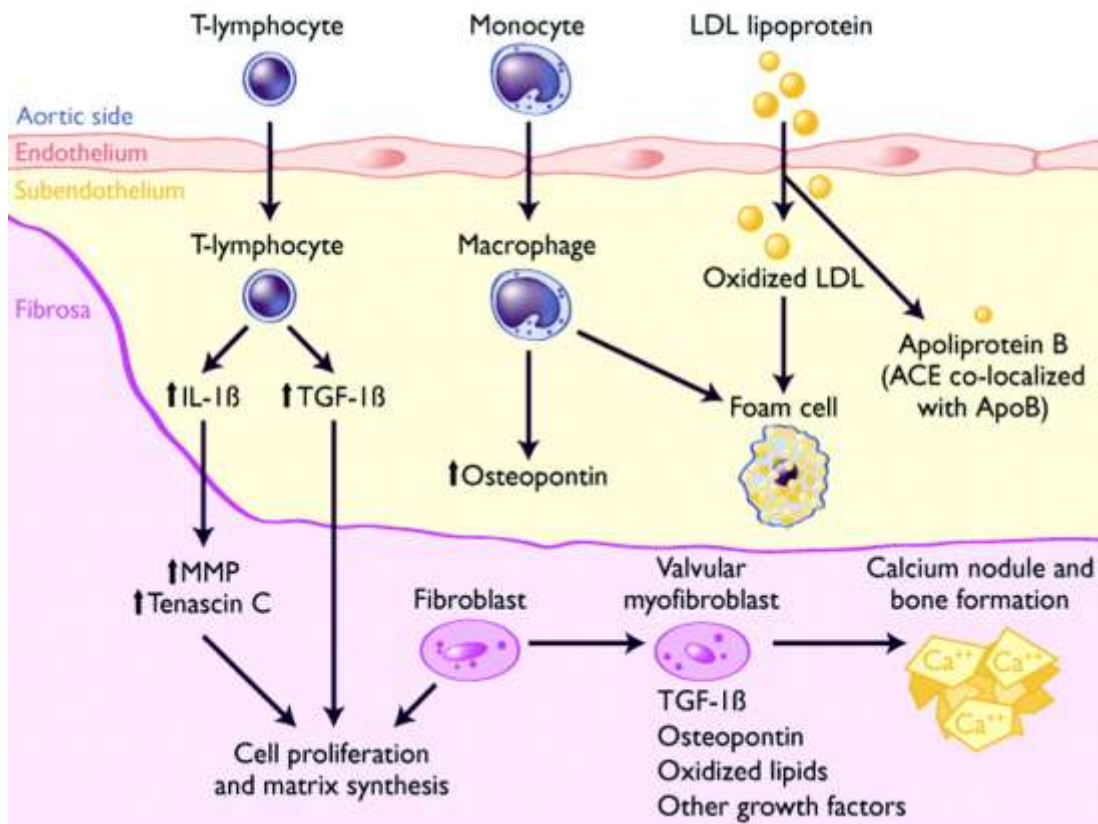


Les seules anomalies apparaissant être associées à l'âge sont la présence de cellules adipeuses entre la fibrosa et la couche ventriculaire valvulaire, et un épaissement non spécifique de l'extrémité des cusps et des nodules d'Arantius.

### **I.5.2 Voies cellulaires et moléculaires intervenant dans le rétrécissement aortique calcifié**

La « lésion précoce » du RA est comparable à celle de l'athérosclérose à la différence que les cellules musculaires lisses sont peu impliquées dans la lésion valvulaire. L'hypothèse est donc qu'il existe un mécanisme initiateur commun entre le RA et l'athérosclérose, à savoir une atteinte de l'endothélium secondaire à des contraintes mécaniques (7,8,12). En réponse à cette lésion endothéliale, les monocytes et lymphocytes T infiltrent le sous-endothélium et libèrent des cytokines stimulant la prolifération cellulaire, la synthèse de matrice extra-cellulaire et la transformation de fibroblastes en myofibroblastes possédant certaines caractéristiques des cellules musculaires lisses. Par ailleurs, le LDL cholestérol traverse l'endothélium et est oxydé dans le sous-endothélium avant d'être capté par les macrophages et de former des cellules spumeuses (foam cell). L'enzyme de conversion de l'angiotensine colocalisée avec l'apolipoprotéine B convertit l'angiotensine 1 en angiotensine 2 qui agit sur les récepteurs à angiotensine (AT1-R) situés sur les myofibroblastes. Certains myofibroblastes se différencient en ostéoblastes capables de stimuler la synthèse de calcium (12). (figure 4)

**Figure 4: Représentation des différentes voies cellulaires et moléculaires impliquées dans le rétrécissement aortique calcifié. D'après Freeman RV, 2005.**



### **I.5.3 Rôle des statines et des IEC dans la progression du rétrécissement aortique calcifié**

La connaissance de ces différentes voies est intéressante car représente de nouvelles cibles thérapeutiques. Certaines études rétrospectives ont suggéré que les statines ralentissaient la progression de la sténose aortique (tableau 2).

**Table 2 : Thérapie par statines dans le RAC : études rétrospectives. D'après Freeman RV, 2005 (12).**

Study	Total Number of Patients (% Taking Statins)	Average Follow-Up	Method of Evaluation	Results	P
<b>Aronow et al, 2001(29)</b>	180 (34%)	>2 y	Echocardiography	Statin use: predictor of decrease in peak transaortic gradient in multivariate model	0.001
<b>Novaro et al, 2001(30)</b>	174 (33%)	21 mo	Echocardiography	Nonstatin: AVA decreased $0.11 \pm 0.18$ cm <sup>2</sup> /y; Statin use: AVA decreased $0.06 \pm 0.16$ cm <sup>2</sup> /y	0.03
<b>Pohle et al, 2001(31)</b>	104 (52%)	15 mo	EBCT	Nonstatin: median AVC change 28.0%/y Statin use: median AVC change 21.5%/y	NS
<b>Bellamy et al, 2002(32)</b>	156 (24%)	3.7±2.3 y	Echocardiography	Nonstatin: AVA decreased 7±13%/y Statin use: AVA decreased 3±10%/y	0.04
<b>Shavelle et al, 2002(33)</b>	65 (43%)	2.5±1.6 y	EBCT	Nonstatin: median AVC change 32.0%/y Statin use: median AVC change 12.1%/y	0.006
<b>Rosenhek et al, 2004 (34)</b>	211 (39%)	2.0±1.5 y	Echocardiography	Nonstatin: jet velocity increased $0.39 \pm 0.42$ m/s per year Statin use: jet velocity increased $0.10 \pm 0.41$ m/s per year	<0.0001

AVA indicates aortic valve area; EBCT, electron-beam computed tomography; and AVC, aortic valve calcium.

Mais ces observations doivent être interprétées avec précaution car aucune de ces études n'est prospective et randomisée et les effectifs sont petits. De plus, Bellamy décrit un effet bénéfique des statines sur l'évolution de la maladie mais ne trouve pas d'association entre l'aggravation du RA et le taux de LDL-cholestérol sanguin. Il conclut à un effet pléiotropique des statines qui ont outre une action sur la synthèse de cholestérol, une action anti-inflammatoire et stabilisateur de lésion, et retardent la calcification (32). Owens par la suite a montré que le taux de LDL est un facteur de risque de calcification aortique mais pour les individus de moins de 65 ans (35). Il explique cela par le fait que le profil lipidique se modifie avec l'âge avec une diminution du LDL chez les personnes âgées (36,37). Un traitement par inhibiteur de l'HMGcoaréductase serait alors bénéfique seulement pour des patients jeunes atteints de sclérose aortique.

L'étude SALTIRE (38) est la première étude prospective randomisée en double aveugle contrôlée comparant un groupe de patients atteints de rétrécissement aortique serré traité par Atorvastatine 80 mg à un groupe placebo. La progression de la maladie est évaluée dans les deux groupes par une surveillance échographiques (évolution de la surface valvulaire, du gradient moyen et de la vitesse maximale transvalvulaire) et scannographique (évaluation du score calcique). Cette étude de 155 patients a montré que les statines, même si elles diminuent de façon significative le taux de LDL, n'arrêtent pas la progression et/ou n'induisent pas la régression du RA. Les hypothèses avancées sont la persistance d'autres facteurs intervenant dans la maladie comme le « stress » mécanique sur la valve aortique, ou un stade de la maladie trop avancé. L'étude RAAVE (39) est une étude prospective de 121 patients asymptomatiques atteints de RAC modérément serré. Elle montre au contraire une diminution significative de la progression du RAC chez les patients traités par Rosuvastatine 20mg/j pendant 18 mois. Mais cette étude est critiquable par le fait qu'elle est non randomisée et que les deux groupes de patients ne sont pas comparables. Les résultats de l'étude SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) (40), grande étude randomisée contrôlée de 1873 patients asymptomatiques ayant un rétrécissement aortique modérément serré suivi pendant quatre années,

clôturent pour l'instant le débat. Cette étude n'a en effet pas montré d'effet bénéfique d'un traitement par simvastatine 40mg associé à l'ézétimibe 10mg sur l'évolution du RA. Il n'y a donc pas aujourd'hui d'indication à un traitement systématique par statines chez les patients ayant une sténose aortique.

Deux études observationnelles rétrospectives évaluant l'effet des IEC sur le RA ont montré des résultats discordants (41,42). Le traitement par IEC n'est donc pas recommandé dans le RA.

#### **I.5.4 Facteurs génétiques impliqués dans le rétrécissement aortique calcifié**

Des études génétiques ont montré que des polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D, de l'apolipoprotéine E et chez les femmes ménopausées du récepteur  $\alpha$  aux oestrogènes étaient corrélés à une augmentation du risque de rétrécissement aortique, suggérant un support génétique à la maladie (9,10,11). Une étude d'épidémiologie-génétique réalisée dans notre centre a montré une aggrégation familiale du RAC dans l'ouest de la France démontrant qu'un facteur familial pouvait jouer un rôle dans la survenue de la maladie (43). La difficulté à identifier des gènes tient à la difficulté à identifier de grandes familles atteintes de rétrécissement aortique calcifié, la maladie ayant une pénétrance tardive.

### **I.6- HISTOIRE NATURELLE**

L'histoire naturelle du RA est caractérisée par une période prolongée de latence au cours de laquelle la mortalité et morbidité sont très faibles (44,45,46). De nombreuses études hémodynamiques par cathétérisme cardiaque (47, 48) ou échocardiographie transthoracique (22,46,49) ont montré une progression de la sténose au cours du temps avec en moyenne une diminution de la surface de 0.12 cm<sup>2</sup> par an, une augmentation du gradient moyen de 7+/-7 mmHg par an et de la vitesse de jet aortique de 0.3 m/s/an.



Selon la rapidité d'accroissement du degré de sténose, on distingue les progressseurs rapides dont le gradient varie de plus de 10 mmHg/an et les progressseurs lents (49). L'âge, la coexistence de lésions coronaires (49) et l'importance des calcifications (22) ont été identifiés comme facteurs prédictifs d'évolutivité mais il n'est pas possible de prévoir l'évolution chez un patient donné.

✓ La période asymptomatique :

Sa durée est variable. L'étude prospective d'Otto et al. (46) portant sur 123 adultes asymptomatiques atteints de RAC a montré l'intérêt d'utiliser un paramètre simple, la vitesse maximale du jet aortique en doppler continu, à visée pronostic. Lorsque cette vitesse est inférieure à 3 m/s, le taux de survie sans remplacement valvulaire aortique à deux ans est de 84 +/-16% alors que lorsque la vitesse initiale est supérieure à 4m/s, cette probabilité est de 21+/-18%. Dans une étude récente analysant la valeur pronostique de ce paramètre chez 128 patients atteints de RAC asymptomatique avec une vitesse maximale supérieure à 4 m/s, Rosenhek et al (22) confirment les données précédentes et insistent sur la valeur pronostique péjorative de l'association calcifications valvulaires et rapide augmentation de la vitesse du jet (>0.3m/s/an). La détérioration de la fonction ventriculaire gauche avec une FEVG<50% est reconnue également comme un facteur aggravant le pronostic (45). Dans toute cette période asymptomatique, la mort subite est une éventualité rare (1%/an) (51). Notons que dans la série prospective d'Otto et al (46), aucun décès subit n'a été observé dans la période asymptomatique, mais que dans celle de Rosenhek et al (22), le seul cas de mort subite sur les six décès de cause cardiaque n'a pas été précédé de symptômes. La règle d'un excellent pronostic en période asymptomatique n'est donc pas absolue. Il faut donc évaluer le rapport bénéfice-risque d'une chirurgie. L'indication opératoire est posée en cas de rétrécissement aortique serré entraînant une réponse anormale à l'épreuve d'effort (signes fonctionnels, ou chute de la pression artérielle systolique de plus de 10 mmHg, ou sous-décalage du segment ST de plus de 5 mms mesuré 80 ms après le point J, ou arythmie ventriculaire à l'effort définie par plus de 3 extra-systoles ventriculaires consécutives), ou en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée à moins de 50% (55, 56).

✓ Période symptomatique :

En général, les symptômes apparaissent lorsque la sténose devient serrée. Leur apparition constitue un tournant évolutif radical avec une espérance de vie moyenne de l'ordre de 2 ans après l'apparition des premiers signes d'insuffisance cardiaque gauche, et de 3 à 4 ans après celles de l'angor et des syncopes (3).

## **I.7- TRAITEMENT**

Le risque opératoire a progressivement diminué avec le temps en raison d'une meilleure sélection des patients à la chirurgie et compte tenu des progrès de la protection myocardique et de l'anesthésie-réanimation. La mortalité du remplacement valvulaire aortique (RVA) isolé est de l'ordre de 3 à 5%, et de 7 à 8 % lorsqu'il existe des lésions coronaires significatives (52). La mortalité péri-opératoire est liée dans 2/3 des cas à des causes extra-cardiaques et est corrélée directement à la tranche d'âge. Elle atteint en moyenne pour les moins de 70 ans 3% en cas de RVA simple et 6% si associé à des pontages coronaires ; 5% entre 70 et 80 ans si RVA isolé passant à 9% si associé à des pontages ; et 9% au-delà de 80 ans si RVA isolé passant à 12% si associé à une chirurgie coronarienne. La mortalité est accrue en cas d'intervention en urgence, d'hémodynamique instable, d'insuffisance cardiaque congestive préopératoire, de chirurgie redux, de calcifications extensives de l'aorte ascendante, de pathologies extra-cardiaques associées notamment d'insuffisance rénale et diabète. Les résultats à distance de la chirurgie sont excellents, l'espérance de vie des patients opérés rejoignant celle des patients indemnes de sténose aortique, si l'on ne tient pas compte de la surmortalité liée à la prothèse (53).

La valvuloplastie aortique a une place importante dans le traitement des obstacles valvulaires et sous-valvulaires chez les adolescents et les adultes jeunes, mais a une place très limitée chez les patients adultes. L'efficacité de la technique évaluée en termes de baisse du gradient transvalvulaire et d'accroissement de la surface aortique est réduite et transitoire. Le geste est

grevé d'un taux de complications supérieur à 10%, et il n'améliore pas le pronostic vital à court terme. La détérioration clinique est fréquente dans un délai habituellement d'un an (58). Elle doit être réservée aux patients hémodynamiquement instables en pont à la chirurgie, ou aux patients ayant un RAC serré symptomatique qui doivent avoir une chirurgie urgente extracardiaque. Occasionnellement, la valvuloplastie aortique peut être considérée comme une mesure palliative dans des cas individuels quand la chirurgie est contre-indiquée en raison de trop lourdes comorbidités. Mais cette alternative doit être évaluée au cas par cas et finalement, il apparaît raisonnable de traiter médicalement les patients avec une espérance de vie très limitée (54,55).

Huit ans après la première expérience chez l'homme (59), le remplacement valvulaire aortique par voie percutanée est devenu une alternative pour les patients atteints d'un rétrécissement aortique serré symptomatique ayant une contre-indication définitive à la chirurgie, ou chez qui la chirurgie est à trop haut risque et qui ont une espérance de vie au-delà de un an (56). Cependant cette technique, bien qu'ayant montré des résultats à court terme satisfaisants, reste en cours d'évaluation et doit être réservée à ce groupe de patients à haut risque chirurgical. En effet, des questions restent en suspens concernant le devenir à long-terme des bioprothèses, le taux de survenue d'endocardite ou d'évènements thromboemboliques.

La décision thérapeutique doit être basée sur les recommandations des sociétés savantes revues en 2007 et 2008 (tableau 3) après évaluation du risque opératoire.

**Tableau 3 : Recommandations de l'ESC et de l'ACC/AHA pour la prise en charge chirurgicale du RA (55,56)**

Clinical setting	ESC guidelines (54)	ACC/AHA guidelines (55)
<b>Severe symptomatic AS</b>		
With any symptoms	AVR recommended (IB)	AVR recommended (IB)
Haemodynamically unstable	AVR recommended BAV may be considered as a bridge to surgery (IIbC)	AVR recommended BAV may be considered as a bridge to surgery (IIbC)
Surgery contraindicated due to severe co-morbidities	BAV may occasionally be considered for palliation (IIbC)	BAV may be considered (IIbC)
<b>Severe asymptomatic AS</b>		
With LV systolic dysfunction (EF < 50%) if no other cause identified	AVR recommended (IC)	AVR recommended (IC)
Undergoing CAGB, aortic surgery or mitral valve surgery	AVR recommended (IC)	AVR recommended (IC)
With symptoms on exercise testing	AVR recommended (IC)	AVR may be considered (IIbC)
With fall in BP to below baseline on exercise testing	AVR reasonable (IIaC)	AVR may be considered (IIbC)
With predictors of rapid progression	AVR reasonable (IIaC) with moderate to severe valve Ca <sup>2+</sup> and a rate of V <sub>max</sub> increase ≥0.3 m/s/year	AVR may be considered (IIbC) when rapid progression is likely (age, Ca <sup>2+</sup> , CAD) or if surgery might be delayed at symptom onset
With complex ventricular arrhythmias on exercise testing	AVR may be considered (IIbC)	
With exercise LV hypertrophy (unless due to hypertension)	AVR may be considered (IIbC)	
<b>Extremely severe AS</b>		AVR may be considered if AS is extremely severe (AVA < 0.6 cm <sup>2</sup> , V <sub>max</sub> > 5 m/s, ΔP <sub>mean</sub> > 60 mmHg) and operative risk is <1% (IIbC)

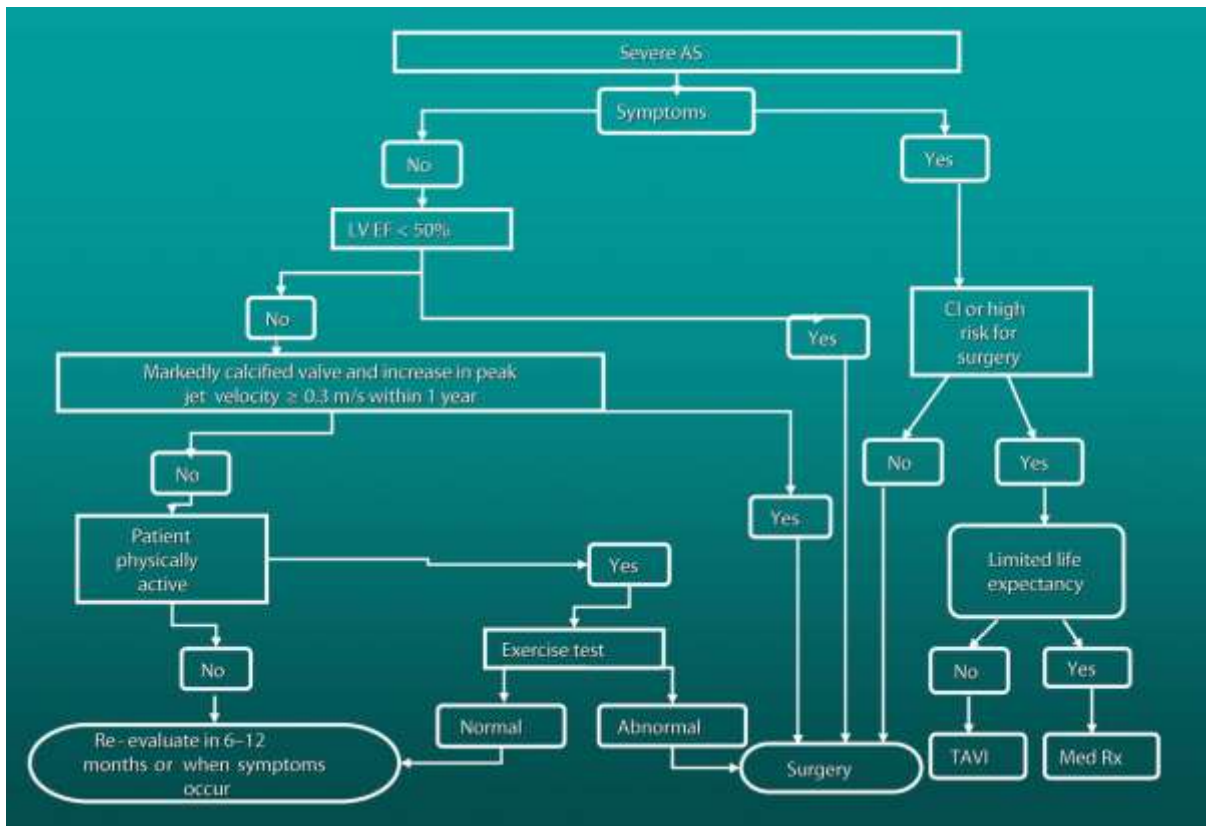
Clinical setting	ESC guidelines (54)	ACC/AHA guidelines (55)
<b>Moderate AS</b>		
Undergoing CABG, aortic surgery or mitral valve surgery	AVR reasonable (IIaC)	AVR reasonable (IIaB)
<b>Indeterminate severity of AS</b>		
Low-gradient AS with LV dysfunction and contractile reserve	AVR reasonable (IIaC)	
Low-gradient AS with LV dysfunction but no contractile reserve	AVR may be considered (IIbC)	
<b>Bicuspid aortic valve disease</b>		
Bicuspid valve present regardless of symptoms or haemodynamics	Aortic root replacement should be considered for diameters >5 cm or if rate of increase is $\geq 0.5$ cm <sup>2</sup> /year (IIaC)	Aortic root replacement is recommended for diameter >5 cm or if rate of increase is $\geq 0.5$ cm <sup>2</sup> /year (IC)
With severe AS undergoing AVR	Lower thresholds than above should be considered	Aortic root replacement is recommended for diameters >4.5 cm (IC)

- AVR, aortic valve replacement; BAV, balloon aortic valvuloplasty; BP, blood pressure; Ca<sup>2+</sup>, calcification; CABG, coronary artery bypass grafting; CAD, coronary artery disease; EF, ejection fraction; LV, left ventricular; ESC, European Society of Cardiology; ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association.

Il est important de bien rappeler au clinicien les indications courantes de RVA (figure 5). En effet plusieurs études ont montré que 30 à 40% des patients avec un RAC serré sévère n'était pas référé à un chirurgien, en raison d'une mauvaise connaissance du pronostic péjoratif, d'une mauvaise évaluation du risque chirurgical particulièrement pour les personnes âgées pour qui l'âge n'est pas une contre-indication (57).

Figure 5 : Prise en charge des RA sévères. D'après Otto CM, 2010 (60).

AS, Aortic Stenosis ; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction ; TAVI, transcatheter aortic valve implantation, Med Rx, medical treatment.



La chirurgie est indiquée pour les rétrécissements aortiques serrés symptomatiques ou asymptomatiques avec des critères de gravité définis par une réponse anormale à l'effort, une fraction d'éjection ventriculaire gauche <50% ou une évolutivité rapide présagée par des calcifications valvulaires majeures ou une augmentation de la vitesse systolique antérograde maximale >0.3m/s/an. En cas de contre-indication chirurgicale, une stratégie percutanée peut être envisagée en l'absence d'espérance de vie trop limitée.

Au final, la décision thérapeutique doit résulter d'une discussion multidisciplinaire incluant cardiologue, anesthésiste et chirurgien et doit prendre en compte le souhait du patient et de sa famille.

## **I.8- CONCLUSION**

Beaucoup de zones d'ombre persistent concernant les mécanismes physiopathologiques du rétrécissement aortique. Or le rétrécissement aortique est une maladie potentiellement grave responsable de syncope, mort subite, ou de poussées d'insuffisance cardiaque. Il n'y a pas de traitement préventif à ce jour, et le seul traitement validé est le remplacement valvulaire aortique par chirurgie conventionnelle ou percutanée réalisée au moment adéquat. De nombreuses études échographiques et hémodynamiques ont été menées pour évaluer la rapidité de progression de la maladie et déterminer des facteurs pronostics d'évolutivité afin d'aider le clinicien à statuer sur une éventuelle sanction chirurgicale. L'implication de l'hérédité dans la pathogénie de la maladie commence à être admise mais le rôle exact de l'hérédité reste à déterminer. Entraîne t-elle une maladie plus précoce, plus grave ou d'évolutivité plus rapide ? Aucune étude à ce jour n'a encore étudié l'évolution du rétrécissement aortique chez des patients ayant une forme familiale de RA et ces questions restent donc pour l'instant encore en suspens. Or pouvoir prédire la vitesse d'évolution de la maladie chez ces patients permettrait de mieux les prendre en charge en organisant un meilleur suivi.

## **I.9- OBJECTIFS DE L'ETUDE**

- Comparer de façon rétrospective par échographie cardiaque l'évolution du gradient moyen et de la surface aortique entre un groupe de patients ayant une forme familiale de RAC et un groupe ayant une forme non familiale
- Répertorier ces patients dans une base de données informative pouvant servir de support à des analyses génétiques.

## **II- MATERIEL ET METHODES**

### **II.1- Sélection des patients**

On utilise le logiciel informatique GENECOEUR pour sélectionner des patients atteints de rétrécissement aortique. C'est un logiciel informatique utilisé par les médecins hospitaliers ou attachés de recherche clinique servant de base de données de patients participant à différents protocoles de recherche clinique. Les patients sélectionnés sont les patients atteints de rétrécissement aortique hospitalisés dans le service de cardiologie du CHU de Nantes entre 2004 et 2009, et les membres de famille identifiés au cours de dépistage familial. Tous les patients ont signé un consentement éclairé, ont eu un interrogatoire par une infirmière de recherche clinique et un prélèvement génétique.

#### **II.1.1 Définition du rétrécissement aortique :**

Le rétrécissement aortique est défini par une surface aortique  $< 1.5 \text{ cm}^2$ . Le caractère tricuspide de la valve devait avoir été constaté soit lors des constatations per-opératoires de l'anatomie valvulaire soit en échocardiographie.

#### **II.1.2 Définition du caractère familial du RA:**

- Le groupe FA correspond aux patients dont le rétrécissement aortique est étiqueté « familial ». Le patient appartient à une famille ayant au moins un apparenté du premier degré ou deux apparentés du deuxième degré atteint d'un rétrécissement aortique sévère.
- Le groupe SP correspond aux patients dont le rétrécissement aortique est étiqueté « sporadique » c'est-à-dire les patients dont l'enquête familiale n'a pas retrouvé de rétrécissement aortique chez les apparentés du premier degré.



## **II.2- Recueil de données**

Les données d'échographie cardiaque transthoracique sont recueillies de manière rétrospective dans les dossiers médicaux des patients. Les cabinets de cardiologie sélectionnés pour l'étude sont ceux localisés à proximité de Nantes, et comportant des cardiologues travaillant fréquemment avec le CHU, ceci afin de faciliter la récupération des données des patients. On contacte les cardiologues par téléphone en leur expliquant le but de l'étude puis un courrier complémentaire leur est adressé. Les données sont récupérées soit par envoi postal, ou directement au cabinet du cardiologue.

Les données sont rentrées dans le logiciel GENECOEUR. Pour chaque patient sont renseignés son identité et son âge, ses antécédents principaux en insistant particulièrement sur les facteurs de risque cardiovasculaires, son traitement, la date et le type de chirurgie pour les patients opérés, les constatations per opératoires concernant l'anatomie de la valve aortique, le taux de créatinine préopératoire, les résultats de la coronarographie préopératoire, et les données principales des échographies cardiaques transthoraciques à savoir le diamètre du ventricule gauche, la FEVG, l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche, le gradient transvalvulaire aortique ainsi que la surface, l'existence d'une fuite aortique ou d'une valvulopathie mitrale associées, les pressions artérielles pulmonaires. Les échographies ayant des données discordantes ne sont pas intégrées.

## **II.3- Analyses statistiques**

Les variables quantitatives sont présentées avec la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum/maximum. Les variables qualitatives sont exprimées avec le pourcentage et l'effectif. Des tests du CHI2 permettent d'analyser les variables qualitatives et le test de Student permet de réaliser

les comparaisons de moyennes entre les deux groupes. Une valeur de  $p < 0.05$  est retenue comme seuil de significativité.

Pour comparer l'évolution du gradient moyen ou de la surface par an dans les deux groupes, un modèle mixte a été utilisé. Ce modèle statistique permet d'analyser les données longitudinales. Pour comparer l'évolution du gradient moyen ou de la surface dans les deux groupes, l'interaction DELAI\*GROUPE est testée. L'interaction sera incluse dans le modèle que si elle est significative. Le seuil de significativité utilisé est  $p\text{-value} = 5\%$ .

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS pour Windows version 9.2.

### **III- RESULTATS**

#### **III.1- Nombre de patients inclus**

Une liste de 1345 patients ayant un rétrécissement est enregistrée dans le logiciel Genecoeur parmi lesquels sont identifiés 231 RA familiaux

Dix-huit cabinets de cardiologie sont contactés. Dix cabinets sont situés à Nantes ou dans sa proche banlieue regroupant 22 cardiologues libéraux. Les huit autres cabinets sont localisés à Challans, à Luçon, aux Sables d'Olonnes, à Pontchâteau, à Montaigu, à la Roche-sur-Yon, à St Nazaire, à Vannes, regroupant au total 18 cardiologues.

En ce qui concerne les RAC familiaux, 96 patients sont suivis dans ces différents cabinets et sont donc sélectionnés pour l'étude. Parmi ceux-ci, 42 patients sont exclus pour différentes raisons. Dans un cabinet, une panne informatique a empêché toute récupération des données échographiques de cinq patients. Pour 3 patients opérés de rétrécissement aortique, les données récupérées sont non exploitables car postérieures à la chirurgie. Aucune réponse du cardiologue n'a été obtenue pour deux patients seulement. Douze patients ont été exclus car une seule échographie cardiaque est présente dans leur dossier et donc aucune analyse de l'évolution de leur valvulopathie n'est possible. Un patient a été exclu en raison d'une insuffisance aortique non sténosante. Pour 19 patients, aucune donnée n'a pu être retrouvée dans le dossier médical du patient : soit parce que la date de chirurgie est trop ancienne et donc les données du patient difficiles à récupérer (dossier non encore informatisé et archives difficiles d'accès ou détruites), ou soit parce qu'aucun compte- rendu d'échographie cardiaque n'a été archivé et que le courrier du cardiologue n'est pas assez détaillé pour exploiter des données (pas de mention du gradient ou de la FEVG...). Il reste donc 54 patients dont les données sont exploitables représentant 182 échographies cardiaques avec en moyenne 3 échographies cardiaques par patient et un délai de suivi de 4

ans. Parmi ces 54 patients, 15 patients n'ont pas été opérés de leur valvulopathie.

En ce qui concerne les RAC sporadiques, 221 patients sont suivis dans les cabinets de cardiologie retenus. Les données sont exploitables pour 108 patients. Le reste des patients est exclu pour différentes raisons : 19 patients sont exclus car une seule échographie cardiaque est présente dans leur dossier, 3 patients sont exclus car les résultats des échographies cardiaques sont discordantes, 2 patients sont exclus car les données des échographies sont incomplètes, 5 patients sont exclus car les échographies cardiaques récupérées sont postopératoires, 1 patient est exclu car le patient a bénéficié d'une valvuloplastie aortique préopératoire, 83 patients sont exclus car aucune donnée échographique n'a pu être récupéré, soit en raison d'une absence de réponse du cardiologue (23 patients), soit car aucune donnée n'a été retrouvée dans son dossier (données non archivées ou difficilement récupérables). En moyenne, 3 échographies ont pu être récupérées par patient, ce qui correspond au total à 325 échographies cardiaques, avec en moyenne une durée de suivi de 3,9 ans. Sur les 108 patients, 2 seulement n'ont pas été opérés de leur valvulopathie aortique.

### **III.2- Analyse descriptive des deux groupes**

Il y a autant d'hommes et de femmes dans les deux groupes avec en moyenne 57.4 % d'hommes dans le groupe de RA familiaux contre 59.3% dans le groupe de RA sporadiques ( $p=0.87$ ).

Il n'y a pas de différence significative d'âge entre les deux groupes puisque la moyenne d'âge en 2010 est de 78 +/-9 ans dans le groupe RA familiaux contre 78 +/-7 ans dans le groupe RA sporadiques ( $p=0.68$ ).

La valeur du gradient moyen à la première échographie est plus faible dans le groupe FA par rapport au groupe SP ( 25 +/-13mmHg contre 32+/- 11mmHg respectivement, p=0.001). La valeur de la surface aortique à la première échographie est plus élevée dans le groupe FA par rapport au groupe SP (1.13+/-0.34 contre 0.95+/-0.28 respectivement, p=0.02).

Il y a plus de patients opérés d'une chirurgie de remplacement valvulaire aortique dans le groupe SP que dans le groupe FA.

		Groupe			p-value*
		RA familiaux	RA sporadiques	Total	
<b>Chirurgie</b>	<b>Non</b>	15 (27.8%)	2 (1.9%)	17 (10.5%)	<b>&lt;0.001</b>
	<b>Oui</b>	39 (72.2%)	106 (98.1%)	145(89.5%)	
	<b>Total</b>	54 (100%)	108 (100%)	162 (100%)	

\* Test du Chi 2

La moyenne d'âge à la chirurgie chez les patients opérés est de 72 +/- 9 ans dans le groupe FA contre 74 +/- 7 ans dans le groupe SP, ce qui n'est pas significativement différent.

		Groupe		p-value **
		RA familiaux	RA sporadiques	
<b>Age à la chirurgie</b>	<b>Moyenne</b>	72 ans	74 ans	0.21
	<b>Ecart-type</b>	9 ans	7 ans	
	<b>Minimum</b>	47 ans	53 ans	
	<b>Maximum</b>	84 ans	87 ans	
	<b>Médiane</b>	73 ans	74 ans	

\*\* test de Student

Le délai entre la première échographie de référence et la chirurgie n'est pas significativement différent entre les deux groupes.

		Groupe		p-value**
		RA familiaux	RA sporadiques	
<b>Délai entre écho 1 et chirurgie</b>	<b>Moyenne</b>	4,0 ans	3,9 ans	0,790
	<b>Ecart-type</b>	1,9 ans	2,4 ans	

\*\* test de Student

Il y a autant de patients opérés de pontages dans les deux groupes

		Groupe			p-value*
		RA familiaux	RA sporadiques	Total	
<b>Pontage</b>	<b>Non</b>	43 (79.6%)	75 (69.4%)	118 (72.8%)	0.17
	<b>Oui</b>	11 (20.4 %)	33 (30.6%)	44 (27.2%)	
	<b>Total</b>	54 (100%)	108 (100%)	162 (100%)	

\*Test du Chi 2

Sur le plan des facteurs de risque cardiovasculaires, les patients de notre étude sont majoritairement des hommes et sont atteints de diabète dans 11,1% des cas, de dyslipidémie dans 55.6% des cas, d'obésité dans 0.6% des cas, d'hypertension artérielle dans 62.3% des cas, et sont fumeurs dans 31.5% des cas. En comparant les deux groupes, les individus atteints de « RA sporadique » ont plus d'hypertension artérielle et sont plus fréquemment tabagiques par rapport aux patients étiquetés « RA familiaux ».

		Groupe			p-value*
		RA familiaux	RA sporadiques	Total	
<b>Sexe</b>	<b>féminin</b>	23 (42.6%)	44 (40.7%)	67 (41.4%)	0.87
	<b>masculin</b>	31 (57.4%)	64 (59.3%)	95 (58.6%)	
<b>Diabète</b>	<b>non</b>	51 (94.4%)	93 (86.1%)	144 (88.9%)	0.18
	<b>oui</b>	3 (5.6%)	15 (13.9%)	18 (11.1%)	
<b>Dyslipidémie</b>	<b>non</b>	23 (42.6%)	49 (45.4%)	72 (44.4%)	0.87
	<b>oui</b>	31 (57.4%)	59 (54.6%)	90 (55.6%)	
<b>Obésité</b>	<b>non</b>	53 (98.1%)	108 (100%)	161 (99.4%)	0.33
	<b>oui</b>	1 (1.9%)	0	1 (0.6%)	
<b>Tabac</b>	<b>non</b>	46 (85.2%)	65 (60.2%)	111 (68.5%)	<b>0.002</b>
	<b>oui</b>	8 (14.8%)	43 (39.8%)	51 (31.5%)	
<b>HTA</b>	<b>non</b>	29 (53.7%)	32 (29.6%)	61 (37.7%)	<b>0.004</b>
	<b>oui</b>	25 (46.3%)	76 (70.4%)	101 (62.3%)	

\*Test du Chi 2

Il y a plus de patients ayant un traitement par antiagrégant plaquettaire, ARA2 et fibraté dans le groupe SP que dans le groupe FA.

Traitement	Groupe			p-value*
	RA familial	RA sporadique	Total	
<b>Antiagrégant plaquettaire</b>	14 (25.9%)	49 (45.4%)	63 (38.9%)	<b>0.02</b>
<b>Anticoagulant</b>	3 (5.6%)	17 (15.7%)	20 (12.3%)	0.06
<b>ARA2</b>	4 (7.4%)	28 (25.9%)	32 (19.8%)	<b>0.01</b>
<b>Bétabloquant</b>	12 (22.2%)	31 (28.7%)	43 (26.5%)	0.38
<b>Diurétique</b>	18 (33.3%)	46 (42.6%)	64 (39.5%)	0.26
<b>Fibraté</b>	4 (7.4%)	0	4 (2.5%)	<b>0.01</b>
<b>Hypouricémiant</b>	2 (3.7%)	1 (0.9%)	3 (1.9%)	0.26
<b>IEC</b>	9 (16.7%)	31 (28.7%)	40 (24.7%)	0.09
<b>Inhibiteur calcique</b>	9 (16.7%)	32 (29.6%)	41 (25.3%)	0.07
<b>Statine</b>	19 (35.2%)	55 (50.9%)	74 (45.6%)	0.06

\*Test du Chi 2

## II.3- Analyse de l'évolution du gradient moyen transvalvulaire aortique et de la surface valvulaire aortique au cours du temps dans les deux groupes

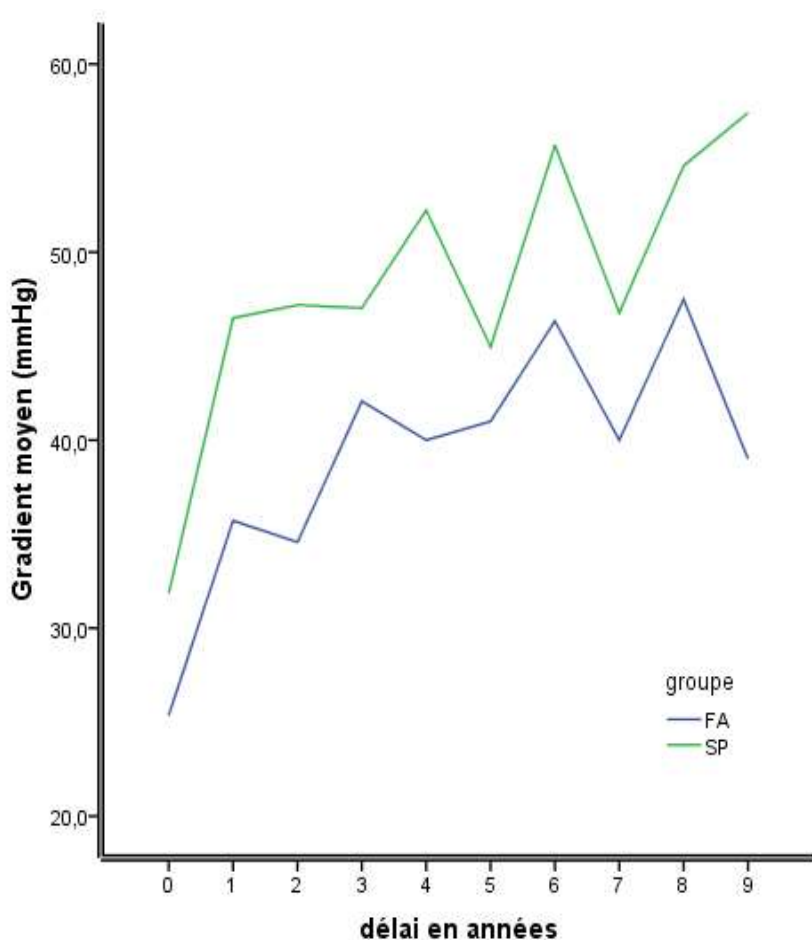
### III.3.1 Nombre de gradients moyens et de surfaces aortiques analysés dans les deux groupes

Nombre de surfaces	Groupe					
	RA sporadique		RA familial		Total	
<b>0</b>	2	(1.85%)	1	(1.85%)	3	(1.85%)
<b>1</b>	27	(25.0%)	18	(33.3%)	<b>45</b>	<b>(27.8%)</b>
<b>2</b>	47	(43.5%)	18	(33.3%)	<b>65</b>	<b>(40.1%)</b>
<b>3</b>	24	(22.2%)	14	(25.9%)	38	<b>(23.5%)</b>
<b>4</b>	7	(6.48%)	2	(3.70%)	9	(5.56%)
<b>5</b>	1	(0.926%)	0	(0%)	1	(0.617%)
<b>6</b>	0	(0%)	1	(1.85%)	1	(0.617%)
Total	108	(100%)	54	(100%)	162	(100%)
<b>Nombre de gradients</b>						
<b>1</b>	0		0		0	
<b>2</b>	0		1 (1.85%)		1 (0.617%)	
<b>3</b>	45 (41.7%)		11 (20.4%)		<b>56 (34.6%)</b>	
<b>4</b>	32 (29.6%)		20 (37%)		<b>52 (32.1%)</b>	
<b>5</b>	20 (18.5%)		13 (24.1%)		<b>33 (20.4%)</b>	
<b>6</b>	10 (9.26%)		7 (13%)		17 (10.5%)	
<b>7</b>	0		1 (1.85%)		1 (0.617)	
<b>8</b>	0		1 (1.85%)		1 (0.617)	
<b>9</b>	1 (0.926)		0		1 (0.617)	
<b>Total</b>	108 (100%)		54 (100%)		162 (100%)	



Pour la majorité des patients (87.1%), 3 à 5 gradients moyens ont pu être récupérés par patient dans les différents comptes-rendus d'échographie cardiaque. Les données concernant la surface aortique sont moins bien renseignées dans les comptes-rendus d'échographie cardiaque puisque 63% des patients ont 2 à 3 surfaces aortiques calculées et environ un tiers des patients ont une seule surface aortique calculée.

### III.3.2 Analyse de l'évolution du gradient moyen transvalvulaire aortique au cours du temps



Délai (année)	Groupe	
	RA familial	RA sporadique
	N	N
0	53 (98%)	108 (100%)
1	7 (13%)	26 (24%)
2	28 (51.8%)	45 (41.6%)
3	29 (53.7%)	42 (38.8%)
4	23 (42.5%)	31 (28.7%)
5	17 (31.4%)	29 (26.8%)
6	6 (11%)	14 (12.9%)
7	10 (18.5%)	13 (12%)
8	4 (7.4%)	5 (4.6%)
9	5 (9.2%)	12 (11.1%)

Courbe montrant l'évolution du gradient moyen transvalvulaire aortique en fonction du délai en années entre chaque échographie cardiaque et la première échographie de référence. Le tableau montre l'effectif N de gradient moyen à chaque délai.

Analyse de la courbe en utilisant les modèles mixtes :

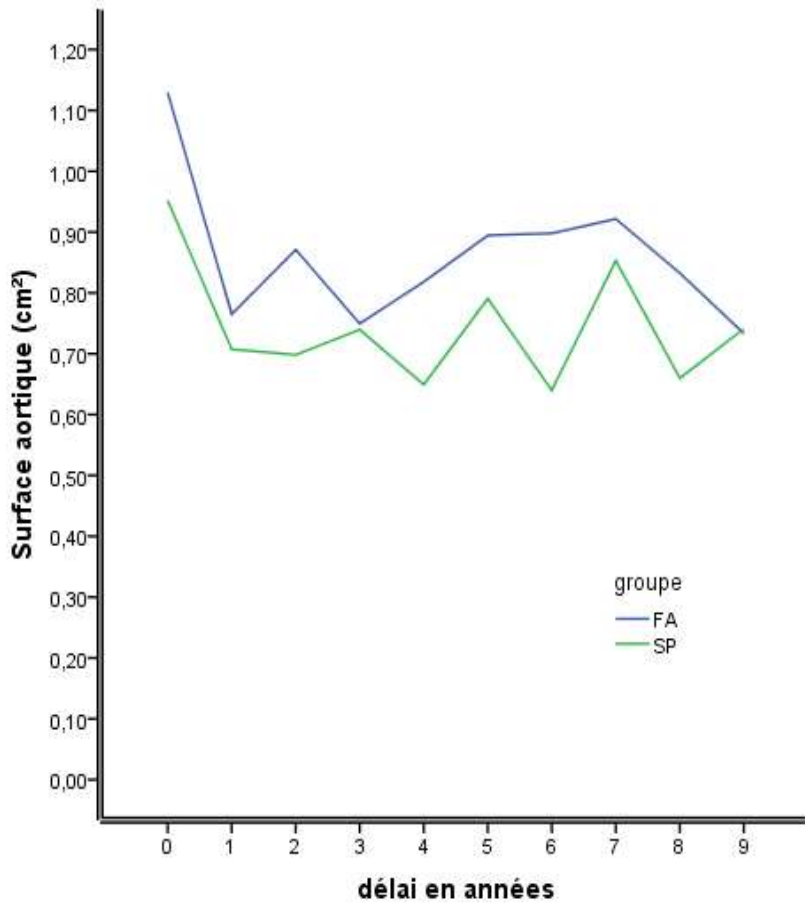
Effet		beta	ecart-type	p-value
Intercept		20.8365	2.2308	<0.0001
delai		6.0523	0.2961	<0.0001
groupe	SP versus FA	7.5385	2.1047	0.0004
fe_anormale	(normale vs anormale)	6.4208	4.1641	0.12

Ce modèle nous donne :

- L'estimation de l'augmentation ou de la diminution moyenne du gradient au cours du temps. Cette estimation est significativement différente de 0 ( $p < 0.0001$ ) donc on peut dire que le gradient augmente (car  $\text{beta} = 6.0523 > 0$ ) globalement de façon significative dans les deux groupes au cours du temps.
- L'estimation de la différence moyenne du gradient entre les deux groupes à la première échographie (délai=0). Cette estimation est significativement différente de 0 ( $p = 0.0004$ ) donc on peut dire que le groupe SP a un gradient moyen plus élevé que le groupe FA à la première échographie.
- L'estimation de la différence moyenne du gradient entre les deux groupes à la première échographie cardiaque (délai=0) en prenant en compte la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). On considère une FEVG normale si elle est supérieure ou égale à 45%. Cette estimation n'est pas significativement différente de 0 ( $p = 0.12$ ).

En testant l'interaction délai\*groupe qui est non significative ( $p = 0.07$ ), on conclut que **l'évolution du gradient moyen au cours du temps n'est pas significativement différente entre les deux groupes.**

### III.3.3 Analyse de l'évolution de la surface valvulaire aortique au cours du temps.



Délai (année)	Groupe	
	RA familial	RA sporadique
	N	N
0	23 (42.5%)	58 (53.7%)
1	4 (7.4%)	22 (20.3%)
2	18 (33.3%)	34 (31.4%)
3	17 (31.4%)	30 (27.7%)
4	17 (31.4%)	25 (23.1%)
5	13 (24%)	19 (17.5%)
6	5 (9.2%)	12 (11.1%)
7	6 (11.1%)	10 (9.2%)
8	4 (7.4%)	5 (4.6%)
9	3 (5.5%)	11 (10.1%)

Courbe montrant l'évolution de la surface valvulaire aortique en fonction du délai en années entre chaque échographie cardiaque et la première échographie de référence. Le tableau montre l'effectif N de surfaces aortiques à chaque délai.

Analyse de la courbe en utilisant les modèles mixtes :

Effet	groupe	beta	ecart-type	p-value
Intercept		1,1801	0,05165	<0,0001
delai		-0,09727	0,006963	<0,0001
groupe	SP versus FA	-0,1836	0,05801	0,0024

Ce modèle nous donne :

- L'estimation de l'augmentation ou de la diminution moyenne de la surface au cours du temps. Cette estimation est significativement différente de 0 ( $p < 0.0001$ ) donc on peut dire que la surface diminue (car  $\beta = -0.09727 < 0$ ) significativement au cours du temps.
- L'estimation de la différence moyenne de la surface entre les deux groupes à la première échographie (délai=0). Cette estimation est significativement différente de 0 ( $p = 0.002$ ) donc on peut dire que le groupe SP a une surface moyenne plus basse que le groupe FA à la première échographie.

En testant l'interaction délai\*groupe dans le modèle qui est non significative ( $p = 0.74$ ), on conclut **que l'évolution de la surface valvulaire aortique au cours du temps n'est pas significativement différente entre les deux groupes.**

## IV- DISCUSSION

En premier lieu, on constate que les deux groupes de patients sont relativement similaires puisqu'il n'y a pas de différence d'âge, de sexe, d'âge à la chirurgie. Il n'y a pas plus de coronaropathie dans le groupe SP ; et sur le plan des facteurs de risque cardiovasculaires, hormis plus d'HTA et de tabac dans le groupe SP, il y a autant de dyslipidémie, diabète, obésité dans les deux groupes. Une plus grande proportion de patients est sous ARA2 dans le groupe SP en raison du nombre plus important d'HTA. Cependant ces résultats sont à prendre avec précaution car tous les traitements n'étaient pas renseignés pour tous les patients. De plus le logiciel n'est pas très intuitif pour saisir les données concernant les traitements, et seulement les classes de médicaments et non la DCI devaient être renseignées, ce qui n'est pas toujours facile pour les infirmières de recherche clinique. On constate qu'il y a plus de patients opérés de remplacement valvulaire aortique dans le groupe SP, cela étant lié à la méthode de sélection des patients. En effet, les patients inclus dans le groupe SP sont les individus porteurs d'un rétrécissement aortique hospitalisés dans le service de cardiologie pour la plupart en préopératoire ou postopératoire de remplacement valvulaire aortique. En outre, les patients ne sont pas dépistés au même stade de la maladie puisque à la première échographie, le gradient moyen est significativement plus élevé et la surface aortique significativement plus faible dans le groupe SP. Les patients ayant une forme familiale de RA sont donc dépistés plus tôt probablement car ils sont déjà sensibilisés par la maladie d'un de leur proche. Par la suite, on constate que l'évolution du gradient moyen et de la surface aortique au cours du temps est identique dans les deux groupes. Ce résultat est intéressant car aucune étude n'avait encore analysé ce paramètre. Cela laisse suggérer qu'il y ait une base physiopathologique commune entre les RA de forme familiale et ceux de forme non familiale.

En analysant de plus près les courbes d'évolution du gradient moyen et de la surface aortique au cours du temps, on constate que la valeur du gradient ou de la surface aortique n'évolue pas de façon linéaire. La

croissance du gradient moyen est plus importante jusqu'au délai 4 puis évolue lentement par la suite. Quant à la surface aortique, après une diminution jusqu'au délai 4, la courbe stagne par la suite autour d'une valeur de 0.9 cm<sup>2</sup> pour les RA sporadiques et 0.7 à 0.8 cm<sup>2</sup> pour les RA familiaux. Ces constatations peuvent être expliquées de plusieurs manières.

- Tout d'abord, il y a un premier biais puisque plus la maladie s'aggrave, moins il y a de données disponibles car les patients sortent de l'étude au moment de la chirurgie. En effet, le délai moyen entre la première échographie et la chirurgie cardiaque dans les deux groupes est d'environ quatre ans.
- Les résultats sont également biaisés par le nombre important de données de surface aortique manquantes comme cela est bien représenté dans les tableaux des effectifs des gradients et surfaces aortiques à chaque délai. Une première explication est que contrairement au gradient moyen, la surface aortique est une donnée difficile à calculer puisqu'elle dépend d'un paramètre, le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche, dont la mesure n'est pas très reproductible car est très opérateur-dépendant. Ensuite, plusieurs valeurs de surface aortique n'ont pas été prises en compte dans l'étude car étaient discordantes en rapport avec une variation trop importante de la mesure du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche entre chaque échographie. Dans la plupart des cas pourtant, l'échographie cardiaque était réalisée par le même opérateur, ce qui montre la difficulté de mesurer de façon reproductible cette donnée. Une troisième raison qui peut expliquer que la surface aortique manque fréquemment dans les comptes-rendus d'échographie est que certains opérateurs ne la calculent plus lorsqu'elle est en dessous de 0.8 à 0.9 cm<sup>2</sup> et analysent la progression du RA seulement avec la valeur du gradient moyen qui leur paraît plus fiable. Ceci peut engendrer des erreurs d'interprétation puisqu'on sait que le gradient moyen transvalvulaire aortique seul n'est pas suffisant pour analyser la

sévérité du RA. Outre le « RA serré en bas débit » défini par une surface aortique  $<1 \text{ cm}^2$  associée à un gradient moyen  $<40 \text{ mmHg}$  et à une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, un nouveau concept hémodynamique émerge, le « RA serré en bas débit paradoxal » définit par une surface aortique  $<1 \text{ cm}^2$ , un gradient moyen  $<40 \text{ mmHg}$  mais une fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée (61). Toutes ces subtilités laissent sous-entendre la nécessité d'une rigueur échographique associée à une certaine expérience clinique pour interpréter avec exactitude la sévérité d'un RA.

Il est admis de nos jours que la maladie a un support génétique. L'âge à la chirurgie pour les patients opérés n'est pas significativement différente entre les deux groupes, la maladie n'est donc pas plus précoce et plus grave dans le groupe FA. On peut faire comme hypothèse que le rétrécissement aortique est une maladie polygénique et de transmission non autosomique dominante. Les analyses génétiques en cours réalisées sur ces patients permettront peut-être dans l'avenir d'étayer cette hypothèse.

## CONCLUSION

L'analyse rétrospective des comptes-rendus d'échographie cardiaque d'un groupe de patients ayant une forme familiale de rétrécissement aortique et d'un groupe de patients ayant une forme non familiale n'a pas montré de différence d'évolution du rétrécissement aortique au cours du temps entre les deux groupes. Cela laisse suggérer qu'il y ait un mécanisme physiopathologique commun entre les deux formes de rétrécissement aortique. Notre étude a cependant des limites. Elle est rétrospective et a un biais lié au nombre de données de surface aortique manquantes. Cependant, elle est intéressante car aucune étude identique n'avait été réalisée jusqu'à présent sur ce sujet. De plus, ce travail a permis de construire une base de données informative pouvant servir de support aux analyses génétiques en cours dans notre centre.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(3):630-634.
- (2) Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang AW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-1243.
- (3) Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38(suppl 1):61-67.
- (4) Normand J, Loire R, Zambertas C. The anatomical aspects of adult aortic stenosis. *Eur Heart J* 1988; 9(suppl E):31-36.
- (5) Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:119-123.
- (6) Cormier B, Iung B, Porte JM, Barban T, Barbant S, Vahanian A. Value of multiplane transoesophageal echocardiography in determining aortic valve area in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1996; 77:882-885.
- (7) Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994; 90:844-853.
- (8) O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(4):523-532.
- (9) Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001; 85:635-638
- (10) Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 2003; 108:1804-1808.
- (11) Nordstrom P, Glader CA, Dahlen G, Birgander LS, Lorentzon R, Waldenstrom A, Lorentzon M. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J Intern Med* 2003; 254:140-146.
- (12) Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111:3316-3326.
- (13) Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; American Society of Echocardiography, European Society of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:1-23.
- (14) Malergue MC, Urena P, Prieur P, Guedon-Rapoud C, Petrover M, et al. Incidence et évolutivité des rétrécissements aortiques chez l'hémodialysé chronique : une étude échographique et biologique sur une population de 110 patients. *Arch Mal Coeur* 1997; 90:1595-1601.

- (15) Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LJ, Koster JK, Collins JJ , et al. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980; 62:42-48.
- (16) Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993; 87(suppl IV) :73-76.
- (17) Lund O, Erlandsen M. Changes in left ventricular function and mass during serial investigations after valve replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve dis* 2000; 9(4):583-93.
- (18) Buckberg G, Eber L, Herman M, Gorlin R. Ischemia in aortic stenosis: hemodynamic prediction. *Am J Cardiol* 1975; 35:778-784.
- (19) Laskey WK, Reichel N, St John Sutton M, Unterecker WJ, Hirshfeld JW Jr. Matching of myocardial oxygen consumption to mechanical load in human left ventricular hypertrophy and dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:291-300.
- (20) Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, Otto CM, Griffin B. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1992-1998.
- (21) Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341(3):142-147.
- (22) Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343(9):611-617.
- (23) Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113(17):2113-2119.
- (24) Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(11):2229-2236.
- (25) Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(5):1218-1222.
- (26) Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Rydén L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(5):1162-1170.
- (27) Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(7):1664-1671.
- (28) O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106(17):2224-2230.

- (29) Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 88:693–695.
- (30) Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001; 104(18):2205-2209.
- (31) Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001; 104:1927–1932.
- (32) Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(10):1723-1730.
- (33) Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao XQ, O'Brien KD. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002; 359:1125–1126.
- (34) Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110(10):1291-1295.
- (35) Owens DS, Katz R, Johnson E, Shavelle DM, Probstfeld JL, Takasu J, Crouse JR, Carr JJ, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Interaction of age with lipoproteins as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2008; 168:1200-1207.
- (36) Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH et al, CHS Collaborative Research Group. Lipoprotein lipids in older people: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1992; 86(3):858-869.
- (37) Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 358(9279):351-355.
- (38) Cowell SJ, Newby DE and Prescott RJ et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352:2389–2397.
- (39) Moura LM, Ramos SF and Zamorano JL et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:554–561.
- (40) Rossebø AB, Pedersen TR, Allen C, et al. Design and baseline characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99:970-973.
- (41) Rosenhek R, Rader F and Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004 ; 110:1291-1295.
- (42) O'Brien KD, Probstfeld JL, Caulfield MT, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005; 165:858–62.
- (43) Probst V., and al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation* 2006; 113:856-860.

- (44) Chizner MA, Pearle DL, deLeon JAC. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J* 1980; 99:419-424.
- (45) Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1012-1017.
- (46) Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 1997; 95:2262-2270.
- (47) Wagner S, Selzer A. Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. *Circulation* 1982; 65:709-712.
- (48) Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. *Eur Heart J* 1991; 12:10-14.
- (49) Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis: role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993; 103:1715-1719.[
- (50) Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 8:471-483.
- (51) Contratto AW, Levine SA Aortic stenosis with special référence to angina pectoris and syncope. *Ann Intern Med* 1937 ; 10:1636-1653.
- (52) Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Higgins RS, Smith CR, Jones RH. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:921-930.
- (53) Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Stahl. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:747-756.
- (54) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology;. ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2007; 28:230-268.
- (55) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:e1-e142.
- (56) Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Piérard L, Omar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, Von Segesser LK, Walther . Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from

the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008; 29:1463-1470.

(57) Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many patients denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26:2714-2720.

(58) Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-1243.

(59) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106:3006-3008.

(60) Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2010; 31(4):416-23.

(61) Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart* 2010; 96(18):1463-8.

## **Facteurs modificateurs du rétrécissement aortique : Evaluation du rôle de l'hérédité**

---

### **RESUME**

Le rétrécissement aortique (RA) est la première des cardiopathies valvulaires dans les pays industrialisés. L'étiologie « dégénérative » ou maladie de Mönckeberg en est la première cause. Un support génétique est maintenant admis mais le rôle de l'hérédité sur la survenue de la maladie et sur son évolution n'est pas connu. Une analyse rétrospective des comptes-rendus d'échographie cardiaque d'un groupe de 54 patients ayant une forme familiale de rétrécissement aortique et d'un groupe de 108 patients ayant une forme non familiale n'a pas montré de différence d'évolution du RA au cours du temps entre les deux groupes. La maladie n'est pas plus précoce et plus grave pour les patients ayant une forme familiale puisque l'âge à la chirurgie est identique dans les deux groupes. Ceci laisse suggérer qu'il y ait un mécanisme physiopathologique commun entre les deux formes de RA.

---

### **MOTS-CLES**

**Rétrécissement aortique ; hérédité ; évolution**