



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evolution des capacités aérobies  
dans le rétrécissement aortique asymptotique**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2016 à 16h  
au Pôle Recherche  
**Par Claire SEUNES**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur André VINCENELLI**

**Monsieur le Professeur David MONTAIGNE**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Marjorie RICHARDSON**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

BNP	B-natriurétique peptide
CO2	Dioxyde de carbone
EFX	Épreuve d'effort métabolique
ETT	Échocardiographie trans-thoracique
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
ITV	Intégrale temps vitesse
O2	Oxygène
RAO	Rétrécissement aortique
VD	Ventricule droit
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule gauche
Vmax	Vitesse maximale aortique

---

## Table des matières

<b>Table des matières .....</b>	<b>1</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
I. Epidémiologie.....	2
II. Physiopathologie du rétrécissement aortique serré .....	2
A. Atteinte valvulaire aortique .....	2
B. Retentissement sur le myocarde .....	3
III. Le rétrécissement aortique serré.....	4
A. Sur le plan clinique .....	4
B. L'électrocardiogramme .....	4
C. L'échocardiographie trans-thoracique de repos .....	5
D. Traitement .....	6
IV. Particularités du rétrécissement aortique asymptomatique.....	7
A. Histoire naturelle .....	7
B. Critères pronostiques du RAO serré .....	9
C. Recommandations actuelles pour la prise en charge du RAO asymptomatique.....	12
V. L'épreuve d'effort métabolique .....	13
A. Description et objectifs de l'épreuve.....	13
B. Principaux paramètres étudiés .....	16
C. Limites de l'examen.....	17
D. Intérêt dans le RAO serré asymptomatique .....	17
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>19</b>
I. Population.....	19
II. Clinique.....	19
III. Échocardiographie de repos et d'effort .....	20
A. Paramètres de repos.....	20
B. Paramètres d'effort.....	22
IV. Epreuve d'effort métabolique .....	22
V. Second effort .....	23
VI. Chirurgie .....	23
VII. Etude comparative .....	24
VIII. Etude statistique .....	24
<b>Résultats .....</b>	<b>25</b>
I. Description de la population .....	25
II. Description des deux groupes en fonction de l'altération de la VO <sub>2</sub> .....	25
III. Comparaison des paramètres cliniques (Tableau 1).....	26
IV. Comparaison des paramètres d'échographie .....	27
A. Échocardiographie de repos (tableau 2) .....	27
B. Échocardiographie d'effort (tableau 3) .....	29
C. Paramètre d'épreuve d'effort métabolique (tableau 4) .....	31
V. Événements.....	33
VI. Étude de la survie .....	33
<b>Discussion .....</b>	<b>34</b>
I. Population de l'étude .....	34
II. Intérêt de l'évolution du pic de VO <sub>2</sub> .....	35

---

III. Limites de l'étude.....	36
<b>Conclusion.....</b>	<b>38</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>39</b>

## Résumé

**Contexte** : la prise en charge chirurgicale du rétrécissement aortique serré asymptomatique repose sur la détection de symptômes à l'effort ou l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche. L'évaluation subjective des symptômes au cours d'une épreuve d'effort a donc une place centrale pour définir le délai de prise en charge chirurgical optimal. L'altération des capacités aérobies au cours du suivi pourrait être un outil supplémentaire dans la stratification pronostique de ces patients.

**Méthodes** : Nous avons suivi prospectivement de janvier 2013 à avril 2016 les patients présentant un rétrécissement aortique (RAO) modéré à sévère (vitesse maximale aortique supérieure à 3m/s), asymptomatiques et sans dysfonction ventriculaire gauche. Ils ont bénéficié de deux évaluations successives en échocardiographie de repos, d'effort et en épreuve d'effort métabolique (EFX) afin d'étudier l'évolution de leur pic de VO<sub>2</sub>.

**Résultats** : Nous avons inclus 19 patients asymptomatiques, d'âge moyen 59 +/- 13 ans, porteurs à 74 % de bicuspidies, avec une vitesse maximale aortique moyenne de 4,18 ± 0,8 m/s, une surface aortique moyenne de 0.9 ± 0.2 cm<sup>2</sup> et un pic de VO<sub>2</sub> initial de 20,8 ± 6 mL/kg/min soit 83 % de la théorique. A 1 an, 7 patients (37%) ont présenté une altération de plus de 10 % de leur pic de VO<sub>2</sub> d'origine cardio-vasculaire, en l'absence de symptômes. Paradoxalement, il s'agissait plus souvent d'hommes (86% versus 25% dans le groupe sans altération, p=0.02), avec un volume ventriculaire gauche plus important (56 ± 5 ml/m<sup>2</sup> vs 46 ± 8 ml/m<sup>2</sup>, p=0.02), un profil de remplissage plus favorable et une tendance à plus de bicuspidies (58 vs 100%, p = 0.1). Aucun marqueur de gravité du RAO ou d'évolutivité de l'échocardiographie de repos ou d'effort ne permettait de prédire cette altération des capacités aérobies. La survie sans évènements des patients qui diminuaient leur pic de VO<sub>2</sub> au cours du suivi n'est pas différente de l'autre groupe.

**Conclusion** : La réalisation de deux épreuves d'effort métaboliques à un an d'intervalle chez des patients porteurs d'un rétrécissement aortique asymptomatique détecte une altération des capacités aérobies chez 37 % des patients, non prédite par les paramètres pronostiques habituels définis dans le suivi de ces patients. Notre effectif est encore limité pour juger de l'impact de cette altération sur le pronostic des patients.

# INTRODUCTION

## I. Epidémiologie

Le rétrécissement aortique (RAO) est une valvulopathie très fréquente en Europe et en Amérique du Nord. Avec le vieillissement de la population, sa prévalence va doubler dans les vingt prochaines années, elle touche actuellement 2 à 7 % de la population de plus de 65 ans(1),(2).

## II. Physiopathologie du rétrécissement aortique serré

### A. Atteinte valvulaire aortique

#### 1. *Etiologie*

L'étiologie la plus fréquente du RAO en Europe est la dégénérescence valvulaire, dont l'incidence augmente avec l'âge. Les RAO survenant dans un contexte de malformation congénitale, notamment la bicuspidie, sont moins fréquents, mais la sténose aortique est plus précoce que dans la population générale. En Europe, le RAO sur rhumatisme articulaire aigu est devenu rare avec l'amélioration des conditions sanitaires et le meilleur traitement des infections bactériennes.

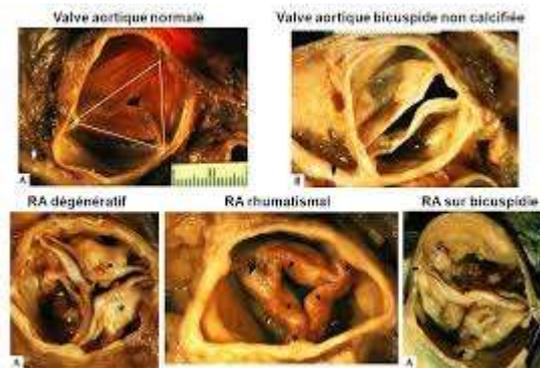


Figure 1 : Etude macroscopique de la valve aortique

RA : Rétrécissement aortique

## **2. Physiopathologie**

Si Monckeberg avait décrit le RAO comme un processus dégénératif, des études autopsiques, histologiques et immunohistochimiques des valves, ont mis en évidence des épaissements sous endothéliaux de la face valvulaire aortique entre la membrane basale et la limitante élastique avec des accumulations de protéines, de lipides et de calcium. On note également des amas intra et extra-cellulaires de lipides et minéraux et une rupture de la membrane basale. Il existe enfin un infiltrat inflammatoire avec des macrophages, des lymphocytes T et une diminution des cellules musculaires lisses(3). Ainsi, le développement du RAO est proche de l'athérosclérose et il est notamment associé aux facteurs de risque cardio-vasculaires(4). Les patients présentent d'ailleurs une augmentation de leur mortalité cardio-vasculaire(5). L'âge élevé, l'hypertension artérielle et un indice de masse corporelle bas sont des facteurs prédictifs indépendants de calcification valvulaire et de sténose valvulaire aortique(6).

## **B. Retentissement sur le myocarde**

Le rétrécissement aortique lorsqu'il est serré entraîne un obstacle à l'éjection du sang par le ventricule gauche dans l'aorte. En réponse à cet obstacle, et donc à l'élévation chronique de la post-charge du ventricule gauche, se constitue une hypertrophie myocardique et secondairement une fibrose, ce qui altère la réserve coronaire et mène à une dysfonction diastolique et systolique. Les conséquences

cliniques sont une diminution des capacités d'effort. Cette hypertrophie myocardique a la particularité d'être au moins en partie réversible dans la plupart des cas après le remplacement aortique, mais constitue un facteur de mauvais pronostic lorsqu'elle est sévère. (7)

### **III. Le rétrécissement aortique serré**

#### **A. Sur le plan clinique**

L'interrogatoire recherche la présence de symptômes, initialement présents à l'effort : la dyspnée, l'angor et plus tardivement la présence de lipothymies ou de syncopes. L'interrogatoire doit être policier car les patients ont tendance à s'adapter à leurs symptômes de façon inconsciente et à réduire leur activité, car l'évolution se fait sur plusieurs années.

L'auscultation cardiaque recherche un souffle cardiaque caractéristique, rude et râpeux, maximal au foyer aortique et le long du bord gauche du sternum et irradiant vers les carotides. La disparition du second bruit cardiaque est un signe spécifique mais peu sensible de RAO serré. On recherche également des signes d'insuffisance cardiaque.

#### **B. L'électrocardiogramme**

Cet examen est peu spécifique dans le RAO serré mais peut mettre en évidence des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche. Une étude de 2012 de Anders a étudié 1533 patients porteurs d'un RAO serré asymptomatique. La présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche est un facteur de mauvais pronostic avec 5.8 fois plus de décompensations cardiaques ( $p=0.001$ ) et 2 fois plus de remplacement valvulaire aortique( $p=0.001$ ). (7)

## C. L'échocardiographie trans-thoracique de repos

L'évaluation échocardiographique du RAO nécessite d'être réalisé par des opérateurs entraînés.

### 1. Diagnostic du RAO

L'ETT permet d'abord d'analyser l'aspect en deux dimensions de la valve, d'estimer visuellement son ouverture et la présence de calcifications. Le caractère bi ou tricuspide de la valve doit être précisé, et peut être mis en évidence en coupe parasternale le plus souvent. On mesure également la taille de l'aorte ascendante, avec une attention toute particulière pour la mesure de la chambre de chasse du ventricule gauche.

L'analyse en Doppler pulsé et continu permet de mesurer l'ITV sous aortique (en Doppler pulsé), la vitesse maximale aortique, le gradient moyen aortique et l'ITV aortique (en Doppler continu), en veillant à s'aligner de façon optimale, en s'aidant d'une sonde Pedoff, et en multipliant les incidences.

Ces mesures permettent de calculer la surface aortique selon la formule suivante (r étant le diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche) :

$$\text{Surface fonctionnelle} = (\pi \times r(\text{CCVG})^2 \times \text{ITV sous aortique}) / \text{ITV aortique}$$

On calcule également l'indice de perméabilité :

$$IP = \text{ITV sous aortique} / \text{ITV aortique}$$

Les paramètres qui définissent un rétrécissement aortique serré sont : une vitesse maximale supérieure à 4m/s, un gradient moyen supérieur à 40mmHg, une surface fonctionnelle inférieure à 1cm<sup>2</sup> (ou 0,6cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) et un indice de perméabilité inférieur à 0,25. (8)

### 2. Retentissement du RAO

L'échographie cardiaque recherche ensuite les signes de retentissement sur le VG : la fraction d'éjection du ventricule gauche, la taille du ventricule gauche, la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche, la taille de l'oreillette gauche, les paramètres de fonction diastolique et la présence d'une hypertension artérielle

pulmonaire(8).

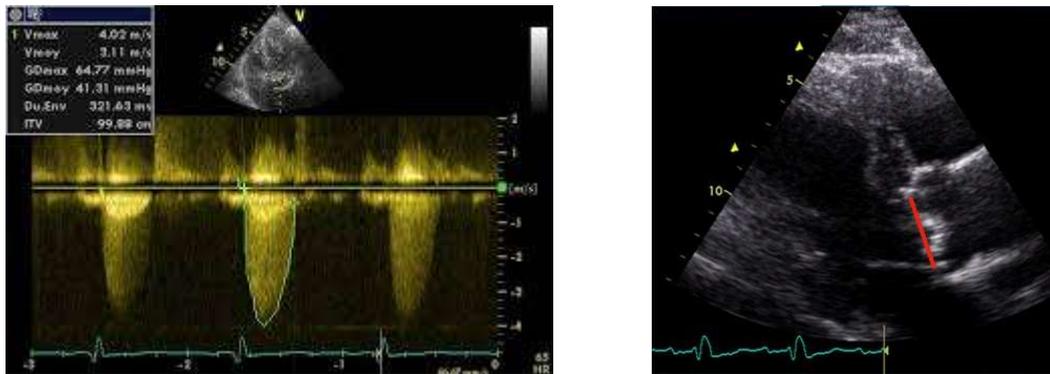


Figure 2 : Flux de doppler continu d'un RAO et mesure de la chambre de chasse VG

### D. Traitement

Le seul traitement du RAO est le remplacement valvulaire aortique lorsqu'il est serré et symptomatique. (classe I ESC).(8)

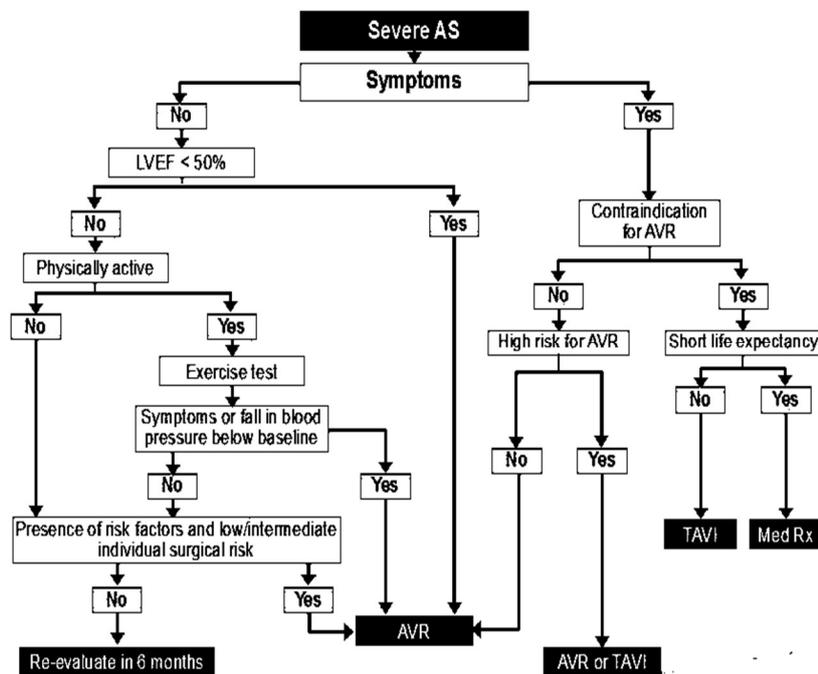


Figure 3 : Algorithme de prise en charge des RAO serré selon les guidelines 2012 de l'European Society of Cardiology

AS : Rétrécissement aortique, LVEF : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, AVR : Remplacement valvulaire aortique, TAVI : Trans-cathéter Aortic Valve Implantation

## IV. Particularités du rétrécissement aortique asymptomatique

La prise en charge du RAO asymptomatique est plus débattue, et le risque spontané d'évolution du RAO vers la dysfonction VG ou la mort subite est à mettre en balance avec le risque chirurgical et le risque de complication de prothèse.

### A. Histoire naturelle

#### 1. Risques évolutifs du RAO serré asymptomatique

Les patients porteurs d'un RAO serré asymptomatique sont tout d'abord à risque de développer des symptômes : une hypertrophie ventriculaire gauche, une dysfonction ventriculaire gauche et une hypertension artérielle pulmonaire. Ces paramètres sont source de morbidité d'une part et d'un mauvais pronostic post opératoire d'autre part. On sait également que la mortalité après développement des symptômes est plus élevée, (3 % de décès entre 3 et 6 mois). Une mortalité de 6,5 % est rapportée chez les patients porteurs d'un RAO symptomatique en attente de chirurgie(9).

La survie sans symptôme et sans chirurgie se situe entre 80 et 90 % à un an et à 25 % environ à cinq ans.(10) Les facteurs prédictifs de mortalité ou de prise en charge chirurgicale précoce retrouvés dans les études sont la vitesse maximale aortique élevée, les scores cliniques fonctionnels, l'insuffisance rénale chronique et l'hypertrophie ventriculaire gauche(10),(11).

La hantise du cardiologue est la survenue de mort subite en l'absence de symptôme avant-coureur. En effet, le risque de mort subite, difficile à appréhender, se situe entre 0,7 et 1,25 % par an(12),(13).

Il est donc important de définir une stratégie de surveillances des patients porteurs d'un RAO asymptomatique basée sur les facteurs pronostiques connus afin d'orienter les patients les plus à risque de morbidité et de mortalité vers une chirurgie rapide, et les autres vers une surveillance rapprochée, ou « watchful waiting ».

## **2. Risques liés à la chirurgie cardiaque**

### **a) Risque opératoire**

Le risque opératoire doit être mis en balance avec le risque lié à l'évolution spontané du RAO. Ce risque peut être calculé par différents scores de risque, notamment le score STS, publié par *The Society of Thoracic Surgeons*(14) et l'Euroscore I et II. En 2016, Wang a récemment publié une cohorte de 450 patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique et d'un pontage aorto-coronarien. La mortalité opératoire était de 6.4%, et le score STS avait la meilleure capacité discriminatoire pré-opératoire pour prédire la mortalité et la survenue de complications post opératoires.(15). De même, Le Tourneau a calculé le STS score chez 694 patients porteurs d'un RAO isolé et asymptomatique. Il retrouve une survie à 10 ans de 78% en cas de score inférieur à 4% et de 16% en cas de score supérieur à 6.5%, avec un bénéfice de la chirurgie précoce faible en cas de score inférieur à 4%, mais très important en cas de score élevé, supérieur à 6.5%. (16)

### **b) Risque de complication de prothèse**

Les risques de complication de prothèse diffèrent en cas de prothèse biologique ou mécanique. Concernant les valves mécaniques, une étude de Langanay retrouve une mortalité opératoire globale de 7% environ et une survie à 5 ans de 76%. Les complications hémorragiques sont les plus fréquentes (4%), puis les complications thrombo-emboliques (2.9%), et les endocardites (1.3%).(17) Pour les bioprothèses, le risque principal est la dégénérescence (15% à 10 ans et 43% à 15 ans) avec un risque de réintervention non négligeable, sachant que le risque opératoire est plus important en cas de chirurgie redox. (Les complications thrombo-emboliques sont moins fréquentes (16% à 15 ans), ainsi que les complications hémorragiques (4%) et les endocardites (1% par an).(18)

### **c) Place de la chirurgie précoce**

Une méta-analyse observationnelle a été publiée récemment, pour comparer la prise en charge du RAO serré asymptomatique chez 1300 patients : soit par remplacement valvulaire aortique précoce avant l'apparition de symptômes, soit guidé

par l'apparition de symptômes, conformément aux recommandations actuelles. Les auteurs ne retrouvent pas de réduction significative de la mortalité toutes causes en cas de remplacement valvulaire aortique précoce (OR 0.54, IC95% [0.26 to 1.12],  $p=0.1$ ), ni même de réduction de la mortalité d'origine cardiaque ou des morts subites (OR 0.78,  $p=0.85$  et OR 0.34,  $p=0.25$  respectivement) (19), même s'il existe une tendance.

Plusieurs études randomisées sont en cours, RECOVERY (NCT 01161732), AVATAR (NCT 02436655), et ESTIMATE (PHRC français) et comparent la stratégie de chirurgie précoce vs la prise en charge recommandée par les Guidelines actuelles.

## **B. Critères pronostiques du RAO serré**

### **1. Clinique**

L'apparition des symptômes signe un tournant évolutif dans le RAO serré et signe l'indication chirurgicale.(8) Néanmoins, étant donné son caractère chronique, les patients ont souvent des difficultés à décrire leur limitation à l'effort et se disent parfois asymptomatiques alors qu'ils ont progressivement diminué leurs activités pour s'adapter au RAO. Il s'agit par ailleurs souvent de patients âgés, porteurs de comorbidités, en surpoids et déconditionnés à l'effort. Il est donc important de mener un interrogatoire approfondi pour détecter des symptômes latents. L'examen recherche également des signes de décompensation cardiaque droite et gauche.

L'âge et la présence de facteurs de risque d'athérosclérose sont des marqueurs de risque d'évolution péjorative (5).

### **2. Echocardiographie de repos**

La présence de calcifications valvulaires importantes et une vitesse maximale aortique élevée sont des facteurs de mauvais pronostic(11),(20). Les RAO très serrés, définis par une vitesse maximale supérieure à 5,5m/s sont ainsi plus à risque de mauvaise évolution et justifient l'indication de remplacement valvulaire dans les recommandations.

La présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche dans le RAO

asymptomatique est également un facteur de risque indépendant de mauvaise évolution. Dans une étude de 2011, les patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche importante avaient une survie de 56 % à un an versus 78 % pour les autres(21).

Rosenhek, a réalisé un travail sur l'évolution des RAO très serrés. 138 patients d'âge moyen de 60 ans avec une vitesse maximale aortique de  $5 \pm 0.6$  m/s et une FEVG conservée ont été suivis pendant 22 mois. La survie sans événement est de 44 % à un an et 4 % à quatre ans, versus 64% à un an et 12 % à 4 ans lorsque la Vmax est entre 5 et 5,5m/s (22). Ainsi, les dernières recommandations retiennent l'indication chirurgicale lorsque la vitesse maximale aortique est supérieure à 5 m/s.

Enfin, la progression rapide de la sténose aortique est un facteur de mauvais pronostic. Dans une étude de Rosenhek parue en 2000, les patients présentant des événements cardio-vasculaires (décès, survenue de symptômes ou chirurgie cardiaque) avaient une majoration de vitesse maximale de 0,45m/s par an versus 0,14m/s par an pour les patients sans évènements. (20)

### **3. L'épreuve d'effort**

#### **a) Standard**

L'épreuve d'effort classique réalisée sur tapis roulant est indiquée dans le bilan du RAO serré asymptomatique afin de démasquer la présence de symptômes à l'effort. Les critères de positivité sont : la dyspnée, la douleur thoracique, une chute ou l'absence d'élévation tensionnelle à l'effort. L'apparition de symptômes à l'effort est directement liée à la sévérité de la sténose et constitue un facteur de mauvais pronostic(23). Néanmoins la survenue de symptômes à l'effort est très subjective et laissée à l'appréciation du clinicien, sans seuil objectif défini.

#### **b) Echocardiographie d'effort**

L'étude du gradient moyen aortique à l'effort est un facteur pronostique du RAO serré asymptomatique. Dans une étude de Lancellotti de 2005 réalisée sur 69 patients porteurs d'un RAO serré (surface aortique  $< 1\text{cm}^2$ ), la majoration du gradient moyen de plus de 18 mmHg durant l'effort est un facteur de risque indépendant de survenue d'évènement cardiaque.(24). De même, Maréchaux publie en 2010 une cohorte de 86

patients porteurs d'un RAO modéré ou serré ( $V_{max}$  moyenne 3.8m/s) avec FEVG conservée. Un gradient moyen de repos supérieur à 35 mmHg et la majoration du gradient moyen de plus de 20 mmHg à l'effort sont des critères prédictifs d'évènements (HR 3.60 ; IC95% 2.11-6.37 ;  $p < 0.0001$ ) et (HR 3.83 ; IC95% : 2.16-6.67 ;  $p < 0.0001$ )(25).

L'hypertension artérielle pulmonaire d'effort supérieure à 60 mmHg est un facteur de mauvais pronostic. Sur une étude de 105 patients porteurs d'un RAO serré avec FEVG préservée, l'hypertension artérielle pulmonaire d'effort supérieure à 60 mmHg est un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic (HR 1.8, IC95% : 1.0-3.3 ;  $p = 0.047$ )(26).

De plus, absence d'élévation ou la baisse de la FEVG à l'effort(27) est associée à un pronostic défavorable. Ainsi, dans une étude de 2007, Lancellotti a inclus 128 patients porteurs d'un RAO serré de façon prospective : les 2 déterminants indépendants d'une réponse anormale au test d'effort étaient la majoration plus importante du gradient aortique (18 mmHg versus 10.5 mmHg,  $p < 0.0001$ ) et la moindre élévation de la FEVG à l'effort (0.9% versus 6.6%,  $p < 0.0001$ ). (28)

Les anomalies de fonction diastolique et les anomalies du doppler tissulaire sont également associées à une évolution péjorative. L'augmentation des pressions de remplissage secondaire à la diminution de la compliance du VG induit une limitation des capacités d'effort et la survenue d'une dyspnée plus rapidement. Dans une étude de 2010 de Lancellotti, un rapport E/E' supérieur à 13,8 était un facteur prédictif péjoratif ( $p = 0,024$ )(18).

#### **4. Les biomarqueurs**

Le Brain Natriurétique Peptid (BNP) est une neuro-hormone sécrétée par les cellules myocardiques ventriculaires. Son relargage dans la circulation sanguine est proportionnel à l'étirement des fibres myocardiques, donc aux pressions de remplissage du ventricule gauche et à l'insuffisance cardiaque, qui peut être infra-clinique.

L'élévation du BNP est un facteur prédictif de survenue de symptômes et d'évènements cardiaques dans le RAO asymptomatique. En 2010, Lancellotti publie une population de 126 patients porteurs d'un RAO asymptomatique. L'élévation du BNP est un facteur prédictif du critère de jugement composite associant le décès, la

chirurgie cardiaque et le développement de symptôme avec un cuttoff de 61 pg/ml.(29) Différentes études montrent que le BNP augmente avec le stade NYHA et parallèlement avec la diminution de la FEVG. D'autre part les patients symptomatiques ont un BNP significativement plus élevé que les patients asymptomatiques, et cela de façon indépendante des paramètres valvulaires. (30)

En 2009, Monin publie une cohorte prospective de 107 patients porteurs d'un RAO asymptomatique : les facteurs prédictifs d'évènements à 2 ans étaient le sexe féminin, la vitesse maximale aortique et le dosage du BNP : Il propose donc un score de risque dont la formule est :  $[V_{max} (m/s) \times 2] + (\log BNP \times 1,5) + 1,5$  (si sexe féminin). La survie sans évènements pour le 1er quartile était de 80 % à 20 ans versus 7 % pour le dernier quartile (14).

### **C. Recommandations actuelles pour la prise en charge du RAO asymptomatique**

D'après les recommandations de l'European Society of Cardiology, les patients porteurs d'un RAO serré asymptomatique ont une indication de prise en charge par remplacement aortique dans les cas suivants :

- Altération de la FEVG (I)
- Survenue de symptôme à l'épreuve d'effort (I)
- Chute de pression artérielle à l'épreuve d'effort (IIa)
- Nécessité d'un pontage, d'une chirurgie cardiaque (IIa)

En cas de risque opératoire bas, et d'épreuve d'effort normale, l'indication est étendue :

- Aux RAO très sévères ( $V_{max}$  supérieure à 5,5m/s) (IIa)
- Aux « progressseurs rapides » (définis comme la majoration de la vitesse maximale de 0,3m/s par an sur une valve très calcifiée) (IIa)
- En cas d'élévation du BNP à plusieurs reprises sans autre cause (IIb)
- En cas d'une majoration du gradient moyen de plus de 20mmHg à l'effort (IIb)
- En cas de présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche importante sans hypertension artérielle. (IIb)

## V. L'épreuve d'effort métabolique

Depuis quelques années, l'épreuve d'effort métabolique est étudiée dans la prise en charge du RAO asymptomatique, et la recherche de facteurs pronostiques.

### A. Description et objectifs de l'épreuve

L'épreuve d'effort métabolique a pour rôle d'étudier le transport et la consommation d'oxygène par le corps lors d'un effort maximal réalisé sur bicyclette. Il s'agit donc d'étudier la fonction ventilatoire (fonction pulmonaire), puis la fonction de transport de l'oxygène, ou fonction circulatoire, et notamment l'évaluation du débit cardiaque, et enfin la consommation musculaire. C'est donc un examen très intéressant car il permet de différencier la cause de la dyspnée d'effort selon ces trois appareils (pulmonaire, circulatoire ou musculaire).

#### 1. Principe de l'épreuve d'effort métabolique

La  $VO_2$  selon l'équation de Fick est le produit du débit cardiaque par l'extraction périphérique (différence artérioveineuse) en oxygène :

$$VO_2 = Qc \times \Delta(a - v)O_2$$

$\Delta(a-v)O_2$  : différence artérioveineuse en oxygène

Au maximum de l'effort, on obtient un pic de  $VO_2$  qui correspond au maximum d'oxygène qui peut être consommé pour un effort maximal. Elle dépend du débit cardiaque et de l'extraction périphérique en oxygène.

On compare la  $VO_2$  obtenue au pic de l'effort avec la théorique calculée par la formule de Wassermann :

Vo<sub>2</sub> maximale théorique (homme) : poids (50,72 – 0,372 x âge)

Vo<sub>2</sub> maximale théorique (femme) : (42,8 + poids) x (22,78 – 0,17 x âge)

Fréquence cardiaque maximale (<40ans) : 220 – âge

Fréquence cardiaque maximale (>40 ans) : 210 – 0,65 x âge

Pour produire de l'énergie (sous forme d'ATP), le corps a besoin d'oxyder les glucides et les lipides et donc de consommer de l'oxygène. Cette synthèse, ou respiration cellulaire, a lieu dans les mitochondries. Il existe deux voies principales de production d'ATP grâce à l'oxygène : l'utilisation des lipides (l'acide palmique notamment) (dans la première partie de l'effort) et l'utilisation des glucides (lorsque l'effort se prolonge).

Lors de la production d'ATP en utilisant le glucose, l'utilisation de 6 molécules d'oxygène produit 6 molécules de dioxyde de carbone :



Dans ce cas, le quotient respiratoire, soit  $VCO_2/VO_2$  est égal à 1.

Lors de la production d'ATP en utilisant les acides gras, l'utilisation de 27 molécules d'oxygène produit 18 molécules de  $CO_2$  :



Dans ce cas, le quotient respiratoire soit  $VCO_2/VO_2$  est égal à 0,7.

En conditions standardisées, le quotient respiratoire est égal au quotient d'échange gazeux mesuré à la bouche ( $RER = VCO_2/VO_2 = QR$ ). On peut ainsi le mesurer pendant l'EFX grâce au pneumotachographe.

Le premier seuil ventilatoire ou SV1 correspond au moment de l'effort où le patient ressent une dyspnée plus importante, par exemple une impossibilité à parler en même temps que l'effort. Cette hyperventilation apparaît en raison de la perception par le système nerveux central de l'importance de l'effort à fournir. Il en résulte une épuraison plus importante du  $CO_2$ , majorant donc le rapport  $VCO_2/VO_2 > 1$ . Il est à noter que les principales tâches de la vie quotidienne ne dépassent que rarement ce premier seuil ventilatoire. Ainsi, au début de l'effort, les principaux substrats utilisés sont les acides gras, (QR est donc inférieur à 1), puis après le 1er seuil ventilatoire, les principaux substrats utilisés sont les glucides, (QR égal puis supérieur à 1), ce qui est illustré par un croisement des courbes de  $VO_2$  et  $VCO_2$  lors de l'EFX.

Le métabolisme de base ou consommation de base en oxygène par l'organisme en situation de repos est de 3,5mL/kg/min. On exprime la consommation en  $O_2$  en

MET (Metabolic Equivalent of the Task), (1 MET = 3,5mL/kg/min). Une marche d'1km/h requiert une consommation en oxygène d'1 MET. La consommation d'oxygène pour marcher à la vitesse d'1km/h est donc de 2 MET (1 MET pour le métabolisme de base + 1MET pour la marche, soit 7mL/kg/min).

## **2. Réalisation**

L'EFX se déroule dans un service hospitalier en présence d'un médecin et d'une infirmière diplômée d'état, avec du matériel de réanimation à disposition. Le médecin doit vérifier l'absence de symptômes à l'effort avant de débiter l'EFX. L'appareil doit être calibré avant chaque examen et les conditions atmosphériques doivent être mesurées car elles sont susceptibles de faire varier les mesures (température, pression atmosphérique). Avant l'effort, les données biométriques du patient sont mesurées. Au cours de l'effort et de la période de récupération, est réalisée une surveillance permanente de l'électrocardiogramme, de la saturation ainsi qu'une mesure de pression artérielle toutes les 5 minutes. Le patient porte un pneumotachographe pour mesurer et analyser les échanges gazeux en permanence : de l'oxygène consommé ( $VO_2$ ) et du dioxyde de carbone rejeté ( $VCO_2$ ).

L'effort est réalisé sur un cyclo-ergomètre. Elle débute par une mesure des paramètres ventilatoires et circulatoires au repos. S'ensuit une phase d'échauffement de quelques minutes. L'effort se réalise ensuite selon un protocole en rampe triangulaire incrémentale avec une majoration programmée de la charge par paliers de 10 à 20 watt/min. L'effort s'arrête après obtention du pic ou plateau de  $VO_2$  ou avant en cas d'épuisement du patient. On surveille enfin la récupération pendant 6 min. On réalise également un prélèvement sanguin artériel avant et après l'effort afin de mesurer le Ph et la lactatémie, notamment au pic de l'effort.



Figure 5 : Mise en place de l'EFX

Plusieurs paramètres permettent d'affirmer le caractère maximal de l'EFX : l'obtention d'un rapport  $VCO_2/VO_2 > 1,15$ , une élévation des lactates artériels au-delà de 6mmol/L, une fréquence cardiaque au pic de l'effort supérieure à 85 % de la fréquence maximale théorique.

## B. Principaux paramètres étudiés

Le pic de  $VO_2$  est considéré comme normal s'il est supérieur à 85 % de la valeur théorique(31). Il varie avec l'âge, le poids, le sexe, la taille et l'entraînement à l'effort. Ce paramètre a une valeur pronostique dans l'insuffisance cardiaque, notamment dans l'indication de la transplantation(32).

Le pouls d'Oxygène est calculé au repos, au 1er seuil ventilatoire et au pic de l'effort : il correspond au rapport de la  $VO_2$  sur la fréquence cardiaque :

$$\text{Pouls d'O}_2 = VO_2/FC$$

$$\text{On peut ainsi écrire : Pouls d'O}_2 = Q_c \times \Delta(a - v)O_2 / FC$$

$$\text{Or, } Q_c = VES \times FC$$

$$\text{Soit : Pouls d'O}_2 = VES \times \Delta(a - v)O_2$$

Le pouls d'oxygène est donc un reflet direct d'une part du volume d'éjection systolique, donc du travail cardiaque, et d'autre part de l'extraction périphérique en oxygène.

La pente de  $VE/VCO_2$  : est le rapport entre la ventilation par minute et le taux de  $CO_2$  expiré, ce qui correspond à la capacité d'excréter le  $CO_2$  en fonction de la ventilation. Ce rapport peut donc s'élever en cas d'hyperventilation ou lors d'une défaillance cardiaque. Une pente de  $VE/VCO_2 > 35$  est associée à un mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque(33),(34).

La pente  $VO_2/Watt$  correspond à la  $VO_2$  nécessaire par Watt d'effort développé. Cette valeur est une constante, d'environ 10mL/kg/min/Watt, elle est un gage de bonne réalisation de l'EFX.

Les paramètres respiratoires sont toujours mesurés lors d'une EFX, conformément à la réalisation d'une épreuve fonctionnelle respiratoire standard. On

analyse donc le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), la capacité vitale forcée (CVF) qui est le volume gazeux mobilisé entre les positions d'inspiration complète et d'expiration complète. On analyse enfin la réserve ventilatoire qui est la réserve de ventilation persistant en fin d'effort maximal. Elle doit être > 20% en fin d'effort. Cette valeur est altérée en cas d'insuffisance respiratoire.

### **C. Limites de l'examen**

Il est important de connaître les limites de l'épreuve d'effort métabolique. Le premier risque d'erreur est l'absence ou la mauvaise calibration de l'appareil, qui fausse les valeurs mesurées. Les conditions atmosphériques, la température extrême ou le fort taux d'humidité sont également importants à noter avant chaque examen, et peuvent conduire à des variations de performances à l'effort. Ainsi, une variabilité allant jusqu'à 10 % de la VO<sub>2</sub> maximale peut être mise en évidence entre deux examens sans valeur pathologique.

### **D. Intérêt dans le RAO serré asymptomatique**

L'EFX a été étudiée depuis quelques années dans le cadre de l'insuffisance cardiaque et dans le bilan pré-greffe notamment. Sa place dans la prise en charge des valvulopathies est plus récente, notamment dans l'insuffisance mitrale. Le pic de VO<sub>2</sub> et la pente de VE/VCO<sub>2</sub> sont prédicteurs de morbidité et mortalité chez ces patients (35),(36),(37)

Chez les patients porteurs d'un RAO asymptomatique, plusieurs études récentes ont montré l'intérêt de l'évaluation des capacités aérobies. Dans une étude rétrospective de 2014, 155 patients asymptomatiques porteurs d'un RAO modéré à sévère (Surface aortique <1.5cm<sup>2</sup>) ont bénéficié d'une EFX. Le pic de VO<sub>2</sub> était diminué chez ces patients par rapport à la norme en fonction du sexe et de l'âge (80+/-23%) et ce pic de VO<sub>2</sub> était inférieur à 80% chez 54% des patients. Au terme d'un suivi de 5 ans, la survie était significativement meilleure chez les patients présentant un pic de VO<sub>2</sub> plus élevé (HR 0.87 ; IC95% : 0.80-0.93 ; p<0.001) avec un pouls d'oxygène plus élevé également (HR 0.80 ; IC95% : 0.74-0.9 ; p<0.001)(38), En 2014, Levy at

évalué rétrospectivement 43 patients asymptomatiques porteurs d'un RAO serré, avec réalisation d'une EFX. Le critère principal de jugement était l'indication de prise en charge chirurgicale selon les recommandations de l'ESC. Un pic de VO<sub>2</sub> inférieur à 14 ml/kg/min et un rapport VE/VC<sub>O2</sub>>34 sont prédictifs de la survenue d'une indication chirurgicale de classe I selon les recommandations européennes (HR 3.058 ; IC95% : 1.074-8.713 ; p=0.036).(39).

Parmi 44 patients porteurs d'un RAO asymptomatique modéré à sévère inclus prospectivement, Les différents paramètres prédictifs de l'altération du pic de VO<sub>2</sub> retrouvés par Dulgheru sont l'âge, l'IMC, le volume du VG, le débit cardiaque et le diamètre de l'oreillette gauche(40). Dans l'étude prospective de Rajany portant sur 38 patients, un pic de VO<sub>2</sub> bas et une diminution de l'index cardiaque étaient associés à l'apparition de symptômes (41).

Enfin, en 2012, Schulz a inclus de façon consécutive 61 patients porteur d'une cardiopathie valvulaire (RAO, insuffisance mitrale ou aortique) avec une FEVG préservée et asymptomatiques. Les patients réalisaient une EFX et une ETT dobutamine avant et après la chirurgie. La mauvaise tolérance de l'effort et une altération de la VO<sub>2</sub> pré-opératoire étaient prédictifs d'une altération de la VO<sub>2</sub> post-opératoire (p=0.002) et d'une dysfonction myocardique post-opératoire.

Nous avons récemment soumis une étude prospective portant sur 51 patients porteurs d'un RAO asymptomatique avec une V<sub>max</sub> supérieure à 3m/s et une FEVG supérieure à 50%. Parmi eux, 57% avait un pic de VO<sub>2</sub> inférieur à 85% de la théorique. Aucun paramètre d'échocardiographie de repos ou d'effort ne permettait de prédire les résultats de la VO<sub>2</sub>. Un pic de VO<sub>2</sub> inférieur à 85% était associé à une moindre survie sans évènements (57% ± 11% vs 93 ± 6%, p=0.036). (42)

## MATERIELS ET METHODES

### I. Population

Les patients porteurs d'un rétrécissement aortique modéré ou serré (avec une vitesse maximale supérieure à 3m/s) ayant bénéficié d'une échocardiographie dans le service d'Explorations Fonctionnelles cardio-vasculaires de l'hôpital Cardiologique à Lille ont été inclus de façon prospective à partir de janvier 2013.

Les patients étaient exclus en cas de symptômes (douleur thoracique, dyspnée ou syncope), d'altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG < 50%) ou en présence d'une autre valvulopathie significative

Ainsi, seuls les patients, présentant un rétrécissement aortique modéré ou serré asymptomatique et sans indication de prise en charge chirurgicale selon les recommandations actuelles, étaient inclus.

### II. Clinique

L'effort étant contre-indiqué en cas de RAO serré symptomatique, l'interrogatoire était policier et insistait sur la recherche de symptômes, notamment de syncope, de douleur thoracique ou de dyspnée et également sur la notion de changement par rapport à l'activité antérieure.

On notait par ailleurs les facteurs de risque cardio-vasculaire : le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme et la dyslipidémie, ainsi que leur traitement à visée cardiovasculaire.

L'examen clinique éliminait des signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche.

Enfin électrocardiogramme était réalisé, pour relever la présence éventuelle d'une hypertrophie ventriculaire gauche électrique, de troubles de repolarisation ou d'un passage en fibrillation atriale

### **III. Échocardiographie de repos et d'effort**

Les patients inclus bénéficiaient tous d'une échocardiographie d'effort. Les échographies étaient réalisées par les échographistes expérimentés du service d'Explorations Fonctionnelles Cardio-vasculaires de l'hôpital cardiologique du CHR de Lille, sur un échographe haut de gamme (GE, healthcare VividE 9).

#### **A. Paramètres de repos**

Le patient était installé en décubitus latéral gauche, et on réalisait successivement les coupes parasternale grand axe et petit axe, apicale quatre, deux puis trois cavités et enfin sous costale.

Concernant la valve aortique, on relevait le caractère bicuspide ou tricuspide. Le diamètre de la chambre de chasse et les diamètres de l'aorte ascendante étaient mesurés en 2 dimensions de façon minutieuse, en zoomant sur la coupe parasternale grand axe et en répétant les mesures de la chambre de chasse. La vitesse maximale aortique, le gradient moyen et l'ITV aortique étaient mesurés en Doppler continu en veillant à s'aligner le mieux possible avec le flux d'éjection. Celui-ci était recherché sur plusieurs coupes (trois et cinq cavités, parasternale droite, suprasternale, sous xyphoïdienne) en s'aidant impérativement de la sonde de Pedoff. La valeur la plus élevée était retenue. L'ITV sous aortique était obtenue par analyse du flux doppler pulsé sous aortique en mettant bien le curseur au niveau de la chambre de chasse et en veillant à obtenir un flux laminaire avec uniquement un clic de fermeture valvulaire aortique.

Les paramètres ventriculaires gauches étaient ensuite mesurés selon les recommandations de la société américaine d'échocardiographie pour la quantification des cavités cardiaques. En coupe parasternale grand axe, mode 2D, on mesurait le diamètre télédiastolique (DTDVG), le septum interventriculaire (SIV) et la paroi postérieure (PP). La masse ventriculaire gauche était calculée d'après la formule de l'ASE (American Society of Echocardiography) :

$$MVG = 0,8 \times (1,04 \times ((DTDVG + SIV + PP)^3 - DTDVG^3)) + 0,6.1,2(43),(44)$$

MVG : Masse ventriculaire gauche, DTDVG : Diamètre télé-diastolique du ventricule gauche, SIV : septum interventriculaire, PP : Paroi postérieure.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche était calculée par la méthode de Simpson biplan en coupe apicale deux et quatre cavités(45),(46) et on en déduisait le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque. La surface et le volume de l'oreillette gauche était obtenue en échographie 2D par la méthode de la surface-longueur en quatre et deux cavités. On calculait enfin le strain longitudinal global du ventricule gauche en 2D par la méthode du «speckle tracking » en quatre, trois et deux cavités. On obtenait ainsi une quantification de la déformation longitudinale de la paroi myocardique.

La fonction diastolique était évaluée par l'analyse en Doppler pulsé du flux mitral. On recueillait l'onde E et A afin d'en déduire le type de flux : normal ( $1 < E/A < 2$ ), restrictif ( $E/A > 2$ ), signe d'une élévation des pressions de remplissage ou trouble de relaxation ( $E/A < 1$ ). On réalisait ensuite une analyse du Doppler tissulaire à l'anneau mitral (avec recueil des ondes e' et a' du flux mitral) afin de calculer le rapport E/e'.

Les caractéristiques de la valve mitrale étaient détaillées avec la présence de calcifications, d'une fuite et sa quantification éventuelle.

Enfin les paramètres ventriculaires droits étaient décrits avec le diamètre télédiastolique en coupe parasternale grand axe, le TAPSE (Tricuspid Annular plane systolic Excursion) en mode TM, la vitesse de l'onde S à l'anneau tricuspide déterminée par DTI, et enfin on calculait le gradient OD-VD par l'analyse du flux d'insuffisance tricuspide selon l'équation de Bernouilli. La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) était déduite en y ajoutant la pression de l'oreillette droite, estimée par la taille et les variations respiratoires de la veine cave inférieure.

## B. Paramètres d'effort

L'échocardiographie d'effort était réalisée immédiatement après l'échographie de repos, au cours d'un effort réalisé sur bicyclette ergométrique de type GE Healthcare, patient en léger décubitus latéral gauche en débutant à 25 Watt puis en augmentant de 20 Watt par 2 minutes jusqu'à l'épuisement. Une surveillance tensionnelle était mise en place toutes les deux minutes ainsi qu'une surveillance électrocardiographique continue. On réalisait une étude échocardiographique au premier palier et au pic de l'effort. Les paramètres recueillis étaient la fraction d'éjection en biplan selon la méthode de simpson, la vitesse maximale aortique ainsi que le gradient moyen en apical uniquement, le flux mitral ainsi que le doppler tissulaire à l'anneau mitral, le gradient VD/OD, le TAPSE et les variations de la veine cave inférieure.

L'épreuve d'effort était considérée comme positive lorsque le patient présentait un symptôme à l'effort (angor, syncope), une chute de la tension artérielle en dessous de la valeur de repos ou une arythmie ventriculaire.

## IV. Epreuve d'effort métabolique

Les patients bénéficiaient dans le cadre de cette étude d'une épreuve d'effort métabolique réalisée dans le service d'explorations fonctionnelles respiratoires de l'hôpital Calmette du CHR de Lille.

L'épreuve d'effort était réalisée sur bicyclette ergonomique avec une mesure de la pression artérielle toutes les 5 minutes, une surveillance de l'électrocardiogramme et de la saturation en oxygène. Sur le plan respiratoire, un pneumotachographe permettait de monitorer en continu la ventilation et les volumes expirés à la bouche et l'analyse des gaz expirés (oxygène et dioxyde de carbone). Cette épreuve se faisait sous la surveillance d'un cardiologue formé à la technique et d'une infirmière et en présence d'un chariot d'urgence.

L'épreuve commençait par un échauffement à 20 Watts pendant 3 minutes puis d'un effort selon un protocole en rampe de 10 Watts par minute si la charge théorique était inférieure à 100 Watts et de 15 Watts par minute si la charge était supérieure à 100 Watts, et ceci jusqu'à épuisement.

La ventilation était analysée en temps réel pendant toute l'épreuve, ainsi que la VO<sub>2</sub> et la VCO<sub>2</sub>. Le pouls en oxygène était calculé durant toute la réalisation de l'épreuve et au pic de l'effort. Le pic de consommation en oxygène (pic de VO<sub>2</sub>) était calculé.

L'épreuve d'effort était considérée comme maximale en cas de fréquence cardiaque maximale supérieure à 85 % de la fréquence maximale théorique, si le quotient respiratoire (défini par le ratio entre VCO<sub>2</sub> et VO<sub>2</sub>) était supérieur à 1.15 ou si les lactates étaient supérieurs à 6 mmol/l au pic de l'effort.

Un test d'effort était défini comme positif lorsque : le patient présentait un symptôme à l'effort (angor, syncope), une chute de la tension artérielle en dessous de la valeur de repos ou une arythmie ventriculaire.

Au décours de cette épreuve d'effort, un dosage de l'hémoglobine était réalisé dans le laboratoire de cytologie du CHR de Lille et un dosage du taux de NT-pro BNP était réalisé dans le laboratoire de biochimie du CHR de Lille selon la méthode ELISA.

## **V. Second effort**

Pour les patients ne développant pas de symptôme au cours du suivi, une seconde série d'examen (échographie de repos, d'effort et épreuve d'effort métabolique selon les mêmes modalités) était réalisé environ un an après le premier examen, afin de réaliser une étude comparative des paramètres de repos et d'effort.

## **VI. Chirurgie**

La décision de prise en charge chirurgicale du rétrécissement aortique était prise selon les recommandations actuelles, à la discrétion du cardiologue praticien référent de chaque sujet, sans prendre en compte les résultats de l'épreuve d'effort métabolique.

## VII. Etude comparative

Nous avons comparé les patients présentant une diminution de plus de 10% de leur pic de VO<sub>2</sub> et ceux dont la variation du pic de VO<sub>2</sub> était inférieure à 10% entre les deux EFX

Les paramètres cliniques, échocardiographiques, et de l'épreuve d'effort métabolique initiaux, et leur évolution au cours du suivi étaient comparés entre ces deux groupes.

## VIII. Etude statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel MEDCALC.

Dans un premier temps, une analyse descriptive simple a été réalisée. Puis des analyses bivariées ont été réalisées pour comparer les paramètres dans les groupes avec une altération de la VO<sub>2</sub> et sans altération de la VO<sub>2</sub>. Les variables quantitatives étaient soumises à un test non paramétrique en raison d'un effectif faible. Les variables qualitatives étaient soumises à un test de Fischer. Enfin, une courbe de survie de Kaplan Meier était réalisée pour chaque groupe (avec altération de la VO<sub>2</sub> et sans altération de la VO<sub>2</sub>) et celles-ci étaient comparées selon le test du log rank.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

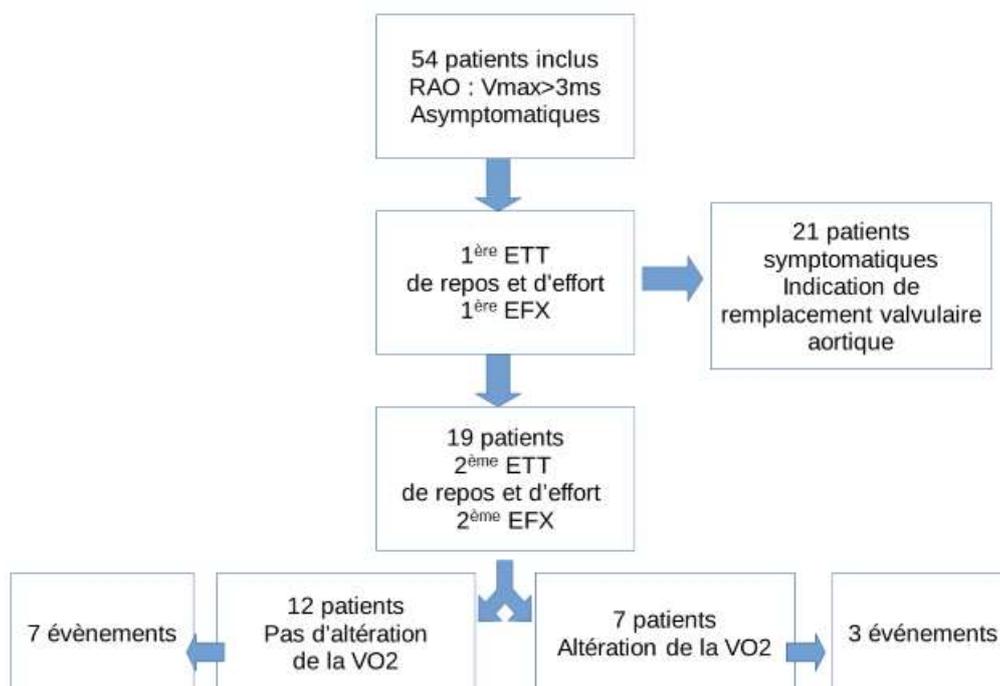
## **RESULTATS**

### **I. Description de la population**

Entre février 2013 et décembre 2015, 54 ont été inclus. Parmi eux, 19 ont pu bénéficier de 2 échocardiographie d'effort et de 2 EFX à environ 1 an d'intervalle. Ces patients étaient toujours strictement asymptomatiques.

### **II. Description des deux groupes en fonction de l'altération de la VO<sub>2</sub>**

Le premier groupe formé, avec les patients présentant une altération de 10 % de la VO<sub>2</sub> entre les deux EFX réalisées comportait 7 sujets et le second, avec les patients ne présentant pas d'altération de la VO<sub>2</sub> entre les deux EFX comprenait 12 sujets.



*Figure 6 : Flow chart*

### III. Comparaison des paramètres cliniques (Tableau 1)

Dans la population globale, l'âge moyen est de 59 +/- 13ans, avec un BMI de 25 kg/m<sup>2</sup>, une légère prédominance féminine (sexe masculin 47%) et une majorité de bicuspidie (74%). Les autres étiologies de RAO sont le RAO rhumatismal (1,5 %) et dégénératif (4,2 %).

Le groupe de patients « avec altération de la VO2 » comprend une proportion significativement plus importante d'hommes (p=0.02) et on note une tendance à des sujets plus jeunes (55 versus 61 ans) et une proportion plus élevée de bicuspidies par rapport aux patients « sans altération de la VO2 » (100 % versus 58%, p=0.1).

Paramètres	Population générale N=19	Pas d'altération de la VO2 N=12	Altération de la VO2 N=7	p
Age (années)	59+/-13	61+/-13	55+/-12	0,32
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25+/-5	26+/-5	25,5+/-5	0,78
<b>Sexe masculin</b>	9 (47%)	3 (25%)	6 (86%)	<b>0,02</b>
Tabac	4 (21%)	2 (17%)	2 (29%)	0,6
HTA	10 (53%)	8 (67%)	2 (29%)	0,17
Diabète	4 (21%)	3 (25%)	1 (14%)	1
Béta-bloquants	5 (26%)	3 (25%)	2 (29%)	1
Inhibiteurs enzyme de conversion	5 (26%)	3 (25%)	2 (29%)	1
Antécédent de coronaropathie	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)	1
<b>Bicuspidie</b>	14(74%)	7 (58%)	7 (100%)	<b>0,1</b>
Fréquence cardiaque (batt/min)	78+/-16	77+/-14	78+/-22	0,9
Pression artérielle systolique (mmHg)	134+/- 21	147+/-22	146+/-13	0,9

Tableau 1 : Paramètres cliniques

## IV. Comparaison des paramètres d'échographie

### A. Échocardiographie de repos (tableau 2)

Dans la population totale, la vitesse maximale aortique est en moyenne de 4,18 +/- 0.8 m/s, le gradient moyen de 43 +/- 18 mmHg, et la surface fonctionnelle de 0,9 +/- 0.2cm<sup>2</sup>. La FEVG moyenne est à 67 +/- 5% et la masse ventriculaire gauche de 89 +/- 28 g/m<sup>2</sup>.

Lorsqu'on compare les deux groupes, le diamètre de la chambre de chasse est plus grand dans le groupe « avec altération de la VO2 » (24,7 mm versus 22,8 mm, p= 0,02), probablement en raison d'une tendance à un plus grand nombre de bicuspidies. Il n'y a pas de différence sur les critères échographiques de sévérité du

RAO entre les deux groupes. Concernant le retentissement, les patients du groupe « avec altération de la VO2 » ont un VG plus dilaté (56 +/- 5.7 ml/m<sup>2</sup> versus 46 +/- 8 ml/m<sup>2</sup>, p=0.02), un rapport E/A supérieur (1 +/- 0.36 versus 0.76 +/- 0.2, p=0.074) et un rapport E/e' inférieur (6.5 +/- 0.7 versus 10 +/- 2.5, p=0.003) au groupe « sans altération de la VO2 ». Les autres paramètres ne sont pas statistiquement différents.

L'évolution des principaux paramètres d'ETT de repos entre les deux examens n'est pas significativement différente entre les deux groupes, notamment concernant la sévérité de l'atteinte valvulaire.

Paramètres	Population totale N=19	Pas d'altération de la VO2 N=12	Altération de la VO2 N=7	p
<b>Paramètres de la valve aortique</b>				
<b>Diamètre de la chambre de chasse VG (mm)</b>	23,6+/-1,8	22,8+/-1,5	24,7+/-2	<b>0,02</b>
Vmax aortique (m/s)	4,18+/-0,8	4,2+/-0,9	4,15+/-0,7	0,9
Gradient moyen aortique (mmHg)	43+/-18	44+/-21	40+/-12	0,7
Indice de perméabilité	0,22+/-0,05	0,22+/-0,05	0,21+/-0,03	0,69
Surface fonctionnelle aortique (cm <sup>2</sup> )	0,9+/-0,2	0,9+/-0,2	1+/-0,3	0,28
Volume d'éjection systolique (ml)	85+/-20	81+/-20	93+/-19	0,22
<b>Paramètre du VG</b>				
Diamètre VG télédiastolique (mm)	44,8+/-4	44+/-4	47+/-4	0,14
<b>Volume VG télédiastolique (ml/m<sup>2</sup>)</b>	49+/-8	46+/-8	56+/-5,7	<b>0,02</b>
FEVG (%)	67+/-5	67+/-6	68+/-3	0,6
Masse VG (g/m <sup>2</sup> )	89+/-28	88+/-34	92+/-12	0,26
<b>Rapport E/A du flux mitral</b>	0,85+/-0,3	0,76+/-0,2	1,00+/-0,36	<b>0,074</b>
<b>Rapport E/E' du flux mitral et DTI anneau mitral</b>	8,6+/-2,5	10+/-2,5	6,5+/-0,7	<b>0,003</b>
Surface oreillette gauche (cm <sup>2</sup> )	19,8+/-3	19,5+/-3	20+/-3	0,6

<b>Paramètres du VD</b>				
Diamètre VD télédiastolique (mm)	26,9+/-3	26,4+/-2	28+/-2	0,33
TAPSE (mm)	22+/-3	21,7+/-3	23+/-2	0,29
Onde S dti (cm/s)	12,9+/-2	12,9+/-2	13+/-2	0,9
Gradient VD/OD (mmHg)	23+/-7	24+/-8	22+/-4	0,51
<b>Evolution des paramètres entre les deux ETT de repos</b>				
Delta Vmax aortique (m/s)	0,27 (0 ; 0,6)	0,38 (0,13 ; 0,6)	0,17 (-0,02 ; 0,29)	0,07
Delta gradient moyen aortique (mmHg)	5,4+/-5,7	5,3+/-5,2	5,7 +/-5,7	0,86
Delta surface fonctionnelle (cm <sup>2</sup> )	-0,09+/-0,2	-0,08+/-0,22	-0,1+/-0,2	0,87
Delta volume d'éjection systolique (ml)	-6+/-21	2,5+/-19	-10+/-21	0,25
Delta volume VG télédiastolique (ml/m <sup>2</sup> )	9,1 (-7 ; 15)	7 (-9 ; 12)	10,5 (4,5 ; 16,5)	0,66
Delta FEVG (%)	0 (-4 ; 6)	0 (-4 ; 6)	-5 (-5,8 ; -0,75)	0,1
Delta masse VG (g/m <sup>2</sup> )	6,9+/-24,6	-1,7+/-24	12+/-21	0,26
Delta surface oreillette (cm <sup>2</sup> )	2,5 (-2 ; 5)	1,75 (-1 ; 4)	4 (-2,5 ; 5,5)	0,8
Delta rapport E/A du flux mitral	0,04+/-0,23	0,043+/-0,25	0,036+/-0,23	0,95
Delta rapport E/E' du flux mitral et DTI à l'anneau mitral	0,68+/-2,72	1,9+/-2,2	-0,3+/-2,8	0,10
Delta gradient VD/OD (mmHg)	3,36+/-8,44	2+/-11	4,1+/-7	0,7

Tableau 2 : Paramètres d'échocardiographie de repos

## B. Échocardiographie d'effort (tableau 3)

Dans notre population globale, 21% des patients ont une chute de la FEVG de plus de 3 % à l'effort, 19% ont une élévation du gradient moyen de plus de 18mmHg et 5% ont une PAPs supérieure à 60 mmHg au pic.

Il n'existe pas de différence significative entre les paramètres d'ETT d'effort des deux groupes. Aucun paramètre pronostique en échocardiographie d'effort n'est donc prédictif de l'altération des capacités aérobies, à savoir, l'altération de la FEVG de plus de 3 % à l'effort (25 % dans le groupe sans altération de la VO<sub>2</sub> versus 14 % dans le groupe avec altération de la VO<sub>2</sub>, p=1), la majoration du gradient moyen à l'effort de 18 mmHg (16,7 % dans le groupe sans altération de la VO<sub>2</sub> versus 14 %, p=1) et enfin la présence d'un gradient VD-OD supérieur à 60 mmHg à l'effort (0 % dans le groupe sans altération de la VO<sub>2</sub> versus 14 %, p=0,4).

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes sur l'évolution de la majoration du gradient moyen à l'effort.

Paramètres	Population totale N=19	Pas d'altération de la VO <sub>2</sub> N=12	Altération de la VO <sub>2</sub> N=7	P
<b>Paramètres d'effort</b>				
Fréquence cardiaque maximale (batt/min)	138+/-25	134+/-21	146+/-29	0,33
Pourcentage de la fréquence maximale théorique (%)	87+/-14	84+/-11	92+/-18	0,24
Pourcentage de la charge maximale théorique au pic (%)	0,63+/-0,2	0,6+/-0,2	0,69+/-0,19	0,4
Pression artérielle systolique au pic de l'effort (mmHg)	166+/-25	167+/-25	165+/-26	0,85
Chute de pression artérielle au pic supérieur à 20 mmHg	2 (10%)	1 (8%)	1 (14%)	1
<b>Paramètres de la valve aortique</b>				
Vmax au pic (m/s)	4,3+/-0,8	4,3+/-0,7	4,4+/-1	0,83
Gradient moyen aortique au pic (mmHg)	48+/-16	47,8+/-17	48+/-17	1
Majoration du gradient moyen au pic > 18mmHg	3 (19%)	2 (16,7%)	1 (14%)	1

Surface fonctionnelle (cm <sup>2</sup> )	1,08+/-0,4	0,98+/-0,3	1,24+/-0,5	0,2
Volume d'éjection systolique (ml)	87+/-25	80+/-19	97+/-32	0,2
<b>Paramètres du VG</b>				
FEVG au pic (%)	70+/-7	70+/-7	72+/-6	0,6
Diminution de la FEVG de 3 % à l'effort	4 (21%)	3 (25%)	1 (14%)	1
E/E' au pic	11,5+/-6,2	13,6+/-7 (N=9)	8+/-2,5 (N=5)	0,1
<b>Paramètres du VD</b>				
Gradient VD-OD (mmHg)	33+/-14	31+/-12	37+/-18	0,4
Gradient VD-OD > 60 mmHg	1 (5%)	0 (0%)	1 (14%)	0,4
<b>Evolution des paramètres entre deux ETT d'effort</b>				
Delta majoration du gradient moyen à l'effort (mmHg)	0,5 (-1 ; 13)	-0,5 (-4 ; 12)	7,5 (-1 ; 15)	0.76

Tableau 3 : Paramètres d'échocardiographie d'effort

### C. Paramètre d'épreuve d'effort métabolique (tableau 4)

Dans notre population, le pic de VO<sub>2</sub> moyen est de 20,8 ml/kg/min, le pouls d'O<sub>2</sub> au pic est de 10,2ml/kg/batt et la pente VE/VCO<sub>2</sub> est de 30.

On retrouve une différence significative entre les 2 groupes avec un pic de VO<sub>2</sub> initial plus élevé dans le groupe avec altération de la VO<sub>2</sub> (17,8+/-4 ml/kg/min versus 26+/-4 ml/kg/min, p=0,001), mais qui disparaît lorsqu'on l'exprime en pourcentage de la théorique (83+/-14 % versus 88+/-12 % p=0,2). De la même façon, il existe une différence significative sur le pouls d'oxygène de départ qui disparaît après indexation à la théorique (94+/-21 versus 100+/-27 % p=0,4).

La valeur de VE/VCO<sub>2</sub> initiale est significativement moins élevée dans le groupe avec altération de la VO<sub>2</sub> (26+/-6 versus 33+/-3, p=0,002), en faveur d'une meilleure adaptation cardiocirculatoire de départ dans le groupe qui altère sa vo<sub>2</sub> par la suite.

Concernant Les patients qui altèrent leur VO<sub>2</sub> ont une altération significativement plus importante de leur pouls d'oxygène entre les 2 examens (0.47 +/- 1.3 versus -2.3 +/- 1.2, p<0.001). L'évolution de leur pente VE/VCO<sub>2</sub> n'est pas significativement différente (-3,4 +/- 7,5 vs 3,2 +/- 8,3 ; p = 0.18)

Paramètres	Population totale N=19	Pas d'altération de la VO <sub>2</sub> N=12	Altération de la VO <sub>2</sub> N=7	p
<b>Paramètres de l'EFX initiale</b>				
<b>Pic de VO<sub>2</sub> (ml/kg/min)</b>	20,8+/-6	17,8+/-4	26+/-4	<b>0,001</b>
Pourcentage de la théorique du pic de VO <sub>2</sub> (%)	83+/-13	83+/-14	88+/-12	0,2
Quotient respiratoire au pic de l'effort	1,19+/-0,10	1,2+/-0,12	1,18+/-0,06	0,57
<b>Pente VE/VCO<sub>2</sub></b>	30+/-6	33+/-3	26+/-6	<b>0,012</b>
Pourcentage de charge maximale obtenue au pic (%)	0,93+/-0,24	0,93+/-0,3	0,93+/-0,16	0,96
<b>Pouls d'oxygène au pic ml/kg/batt</b>	10,2+/-3	8,5+/-1,5	13,6+/-3	<b>0,001</b>
Pourcentage de la théorique du pouls d'oxygène au pic	98+/-23	94+/-21	100+/-27	0,4
Hémoglobine (g/dL)	14,2+/-1,2	13,9+/-0,9	15+/-1	0,06
Log (NtproBNP)	142	129	155	0,8
<b>Evolution des paramètres entre deux EFX</b>				
<b>Delta pouls d'oxygène au pic (ml/kg/batt)</b>	-0,6+/-1,9	0,47+/-1,3	-2,3+/-1,2	<b>&lt;0.001</b>
Delta pente VE/VCO <sub>2</sub>	-0,6+/-8,2	-3,4+/-7,5	3,2+/-8,3	0.18

Tableau 4 : Paramètres d'épreuve d'effort métabolique

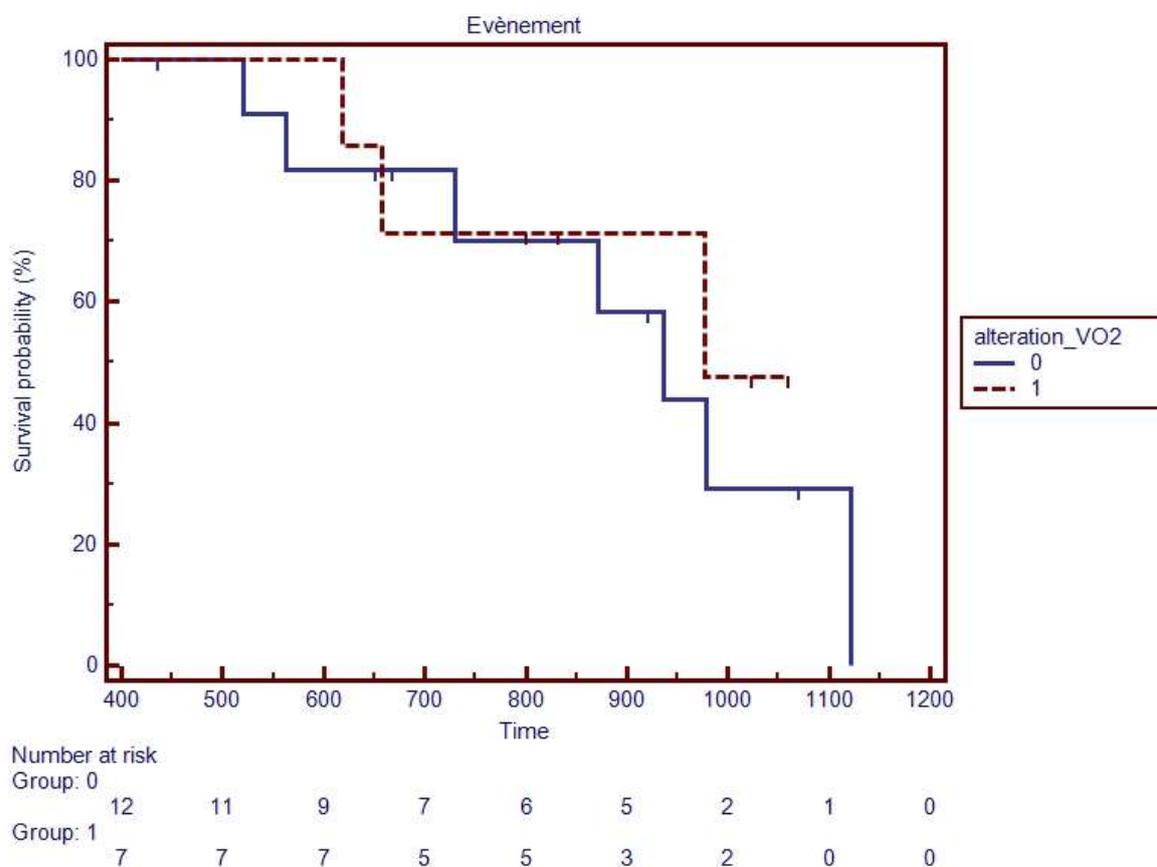
## V. Événements

Aucun patient n'est décédé lors du suivi.

Trois patients ont présenté une indication de remplacement valvulaire de classe I selon les recommandations dans le groupe avec altération de la VO2 (soit 42,9%) et sept dans le groupe sans altération de la VO2 (soit 58,3%).

## VI. Étude de la survie

Deux courbes de survie sans évènement de Kaplan Meier ont été réalisées dans chaque groupe : avec et sans altération de la VO2. Selon le test du Log Rank, les courbes ne sont pas significativement différentes,  $p=0.6$ .



*Figure 7 : courbe de survie*

## DISCUSSION

Nous avons suivi de façon prospective l'évolution des capacités aérobies de 19 patients porteurs d'un RAO asymptomatique à fonction systolique préservée. Notre étude retrouve une altération de plus de 10 % du pic de VO<sub>2</sub> maximal, concomitante d'une baisse plus importante du pouls d'O<sub>2</sub>, chez 37 % des patients au cours du suivi, en l'absence de symptômes, alors que cette population est constituée de plus d'hommes que de femmes, avec une meilleure adaptation cardiovasculaire à l'effort au départ, et sans que cela puisse être prédit par les paramètres de l'échocardiographie de repos, d'effort, ou de la première EFX, ni sur les critères d'évolution de la sévérité du RAO. Cette diminution des capacités aérobies n'est pas associée à une augmentation du risque d'évènements, mais notre effectif est encore limité.

### I. Population de l'étude

La population globale de notre étude est jeune par rapport aux séries précédentes (âge moyen de 59 ans, versus 69 à 72 ans)(39),(26),(13). Elle est à risque cardio-vasculaire modéré par rapport aux autres séries, avec seulement 21% de diabétiques, et un seul patient (5%) porteur d'une coronaropathie connue, contre 37% dans l'étude de Dhoble et al.(38) Le taux de bicuspidie est plus élevé que dans les séries publiées: 74 %, contre 17% dans la série rétrospective de Dhoble et al,(38) 21% dans la série de Monin et al.(47). L'étude anatomopathologique de Roberts et al en 2005 retrouvait un taux de bicuspidie dans la chirurgie de la sténose valvulaire aortique isolée de 54 %(48). Enfin nos patients sont majoritairement porteurs de RAO limites ou serrés, de façon comparable aux autres études (25),(24) : vitesse maximale moyenne est de 4,18±0.8 m/s, leur gradient moyen de 43±18 mmHg et leur surface

aortique de  $0,9 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup> : Un seul patient est porteur d'un RAO très serré avec Vmax > 5.5m/s lors du 2<sup>e</sup> contrôle.

## II. Intérêt de l'évolution du pic de VO<sub>2</sub>

Un premier travail, récemment soumis, nous avait permis de montrer, parmi 54 patients porteurs d'un RAO asymptomatique, que 57% avaient une altération des capacités aérobies en l'absence de symptômes. Ces patients avaient une survie sans événements (décès, indication chirurgicale selon les recommandations) significativement moins bonne que ceux dont le pic de VO<sub>2</sub> était conservé.(42)

Nous avons donc poursuivi ce travail, dans l'objectif de vérifier si l'altération des capacités aérobies au cours du suivi pouvait avoir également une valeur pronostique, le patient étant son propre témoin. 19 patients ont donc bénéficié de deux EFX à environ 1 an d'écart s'ils étaient toujours strictement asymptomatiques. La VO<sub>2</sub> moyenne de départ parmi ces 19 patients était légèrement en dessous de la norme, à 83 % de la théorique, et donc plutôt basse pour une population sensée être asymptomatique. De fait, certains patients avaient dès l'inclusion un pic de VO<sub>2</sub> < 85%, mais n'ont bien sûr pas été opérés sur ce critère, encore insuffisamment validé.

Au cours du suivi, 37% des patients ont altéré leur pic de VO<sub>2</sub> en l'absence de symptômes. De façon concomitante ce groupe a une plus grande diminution du pouls d'O<sub>2</sub> ( $0,47 \pm 1,3$  vs  $-2,3 \pm 1,2$  ml/kg/batt,  $P < 0.001$ ), en faveur d'un défaut d'adaptation cardio-circulatoire à l'effort. L'évolution de la pente VE/VCO<sub>2</sub> n'est par contre pas significativement différente mais ce paramètre augmente de façon plus tardive, pour un niveau de retentissement cardio-vasculaire déjà sévère, et ceci n'est donc pas discordant avec nos résultats.

Les patients qui altèrent leurs capacités aérobies étaient majoritairement des hommes (86 % versus 25% dans le groupe qui ne diminue pas sa VO<sub>2</sub>,  $P = 0.02$ ), et ont tendance à être plus jeunes (55 versus 61ans,  $P = 0.2$ ). Leur pic de VO<sub>2</sub> de départ est donc plus élevé (26 versus 17,8 ml/kg/min ;  $p = 0.001$ ), même si cette différence n'est plus qu'une tendance une fois rapportée à la théorique ( $88 \pm 12\%$  vs  $83 \pm 14\%$  ;  $p = 0.2$ ) Ils ont un profil de pente VE/VCO<sub>2</sub> plus bas ( $26 \pm 6$  vs  $33 \pm 3$  ;  $p = 0.012$ ) et ont par ailleurs un profil de remplissage plus favorable (E/A à  $1 \pm 0,36$  vs  $0,76 \pm$

0,2 ;  $p = 0.074$ ,  $E/e'$  à  $6,5 \pm 0,7$  vs  $10 \pm 2,5$  ;  $p = 0.003$ ) avec un VG de plus grande taille ( $46 \pm 8$  vs  $56 \pm 5,7$  ;  $p = 0.02$ ).

Nous constatons donc une altération d'autant plus notable des capacités aérobies qu'il s'agit de patients plus jeunes, majoritairement des hommes, et qu'ils sont mieux adaptés à l'effort au départ. Cette altération, doit donc être interprétée comme une marque d'évolution de l'adaptation périphérique à la sténose aortique, et ce d'autant que la prévalence de coronaropathies est faible au départ. On peut d'ailleurs se demander si cette population au profil échographique et d'effort mieux entraîné, n'avait pas finalement dès le premier EFX un pic de VO<sub>2</sub> anormalement normal pour son niveau d'entraînement. Cela souligne probablement la nécessité d'une EFX de référence avant le stade de RAO serré.

De façon similaire à notre premier travail,(42) et à ce qui est retrouvé dans la littérature(49),(50) pour le pic de VO<sub>2</sub> de base, aucun paramètre de sévérité de la valvulopathie, au repos comme à l'effort, ni son évolution, ne sont prédictifs de l'altération du pic de VO<sub>2</sub> dans le temps : ainsi à sévérité égale, l'adaptation périphérique au RAO diffère selon les patients. Cette détérioration est seulement détectée par l'EFX, et marque probablement un tournant dans la tolérance de cette valvulopathie.

Dans plusieurs études, l'altération de la VO<sub>2</sub> dans le cadre de RAO asymptomatique est un facteur pronostique de mortalité et de chirurgie précoce. (35),(39),(38) Dans notre étude, les patients présentant une altération de la VO<sub>2</sub> de plus de 10 % n'avait pas une survie sans événements différente des autres. Notre effectif est cependant encore limité pour conclure à l'absence d'impact pronostique.

### **III. Limites de l'étude**

La principale limite de cette étude est son effectif encore restreint, et elle manque donc encore de puissance notamment pour déterminer son impact sur la survenue d'évènements. Néanmoins les inclusions se poursuivent, et pourront peut-être permettre de conclure à un éventuel impact pronostique. Le suivi post opératoire permettra également de déterminer si cette altération de l'adaptation périphérique à la sténose valvulaire persiste en post-opératoire.

La deuxième limite est d'avoir choisi de ne pas exclure au départ les patients dont la VO<sub>2</sub> était déjà inférieure à 85%, car cela introduit un biais. En effet, la population qui n'altère pas sa VO<sub>2</sub> a des capacités aérobies de départ moins bonnes mais qui diminuent moins. Néanmoins nous avons au départ décidé de ne pas tenir compte du résultat de l'EFX dans la prise en charge, raison pour laquelle les patients ont tous été inclus, quelle que soit leur pic de VO<sub>2</sub> initial.

Nous n'avons pas réalisé de coronarographie systématique, et nous ne pouvons donc éliminer la présence de coronaropathie asymptomatique responsable de l'altération des capacités aérobies. Néanmoins, l'EFX et l'échocardiographie d'effort ne retrouvait pas d'argument pour une ischémie myocardique chez ces patients.

L'échographie cardiaque de repos et d'effort dans le RAO nécessite d'être réalisée par des opérateurs entraînés, et ces examens ont donc été faits par des opérateurs expérimentés du service d'explorations fonctionnelles cardiovasculaire du CHRU de Lille, afin de pouvoir juger au mieux de leurs résultats. Ils ne sont néanmoins pas réalisables dans tous les centres

Les résultats de l'EFX peuvent varier notamment en fonction des conditions atmosphériques et de la motivation du patient, et nous avons donc choisi le seuil de 10% d'altération du pic de VO<sub>2</sub>, mais un seuil supérieur aurait peut-être été plus spécifique.

## CONCLUSION

L'EFX permet de détecter une altération significative des capacités aérobies au cours du suivi chez un nombre substantiel de patients porteurs d'un RAO serré asymptomatique. Cette détérioration de l'adaptation périphérique au RAO ne peut être prédite par l'échocardiographie de repos et d'effort initiales, ni par l'évolution de sévérité de la valvulopathie. Notre effectif est encore limité pour déterminer la valeur pronostique de cette altération dans cette population et pour définir la place du suivi des capacités aérobies par l'EFX dans la stratégie de surveillance rapprochée de ces patients.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul 1;24(13):1231–43.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
3. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994 Aug 1;90(2):844–53.
4. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):630–4.
5. 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 Jul 15;341(3):142–7.
6. LINDROOS M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, TILVIS R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*. 1994 Jul 1;15(7):865–70.
7. Greve AM, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Kesäniemi YA, Nienaber C, Ray S, et al. Clinical implications of electrocardiographic left ventricular strain and hypertrophy in asymptomatic patients with aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):346–53.
8. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on 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* 2012. 2012 Mar;33(3):2451–96.
9. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, Flø C, Rasmussen B, Jensen FT, et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Dec;44(6):289–95.
10. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Feb 1;135(2):308–15.

11. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation*. 1997 May 6;95(9):2262–70.
12. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 Adults With Asymptomatic, Hemodynamically Significant Aortic Stenosis During Prolonged Follow-Up. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3290–5.
13. van Le D, Jensen GVH, Carstensen S, Kjøller-Hansen L. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Asymptomatic or Equivocal Symptomatic Aortic Stenosis: Feasibility, Reproducibility, Safety and Information Obtained on Exercise Physiology. *Cardiology*. 2016;133(3):147–56.
14. Online STS Risk Calculator [Internet]. Available from: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/support>
15. Wang TKM, Choi DHM, Ramanathan T, Ruygrok PN. Comparing Performance of Risk Scores for Combined Aortic Valve Replacement and Coronary Bypass Grafting Surgery. *Heart Lung Circ*. 2016 Apr 20;
16. Le Tourneau T, Pellikka PA, Brown ML, Malouf JF, Mahoney DW, Schaff HV, et al. Clinical outcome of asymptomatic severe aortic stenosis with medical and surgical management: importance of STS score at diagnosis. *Ann Thorac Surg*. 2010 Dec;90(6):1876–83.
17. Langanay T, Corbineau H, de la Tour B, Verhoye JP, Roussin R, Hereng G, et al. Long-term results of valve replacement using the Cobomedics prosthesis. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1999 Oct;92(10):1279–86.
18. Burdon TA, Miller DC, Oyer PE, Mitchell RS, Stinson EB, Starnes VA, et al. Durability of porcine valves at fifteen years in a representative North American patient population. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 Feb;103(2):238-251-252.
19. Lim WY, Ramasamy A, Lloyd G, Bhattacharyya S. Meta-analysis of the impact of intervention versus symptom-driven management in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. 2016 Aug 18;
20. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000 Aug 31;343(9):611–7.
21. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdts E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. 2011 Feb;97(4):301–7.
22. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural History of Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2010 Jan 5;121(1):151–6.
23. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005 Jul 1;26(13):1309–13.

24. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic Importance of Quantitative Exercise Doppler Echocardiography in Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 suppl):I-377-I-382.
25. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010 Jun 1;31(11):1390–7.
26. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M, et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2012 Aug 14;126(7):851–9.
27. Maréchaux S, Ennezat P-V, LeJemtel TH, Polge A-S, Groote P de, Asseman P, et al. Left Ventricular Response to Exercise in Aortic Stenosis: An Exercise Echocardiographic Study. *Echocardiography*. 2007 Oct 1;24(9):955–9.
28. Lancellotti P, Karsera D, Tumminello G, Lebois F, Piérard LA. Determinants of an abnormal response to exercise in patients with asymptomatic valvular aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2008 May;9(3):338–43.
29. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attena E, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2010 Feb 1;105(3):383–8.
30. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004 May 18;109(19):2302–8.
31. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, Avierinos J-F, Allison TG, Scott C, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 20;47(12):2521–7.
32. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991 Mar;83(3):778–86.
33. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):354–60.
34. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):418–26.
35. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2012 Oct 30;126(18):2261–74.

36. Jaussaud J, Aimable L, Douard H. The time for a new strong functional parameter in heart failure: the VE/VCO<sub>2</sub> slope. *Int J Cardiol.* 2011 Mar 3;147(2):189–90.
37. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Gomez MA, Garcia-Baute M del C, Arroyo-Ucar E, Avanzas P, et al. Myocardial perfusion defects detected by cardiopulmonary exercise testing: role of VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with chest pain suspected of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 22;155(3):470–1.
38. Dhoble A, Enriquez-Sarano M, Kopecky SL, Abdelmoneim SS, Cruz P, Thomas RJ, et al. Cardiopulmonary responses to exercise and its utility in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2014 May 15;113(10):1711–6.
39. Levy F, Fayad N, Jeu A, Choquet D, Szymanski C, Malaquin D, et al. The value of cardiopulmonary exercise testing in individuals with apparently asymptomatic severe aortic stenosis: a pilot study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014 Oct;107(10):519–28.
40. Dulgheru R, Magne J, Capoulade R, Davin L, Vinereanu D, Pierard LA, et al. Impact of global hemodynamic load on exercise capacity in aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2272–7.
41. Rajani R, Rimington H, Chambers JB. Treadmill exercise in apparently asymptomatic patients with moderate or severe aortic stenosis: relationship between cardiac index and revealed symptoms. *Heart Br Card Soc.* 2010 May;96(9):689–95.
42. Domanski O, Richardson M, Coisne A, Polge A-S, Mouton S, Godart F, et al. Cardiopulmonary exercise testing is a better outcome predictor than exercise echocardiography in asymptomatic aortic stenosis. Submitted.
43. Ilercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2001 Jun;14(6):601–11.
44. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.* 2004 Nov 17;292(19):2350–6.
45. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17(10):1086–119.
46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
47. Monin J-L, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, et al. Risk score for

- predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009 Jul 7;120(1):69–75.
48. Roberts WC, Ko JM, Hamilton C. Comparison of valve structure, valve weight, and severity of the valve obstruction in 1849 patients having isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis (with or without associated aortic regurgitation) studied at 3 different medical centers in 2 different time periods. *Circulation*. 2005 Dec 20;112(25):3919–29.
  49. Dulgheru R, Magne J, Davin L, Nchimi A, Oury C, Pierard LA, et al. Left ventricular regional function and maximal exercise capacity in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Feb;17(2):217–24.
  50. Steadman CD, Jerosch-Herold M, Grundy B, Rafelt S, Ng LL, Squire IB, et al. Determinants and functional significance of myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Feb;5(2):182–9.

**AUTEUR : Nom : SEUNES**

**Prénom : Claire**

**Date de Soutenance : 30 septembre 2016**

**Titre de la Thèse : Evolution des capacités aérobies dans le rétrécissement aortique asymptomatique.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Cardiologie.**

**DES + spécialité : Cardiologie et maladies vasculaires.**

**Mots-clés : rétrécissement aortique, asymptomatique, épreuve d'effort métabolique.**

### **Résumé :**

**Contexte :** la prise en charge chirurgicale du rétrécissement aortique serré asymptomatique repose sur la détection de symptômes à l'effort ou l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche. L'évaluation subjective des symptômes au cours d'une épreuve d'effort a donc une place centrale pour définir le délai de prise en charge chirurgical optimal. L'altération des capacités aérobies au cours du suivi pourrait être un outil supplémentaire dans la stratification pronostique de ces patients.

**Méthodes :** Nous avons suivi prospectivement de janvier 2013 à avril 2016 les patients présentant un rétrécissement aortique (RAO) modéré à sévère (vitesse maximale aortique supérieure à 3m/s), asymptomatiques et sans dysfonction ventriculaire gauche. Ils ont bénéficié de deux évaluations successives en échocardiographie de repos, d'effort et en épreuve d'effort métabolique (EFX) afin d'étudier l'évolution de leur pic de VO<sub>2</sub>.

**Résultats :** Nous avons inclus 19 patients asymptomatiques, d'âge moyen 59 +/- 13 ans, porteurs à 74 % de bicuspidies, avec une vitesse maximale aortique moyenne de 4,18 ± 0,8 m/s, une surface aortique moyenne de 0.9 ± 0.2cm<sup>2</sup> et un pic de VO<sub>2</sub> initial de 20,8 ± 6 ml/kg/min soit 83 % de la théorique. A 1 an, 7 patients (37%) ont présenté une altération de plus de 10 % de leur pic de VO<sub>2</sub> d'origine cardio-vasculaire, en l'absence de symptômes. Paradoxalement, il s'agissait plus souvent d'hommes (86% versus 25% dans le groupe sans altération, p=0.02), avec un volume ventriculaire gauche plus important (56 ± 5ml/m<sup>2</sup> vs 46 ± 8 ml/m<sup>2</sup>, p=0.02), un profil de remplissage plus favorable et une tendance à plus de bicuspidies (58 vs 100%, p = 0.1). Aucun marqueur de gravité du RAO ou d'évolutivité de l'échocardiographie de repos ou d'effort ne permettait de prédire cette altération des capacités aérobies. La survie sans évènements des patients qui diminuaient leur pic de VO<sub>2</sub> au cours du suivi n'est pas différente de l'autre groupe.

**Conclusion :** La réalisation de deux épreuves d'effort métaboliques à un an d'intervalle chez des patients porteurs d'un rétrécissement aortique asymptomatique détecte une altération des capacités aérobies chez 37 % des patients, non prédite par les paramètres pronostiques habituels définis dans le suivi de ces patients. Notre effectif est encore limité pour juger de l'impact de cette altération sur le pronostic des patients.

### **Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur André VINCENTELLI, Monsieur le Professeur David MONTAIGNE, Madame le Docteur Marjorie RICHARDSON**