



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

2020

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Histoire naturelle du remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique traité chirurgicalement : différences en fonction du sexe

Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 2020 18h

au Pôle Recherche

par **Samy AGHEZZAF**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur André VINCENELLI

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Augustin COISNE

AVERTISSEMENT

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

LISTE D'ABBREVIATION

AHA	American Heart Association
ASE	American Society of Echocardiography
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Echocardiographie transthoracique
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
Gmoy	Gradient moyen transaortique
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IBS	integrated back-scatter
IMC	Index de masse corporelle
MVG(i)	Masse ventriculaire gauche (indexée)
NYHA	New York Heart Association
PSGA	Parasternal grand axe (coupe ETT)
RAo	Rétrécissement Aortique
RVA	Remplacement valvulaire aortique
SLG	strain longitudinal global
VG	Ventricule gauche

Table des matières

I.	INTRODUCTION	8
1.	Généralités	8
2.	Physiopathologie	9
3.	Le remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique.....	10
4.	Evaluation du remodelage en imagerie cardiovasculaire	11
a)	Mesure de la masse ventriculaire gauche.....	11
b)	Evaluation de la fibrose myocardique	11
c)	Evaluation de la fonction diastolique.....	16
5.	Prise en charge du rétrécissement aortique	17
6.	Les disparités hommes/femmes dans le rétrécissement aortique	18
a)	Présentation clinique.....	18
b)	Physiopathologie	18
c)	Remodelage.....	19
d)	Remodelage inverse	20
e)	Traitement.....	21
f)	Pronostic.....	21
	Objectif	22
II.	MATERIELS ET METHODES	23
1.	Population	23
2.	Recueil des données	23
3.	Imagerie cardiaque.....	23
4.	Evaluation du remodelage ventriculaire gauche.....	24
a)	Masse ventriculaire gauche.....	24
b)	FEVG	25
c)	Strain global longitudinal (SLG)	25
d)	Integrated back-scatter (IBS).....	27

5.	Analyse statistique	28
III.	RESULTATS.....	29
1.	Caractéristiques cliniques de la population	29
2.	Caractéristiques échocardiographiques de la population.....	30
3.	Remodelage ventriculaire gauche pré-opératoire	31
4.	Remodelage ventriculaire gauche à 1 an	31
5.	Déterminants du remodelage ventriculaire gauche à 1 an.....	32
6.	Remodelage ventriculaire gauche à 3 ans.....	33
IV.	DISCUSSION	35
1.	Masse ventriculaire gauche et remodelage	35
2.	Fibrose myocardique	36
A)	FEVG	37
B)	SLG	37
C)	IBS.....	37
3.	Fonction diastolique	38
4.	Déterminants du remodelage ventriculaire gauche	38
5.	Quel indice pour l'évaluation du remodelage ?	39
6.	Pistes physiopathologiques	39
7.	Quel impact thérapeutique ?	40
8.	Faiblesses.....	41
V.	CONCLUSION	42
	REFERENCES	43
	TABLEAUX.....	47
	FIGURES.....	51
	ANNEXES.....	60

RESUME

Introduction

De nombreuses études ont mis en évidence des différences de remodelage ventriculaire gauche entre hommes et femmes avec des résultats contradictoires. Nous faisons l'hypothèse que le remodelage préopératoire et inverse est plus favorable chez la femme.

Matériels et Méthodes

Une étude échocardiographique complète de la fonction systolique, diastolique et de marqueurs de fibrose myocardique était réalisé en pré-opératoire, à 1 an puis 3 ans chez des patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré traités chirurgicalement.

Résultats

477 patients ont été inclus (200 femmes et 277 hommes). Les femmes avaient un remodelage plus concentrique, une masse ventriculaire gauche indexée (MVG_i) plus faible, une meilleure FEVG et étaient davantage symptomatiques au moment de l'opération. Lors du suivi à un an (n=221), il y avait dans les 2 groupes une baisse de la MVG_i, une amélioration de la FEVG, du SLG. Cependant, même si nous avons observé une tendance, nous n'avons pas mis en évidence d'interaction significative du sexe sur l'évolution de ces paramètres au cours du temps. Lors du suivi à 3 ans (n=91), il existait une tendance à une interaction du sexe sur l'évolution de la MVG_i au cours du temps : cette dernière, diminuant plus vite chez les femmes. Enfin, le sexe était indépendamment associé à la réduction de masse ventriculaire gauche postopératoire exprimée en pourcentage.

Conclusion

Dans ce travail, en dépit d'une tendance, il n'a pas été mis en évidence d'interaction significative du sexe sur l'évolution postopératoire de paramètres échocardiographiques. Le sexe était néanmoins indépendamment associé à la réduction de MVG_i postopératoire exprimée en pourcentage.

I. INTRODUCTION

1. Généralités

Le rétrécissement aortique est la valvulopathie qui nécessite le plus fréquemment une prise en charge interventionnelle (chirurgicale ou percutanée) en Europe et Amérique du Nord (1). Cette valvulopathie est un problème de santé publique, en effet, son incidence ne cesse d'augmenter avec le vieillissement de la population (2). Cette pathologie se caractérise par un rétrécissement progressif de l'orifice de la valve aortique (**figure 1**). Les causes les plus fréquentes sont : la cause dégénérative : le rétrécissement aortique calcifié du sujet âgé (maladie de Mönckeberg), suivie de la cause malformative : la bicuspidie, enfin de façon marginale : le rhumatisme articulaire aigu (3). L'évolution spontanée de la maladie est caractérisée par un pronostic sombre dès l'apparition des symptômes, le taux de survie variant entre 15 et 50% à 5 ans (4).

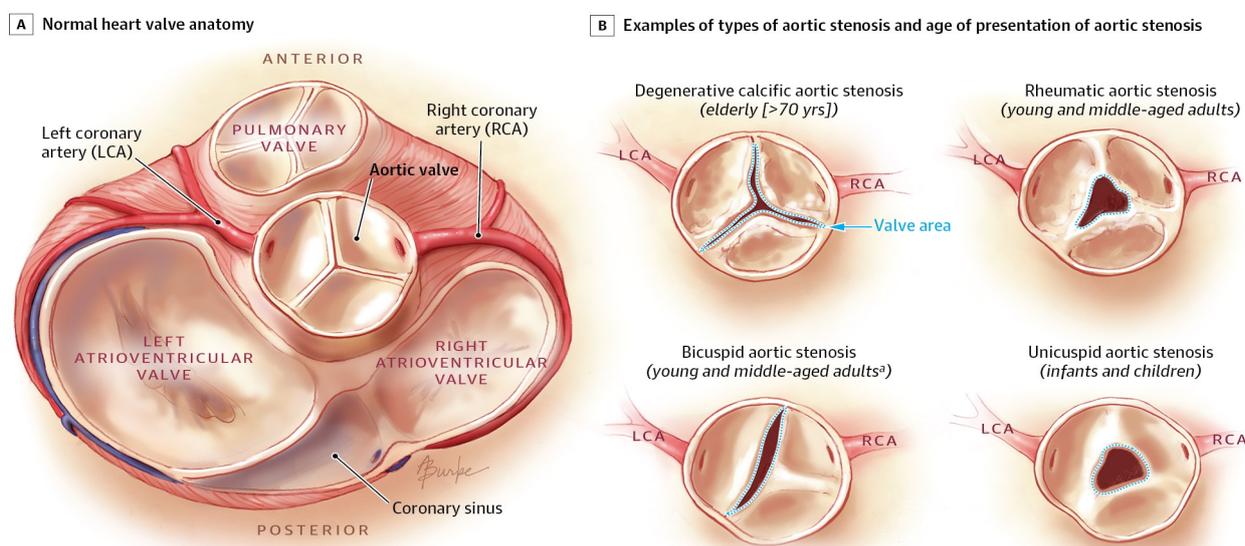


Figure 1. A. Anatomie normale de la valve aortique. B. Exemples de causes de rétrécissement aortique.

2. Physiopathologie

Le rétrécissement aortique entraîne un obstacle à l'éjection du ventricule gauche et est à l'origine d'une élévation de la postcharge ventriculaire gauche. Il en découle, d'après la loi de Laplace, une hypertrophie ventriculaire gauche qui est un phénomène adaptatif initialement bénéfique (figure 2).

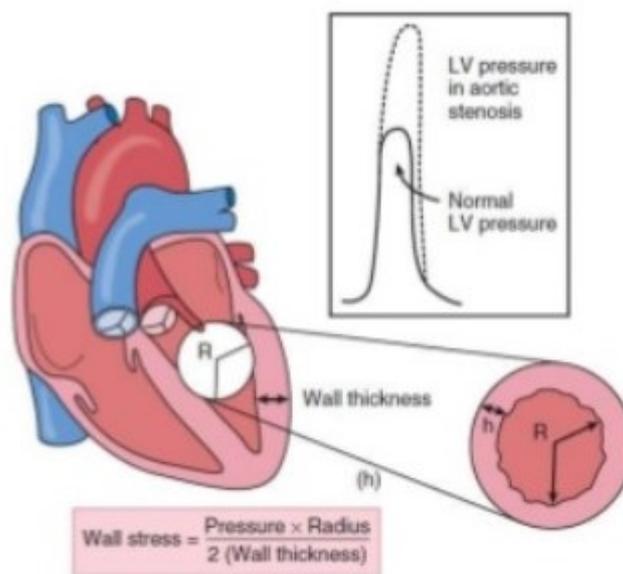


Figure 2. Loi de Laplace. (Opie LH : Heart Physiology, from Cell to Circulation, Philadelphia, Lippincott, 2004)

L'augmentation de l'épaisseur des parois du ventricule gauche permet la normalisation du stress pariétal et le maintien de la fonction contractile du ventricule gauche. *A contrario*, il existe une corrélation inverse entre le stress pariétal et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (3). En effet, avec le temps, l'hypertrophie ventriculaire gauche apparaît comme un phénomène inadapté altérant la contraction et diminuant la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques. De surcroît, cette hypertrophie inadaptée fait également le lit d'une dysfonction diastolique du ventricule gauche attribuée à l'augmentation de la rigidité myocardique entraînant une moindre perfusion coronaire. Ainsi un cercle vicieux se met en

place, à l'origine d'insuffisance cardiaque avec apparition de symptômes et d'évènements cardiovasculaires (**figure 3**).

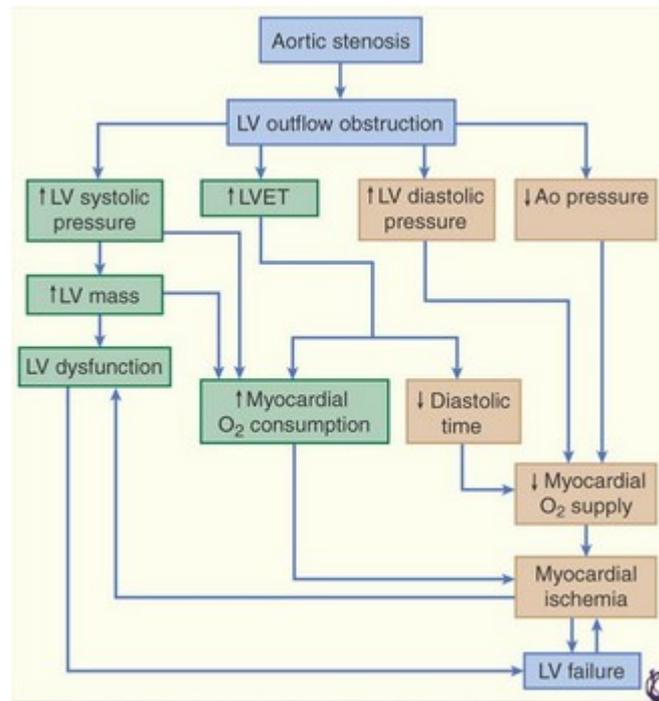


Figure 3. Boudoulas H, Gravanis MB: Valvular heart disease In Cardiovascular disorders : Pathogenesis and Pathophysiology. St Louis, CV Mosby, 1993, p64.

3. Le remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique

Nous appelons remodelage, l'ensemble des modifications de la géométrie du ventricule gauche sous l'effet de cette élévation de postcharge.

Sur le plan macroscopique, le remodelage ventriculaire gauche peut être classé en 4 stades successifs, de sévérité croissante : géométrie normale, remodelage concentrique, hypertrophie concentrique puis hypertrophie excentrique. L'hypertrophie est définie par la mesure de la masse ventriculaire gauche et de l'épaisseur pariétale relative.

Sur le plan microscopique, ce remodelage correspond à une hypertrophie des cardiomyocytes (augmentation du volume cellulaire) liée à la multiplication des sarcomères. En parallèle, il existe un recrutement de fibroblastes qui génèrent des dépôts de collagène dans l'espace interstitiel, à l'origine de la constitution de fibrose (5,6). Le myocarde remodelé est siège d'ischémies répétées en raison de la diminution de la diffusion de l'oxygène au sein du tissu (éloignement de la distance inter-capillaire) et de la compression de la microcirculation par la fibrose interstitielle. Cela entraîne une cascade péjorative : remodelage de la matrice extracellulaire, apoptose cardiomyocytaire et fibrose.

L'hypertrophie est associée à la survenue d'évènements cardiovasculaires (7). Orsinelli avait montré en 1993 qu'une hypertrophie importante (évaluée par l'épaisseur pariétale relative) en préopératoire était associée à une mortalité postopératoire plus importante ($0,72 \pm 0,38$ dans le groupe décès vs. $0,56 \pm 0,15$ dans le groupe survie, $p=0,04$) (8). Des études plus récentes l'ont confirmé (9). C'est pourquoi son évaluation en imagerie est capitale.

4. Evaluation du remodelage en imagerie cardiovasculaire

a) Mesure de la masse ventriculaire gauche

La masse ventriculaire gauche est évaluée en échocardiographie transthoracique selon la formule suivante : $\text{masse VG} = 0,8 (1,04[(\text{DVG} + \text{SIV} + \text{PP})^3 - \text{DVG}^3]) + 0,6$ grammes. La mesure de l'épaisseur pariétale relative permet de rendre compte de la classification de Ganau (10). La masse ventriculaire gauche peut également être évaluée en IRM myocardique.

b) Evaluation de la fibrose myocardique

Hypertrophie et fibrose sont 2 composants clés, tous deux associés à au décès dans le rétrécissement aortique (11). Le développement de fibrose myocardique est déterminant dans la transition d'une hypertrophie compensée vers l'insuffisance cardiaque (12). La mise en

évidence directe de la fibrose myocardique n'est pas faisable en échocardiographie, ainsi la littérature s'est attachée à évaluer des paramètres permettant de l'approcher.

i) FEVG

La FEVG est le paramètre le plus simple qui permet d'évaluer l'étendue de la fibrose myocardique, étant entendu que le remplacement des cardiomyocytes par de la fibrose altère la fonction contractile systolique du ventricule gauche. De nombreuses études, se sont attachées à évaluer le rôle pronostic de la FEVG dans la sténose aortique serrée : citons par exemple le travail de Dahl (13) qui a suivi 2017 patients porteurs de rétrécissement aortique serré. Chez 300 patients (15%) qui avaient une FEVG préopératoire inférieure à 50%, le pronostic était le plus péjoratif avec une mortalité à 5 ans de 41% (**figure 4**).

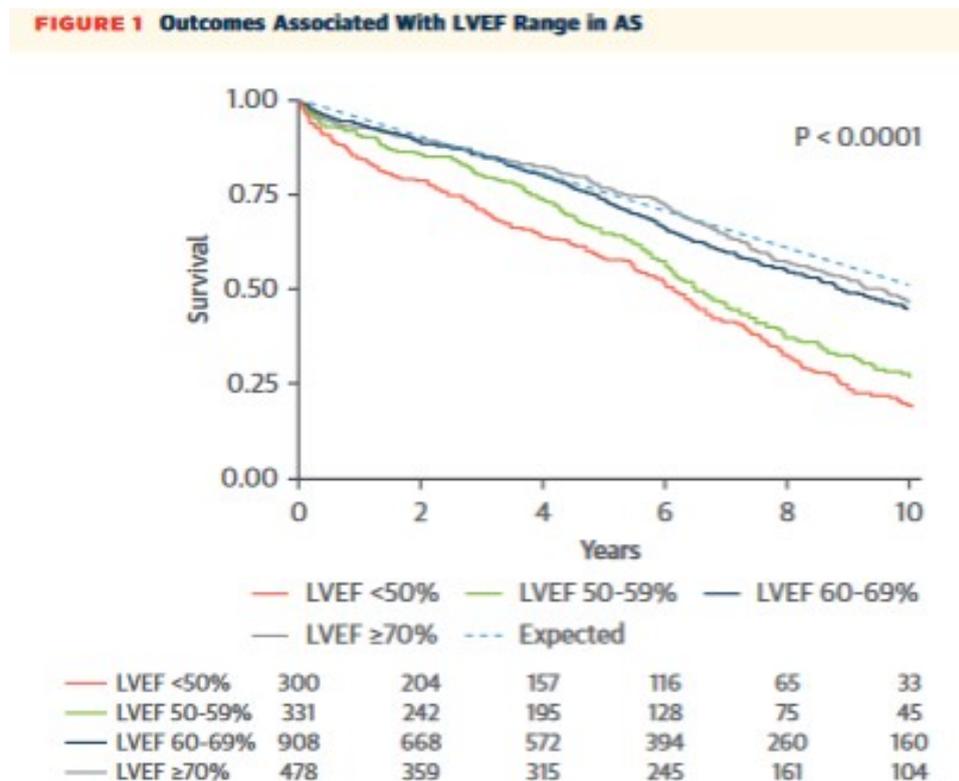


Figure 4 Survie globale en fonction de la FEVG pré-opératoire, Dahl, Circ Cardiovasc Imaging, 2015

ii) Strain longitudinal global (SLG) ventriculaire gauche

Chez l'asymptomatique les recommandations sont d'opérer les patients présentant une altération de la FEVG. Cependant, au stade de l'altération de la FEVG, la fibrose est telle qu'elle n'est que peu (voire pas) réversible après l'opération. Ainsi des marqueurs plus sensibles de la fonction systolique ventriculaire gauche sont nécessaires. L'évaluation du SLG prend ici toute sa place (14).

Le strain est l'outil de l'analyse de la déformation myocardique. Cela passe par le suivi de marqueurs acoustiques naturels de l'image bidimensionnelle (speckle tracking). Le strain global longitudinal analyse cette déformation dans le plan longitudinal. Sa formule (sans unité) est la suivante : $S = \Delta L/L_0 = [L-L_0/L_0]$. Avec S = Strain; ΔL = changement absolu de longueur; L_0 = longueur initiale; L = longueur au moment de l'analyse.

Le strain rend compte d'un pourcentage de modification par rapport à la dimension de base. Plus cet indice est grand en valeur absolue, plus la contractilité est forte. Dahl a montré que chez les patients porteurs d'une sténose aortique serrée, l'altération du SLG était corrélé à la survenue d'évènements cardiovasculaire (**figure 5**) (14).

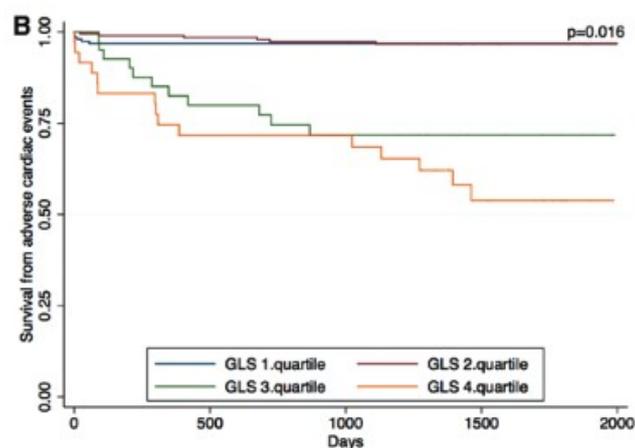


Figure 5 Survie sans évènement cardiovasculaire en fonction du SLG, ajusté sur l'Euroscore, la FEVG, les antécédents de cardiopathie ischémique (Dahl et al, 2012)

De surcroît, Vollema a montré chez 220 patients asymptomatiques porteurs d'un rétrécissement aortique serré à FEVG préservée, que le SLG était significativement plus altéré que chez des patients sains appariés sur l'âge et le sexe (SLG VG moyen [DS], -17,9% [2,5%] vs -19,6% [2,1%] dans le groupe sain, $p < 0,001$) et qu'au cours du suivi de 12 mois, l'altération du SLG était plus importante chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique (-18,0% [2,6%] versus -16,3% [2,8%] dans le groupe sain, $p < 0,001$) (15).

iii) Integrated back-scatter (IBS)

L'IBS est un autre paramètre échocardiographique permettant d'approcher l'étendue de la fibrose myocardique ventriculaire gauche. La mesure de la réflectivité acoustique du myocarde est liée par une relation linéaire au contenu myocardique en collagène. Il s'agit d'un paramètre qui rend compte de la réflectivité du myocarde aux ultrasons (**figure 6**). Plus sa valeur est proche de 0, plus la réflectivité de la zone d'intérêt est importante et plus la fibrose myocardique est importante. L'IBS est exprimé en décibels. Ce paramètre peu connu est pourtant ancien car dès 1990, Picano a publié une étude montrant une corrélation entre l'IBS et la fibrose myocardique évaluée par biopsie endomyocardique (16). Di Bello a montré dans une cohorte de patients porteur d'un RAO serré que ceux avec une dysfonction ventriculaire gauche avait un IBS pathologique et que cela était corrélé à la fibrose histologiquement constaté sur des biopsies per-opératoires (17).

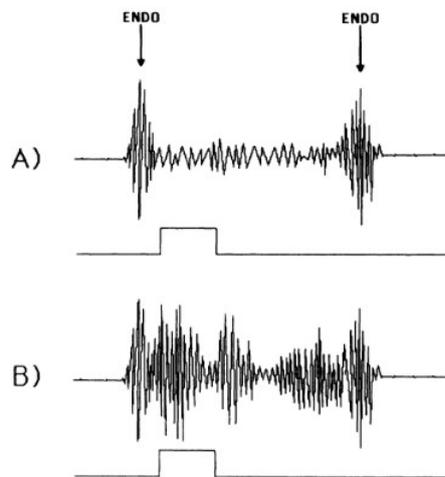


Figure 6. Représentation schématique du signal de radiofréquence venant du septum interventriculaire avec un contenu en tissu conjonctif normal (A) et augmenté (B). ENDO : signal venant de l'endocarde. Picano, Circulation, 1990

iv) IRM myocardique

L'IRM myocardique est une technique non-invasive, précise et reproductible pour l'analyse de la fibrose myocardique. On distingue en IRM, la fibrose diffuse (dite réactionnelle, utilisant la technique de T1 mapping mesurant la fraction de volume extracellulaire (18) et la fibrose focale (dite de remplacement, utilisant le rehaussement tardif après injection de gadolinium) (**figure 7**). Rehaussement tardif et volume extracellulaire sont corrélés au contenu myocardique en collagène. Des études récentes ont montré une association entre la fibrose évaluée en IRM (qu'elle soit diffuse ou focale) et les évènements cardiovasculaires dans les populations de RAO. Dans une étude menée chez 440 patients, on a mis en évidence une augmentation progressive de la mortalité toute cause selon les tertiles de volume extracellulaire (respectivement 17,3 ; 31,6 ; 52,7 décès pour 1,000 patient-années ; log rank test, $p=0,009$) (19).

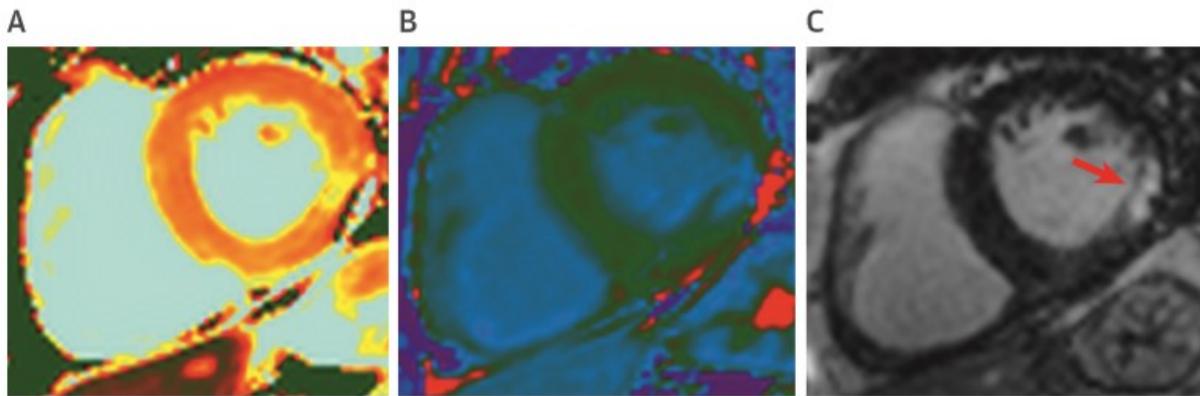


Figure 7. Fibrose myocardique chez un patient porteur d'un RAO serré. T1 mapping natif (A) et post-contraste (B) pour calcul de la fraction de volume extracellulaire. (C) rehaussement tardif du mur inférolatérobasal correspondant aux zones avec T1 mapping altéré. Tastet, Jacc Imaging, 2019.

c) Evaluation de la fonction diastolique

A long terme, le remodelage et la fibrose myocardique affectent la fonction systolique VG mais la dysfonction diastolique apparait dès le début de la maladie. La dysfonction diastolique renvoie à l'altération de la relaxation VG et à l'augmentation de la rigidité myocardique résultant de l'élévation des pressions de remplissage (18). L'évaluation échographique de la fonction diastolique repose sur la mesure de taille de l'oreillette gauche, du flux trans mitral en doppler, des vitesses à l'anneau mitral en doppler tissulaire. Ces paramètres reflètent l'altération de la relaxation VG et estiment les pressions télédiastoliques VG. Il a été montré que la dysfonction diastolique apparaissait plus tôt que l'altération de la FEVG au cours de l'histoire naturelle de la maladie. Chin a montré une corrélation entre le rapport E/e' et la fibrose évaluée en IRM (respectivement par tertile de volume extracellulaire croissant : E/e' moyen 11,6 (9,8±14,4), 12,4 (9,3±16,5), 14,3 (11,9±19,2), p=0,02) (20). Le strain de l'oreillette gauche pourrait être un paramètre d'intérêt pour l'évaluation de la fonction diastolique en postopératoire (19).

5. Prise en charge du rétrécissement aortique

Il n'existe pas de traitement médical permettant de réduire ou de prévenir l'apparition de ce remodelage. On notera néanmoins que dans une étude randomisée de 100 patients, publiée en 2015, l'utilisation du Ramipril (un inhibiteur de l'enzyme de conversion) avait permis une régression modeste de la masse ventriculaire gauche versus placebo (changement moyen -3,9 g versus 4,5 g, $p=0,0057$) (21). Le seul traitement est chirurgical, permettant la levée de l'obstacle à l'éjection ventriculaire gauche, par l'implantation d'une nouvelle valve.

Nous appelons remodelage inverse les modifications géométriques du VG après l'opération. Ce remodelage inverse est associé à une amélioration fonctionnelle et pronostique. En effet, une étude récente menée par Treibel a montré que chez 116 patients opéré d'un RAO serré, il y avait une réduction de la masse ventriculaire gauche (-19% ($88 \pm 26 \text{ g/m}^2$ à $71 \pm 19 \text{ g/m}^2$, $p<0.001$) et une amélioration du test de marche de 6 minutes à 1 an (+90 m, $p<0.001$) (22).

La chirurgie cardiaque permet de prendre en charge cette pathologie en effectuant un remplacement valvulaire de la valve malade par une prothèse. Cette technique chirurgicale a permis une amélioration du pronostic des patients (23). D'après les recommandations de l'ESC, les indications opératoires sont portées lors que la sténose aortique est définie comme serrée échographiquement associée à la présence de symptômes ou d'une dysfonction ventriculaire gauche. Plus récemment est apparue une autre option thérapeutique qui est le remplacement percutané de la valve aortique le TAVI (transcatheter aortic valve implantation). Cette technique moins invasive voit ses indications, initialement réservées aux patients les plus comorbides et les plus à-risque sur le plan chirurgical (24), s'élargir aux patients à risque intermédiaires. A l'heure de la médecine personnalisée, l'enjeu est désormais de savoir quel patient peut tirer le meilleur bénéfice de chaque technique.

6. Les disparités hommes/femmes dans le rétrécissement aortique

Il existe un nombre grandissant de publications scientifiques mettant en évidence des disparités entre hommes et femmes dans le rétrécissement aortique. Ces disparités intéressent la présentation clinique, la physiopathologie de cette valvulopathie, ses conséquences sur le ventricule gauche, sur la prise en charge thérapeutique et sur le pronostic.

a) Présentation clinique

Il faut tout d'abord noter que les hommes sont plus à risque de développer la maladie que les femmes et que 55% des patients hospitalisés avec un RAo sont des hommes aux Etats-Unis (25). Les femmes ont tendance à être plus âgées que les hommes au diagnostic(26), cela est peut-être expliqué par la fréquence plus importante de la bicuspidie chez l'homme. Les femmes ont tendance à avoir plus de comorbidités mais moins souvent de coronaropathie associée au moment du diagnostic (27,28). Enfin, la plupart des grandes études montrent que les femmes ont tendance à être plus symptomatiques que les hommes, à degré de sténose identique (26,27,29), ce qui interpelle lorsque l'on sait que la présence ou non de symptôme guide la prise en charge thérapeutique.

b) Physiopathologie

Gaignebet a montré que dans le RAo serré, il existe chez l'homme une expression génique plus importante des gènes impliqués dans l'hypertrophie et le remodelage que chez les femmes (30).

Les hommes exprimeraient plus de collagène dans la matrice extra-cellulaire que les femmes. La communauté scientifique a bien évidemment porté son attention sur le rôle des œstrogènes dans ces différences de remodelage et des recherches sont en cours (même si les patientes atteintes de rétrécissement aortique serré sont très souvent ménopausées). Une étude a montré

que le polymorphisme du récepteur α à l'œstrogène était un potentiel facteur de risque de développement de RAo chez la femme ménopausée (31).

Le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone n'est pas à négliger et pourrait avoir un impact différent selon le sexe. En effet chez 2820 sujets de l'étude Framingham, le taux plasmatique d'aldostérone était plus élevé chez les femmes (ménopausées ou pas), et cela était associé à un remodelage concentrique chez les femmes (32).

c) Remodelage

Par ailleurs, la littérature est unanime pour mettre en évidence une différence de remodelage ventriculaire gauche entre homme et femmes. Les femmes ont volontiers un remodelage plus concentrique que les hommes et des cavités cardiaques plus petites (26). Ces derniers ont une dilatation ventriculaire gauche plus marquée et une FEVG plus altérée à degré de sténose identique (30).

Par ailleurs, pour une sévérité de sténose aortique identique, les femmes présentent moins de calcifications valvulaires et plus de fibrose valvulaire (27). Cela s'est traduit dans les recommandations par un seuil plus bas de score calcique scanographique pour définir le rétrécissement aortique serré en scanner cardiaque (1). En effet dans une série américaine de 665 patients, la sévérité du RAo était comparable entre hommes et femmes mais la charge en calcification évaluée en scanner était plus basse chez les femmes (1703 vs 2694, $p < 0,0001$) et ce, même après ajustement à la surface corporelle (27). De plus, Tastet a montré qu'il existait également des différences de disposition de la fibrose myocardique en IRM, les femmes ayant autant de fibrose de remplacement (2,8 % chez les femmes vs 4,5% chez les hommes, $p = 0,20$) et plus de fibrose diffuse que les hommes (29% vs 26,8%, $p < 0,0001$) alors que leur masse ventriculaire gauche indexée est plus faible (**figure 8**) (33). Néanmoins, ces données sont controversées car Treibel a montré que les hommes présentaient une fibrose myocardique plus

importante : plus de fibrose de remplacement (rehaussement tardif $16,5 \pm 11,2$ g vs $10,5 \pm 8,9$ g, $p < 0,001$) et fibrose diffuse (volume extracellulaire $28,5 \pm 8,8$ ml/m² vs $21,4 \pm 6,3$ ml/m², $p < 0,001$) (34).

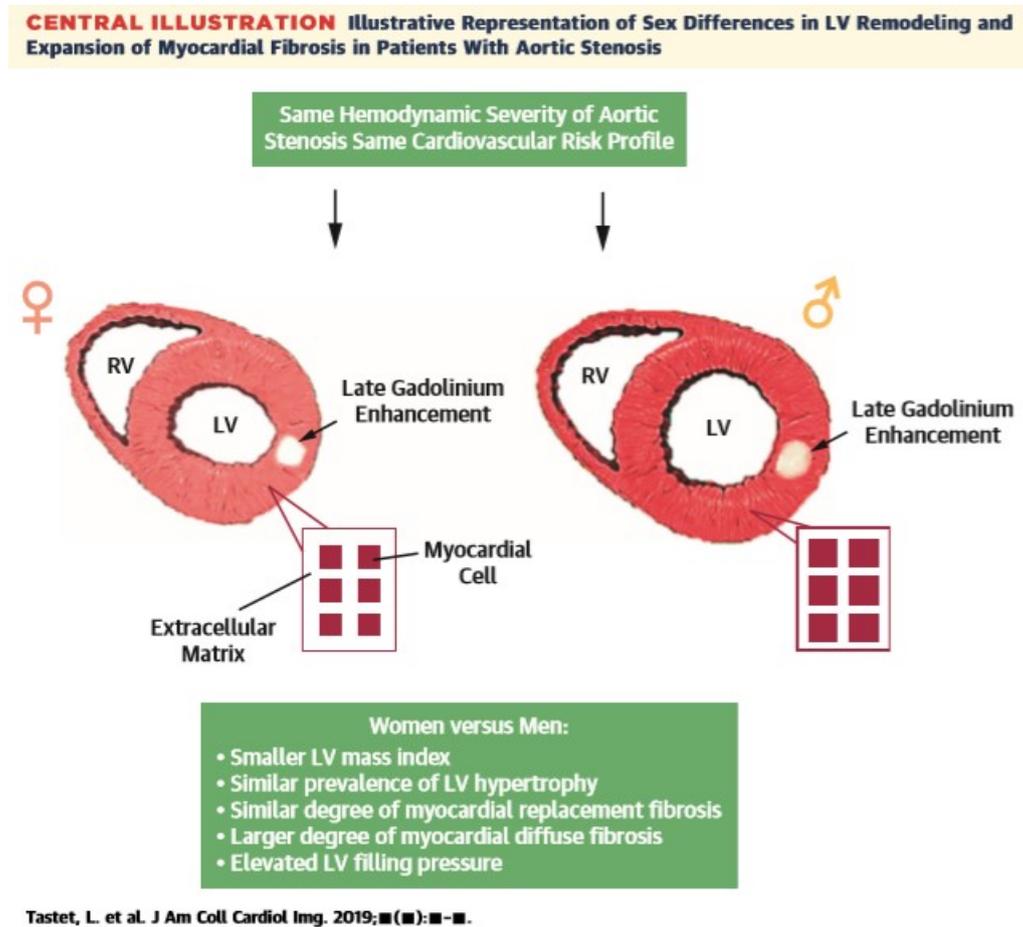


Figure 8. Différences selon le sexe de remodelage ventriculaire gauche et de fibrose myocardique chez des patients porteurs d'un RAo. Tastet et al. JACC imaging. 2019

d) Remodelage inverse

Concernant le remodelage inverse, Petrov a montré que les femmes présentaient un meilleur remodelage post-opératoire : diminution plus importante de la dilatation ventriculaire gauche et de l'hypertrophie en postopératoire (35). Cela pourrait être le témoin d'une fibrose plus importante chez l'homme. Toutefois, Dobson a étudié le remodelage inverse en IRM et a

montré que la réduction en valeur absolue de masse ventriculaire gauche à an était plus importante chez l'homme ($18,3 \pm 10,6$ vs $12,7 \pm 8,8$ g/m², $p=0,007$). Mais lorsqu'exprimé en pourcentage de réduction, il n'y avait plus de différence (hommes $21,7\% \pm 10,1\%$ vs femmes $18,4\% \pm 11,0\%$, $p=0,121$) (36). Cela nécessite donc de nouvelles études approfondies.

e) Traitement

Des études ont montré que le mismatch patient-prothèse était plus faible après TAVI qu'après chirurgie conventionnelle, et cela était d'autant plus vrai lorsque l'anneau aortique était petit (37,38). Ainsi les femmes avec un petit anneau aortique pourraient tirer un plus grand bénéfice du TAVI par rapport à la chirurgie conventionnelle (39). Des études dédiées sont néanmoins encore à réaliser dans ce domaine comparant TAVI et chirurgie conventionnelle avec pour critère de jugement principal les événements cardiovasculaires en fonction du mismatch patient-prothèse et du sexe.

f) Pronostic

Beach a montré que le sexe masculin était associé à un moins bon pronostic à long terme dans une cohorte de 3841 patients avec un suivi médian de 5,7 ans (9). Petrov a, quant à lui, montré qu'un remodelage péjoratif avait un impact pronostic significatif pour les femmes ($p<0,05$) ce qui n'était pas vrai pour les hommes ($p<0,3$) (40). En ce qui concerne le pronostic post-opératoire, il semble que les hommes tirent un plus grand bénéfice d'une chirurgie conventionnelle comme l'a montré une étude de 2009 regroupant plus de 100 000 patients (41). Les femmes tireraient un meilleur bénéfice après remplacement percutané : dans une méta-analyse de 7973 patients, le sexe féminin était associé à une moindre mortalité à 30 jours (OR 0,78 [0,64 ; 0,96]) (42).

Ces différences, si elles étaient confirmées, serait d'importance capitale sur le pronostic et la prise en charge des patientes et des patients. En effet, d'après Petrov, le remodelage inadapté

a un impact plus fort chez la femme et pourrait modifier le timing de la chirurgie et le type de chirurgie. La question sous-jacente étant de savoir s'il y a un bénéfice à prendre en charge plus précocement certains patients, c'est-à-dire avant la survenue de symptôme sur la base de données d'imagerie.

Objectif

Le but de cette étude est de vérifier si dans notre cohorte, il existe des différences de remodelage ventriculaire gauche en préopératoire et à distance de la chirurgie entre hommes et femmes.

Nous faisons l'hypothèse que le remodelage préopératoire et inverse (évalué par la masse ventriculaire gauche indexée, la FEVG, le strain longitudinal global, l'IBS, ainsi que la fonction diastolique) sont meilleurs chez les femmes que chez les hommes.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Population

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective. La population étudiée est composée de patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré adressés au Centre des Valvulopathies (CHU Lille) pour un remplacement valvulaire aortique chirurgical entre janvier 2009 et octobre 2019. Le rétrécissement aortique serré est défini par une vitesse maximale aortique $> 4\text{m/s}$, un gradient moyen transvalvulaire $> 40\text{mmHg}$ et/ou une surface fonctionnelle aortique $\leq 1\text{ cm}^2$ ou $0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'American Heart Association (AHA). Tous les patients porteurs d'une autre valvulopathie significative, d'une endocardite, déjà porteurs d'une bioprothèse aortique ou encore déjà opérés d'une autre valvulopathie ont été exclus de l'étude. L'antécédent de pontage aortocoronarien n'était pas un critère d'exclusion.

2. Recueil des données

L'ensemble des caractéristiques cliniques, biologiques et échocardiographiques des patients en préopératoires, peropératoires et postopératoires ont été recueillies.

Pour chaque patient, ont été collectées les informations relatives au suivi par contacts téléphoniques auprès du cardiologue traitant, du médecin généraliste et du patient : survenue de complications de type décès (d'origine cardiovasculaire ou non), infarctus du myocarde, revascularisation coronaire ou périphérique, accident vasculaire cérébral (AVC), hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

3. Imagerie cardiaque

Une échocardiographie transthoracique était réalisée en préopératoire, à 1 an et 3 ans postopératoire. Cet examen était réalisé dans le service d'EFCV (Explorations Fonctionnelles

Cardiovasculaire) du CHU de Lille par un interne ou un senior sur des échographes General Electric (Vivid E 95, Vivid 9). Les mesures ont été traitées à posteriori sur des stations de travail dédiées (EchoPAC v203).

4. Evaluation du remodelage ventriculaire gauche

a) Masse ventriculaire gauche

Les épaisseurs de septum interventriculaire et de la paroi postérieure ainsi que le diamètre télédiastolique ventriculaire gauche et étaient mesurés en échocardiographie en coupe para sternale grand axe.

La masse ventriculaire gauche était calculée selon la formule $\text{masse VG} = 0,8 (1,04[(\text{DVG} + \text{SIV} + \text{PP})^3 - \text{DVG}^3]) + 0,6$ grammes.

Selon les recommandations de l'ASE (American Society of Echocardiography), une hypertrophie du ventricule gauche est définie par une masse ventriculaire gauche indexée (MVG_i) >115g/m² pour les hommes et >95g/m² pour les femmes. L'épaisseur pariétale relative est le rapport entre le double de la paroi postérieure rapportée au diamètre télédiastolique du ventricule gauche.

Le remodelage était ainsi défini en 4 stades croissants de gravité : normal, remodelage concentrique, hypertrophie concentrique, hypertrophie excentrique (**Figure 9**)

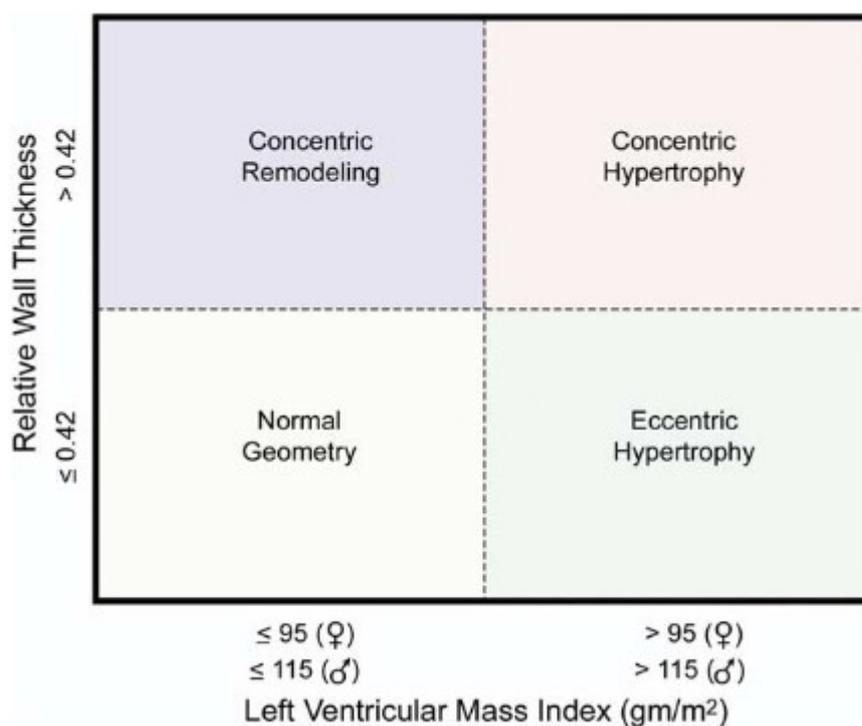


Figure 9. Les 4 différents types de remodelage ventriculaire gauche. Lang. Recommendations for chamber quantification. European journal of Echocardiography. 2016.

b) FEVG

La FEVG est le rapport entre volume d'éjection systolique (VES) et le volume télédiastolique ventriculaire gauche.

Le VES est calculé par méthode Simpson en soustrayant le volume télésystolique ventriculaire gauche au volume télédiastolique ventriculaire gauche. Il peut être calculé également par l'équation de continuité, à l'aide de la formule suivante : $VES = 3,14 \times CCVG^2 / 4 \times ITV_{ssAo}$.

La FEVG est un indice imparfait car dépendant de l'inotropisme, de la précharge et de la postcharge. Or, cette dernière est élevée dans le RAO. La variabilité inter-observateur de ce paramètre est de l'ordre de 10% (43).

c) Strain global longitudinal (SLG)

Le strain est l'outil de l'analyse de la déformation myocardique (**figure 10**).

Sa formule (sans unité) est la suivante : $S = \Delta L/L_0 = [L-L_0/L_0]$

Avec S = Strain; ΔL = changement absolu de longueur; L_0 = longueur initiale; L = longueur au moment de l'analyse.

Il nécessite une évaluation dans les 3 coupes apicales : 4 cavités, 2 cavités et 3 cavités, sans modification de la profondeur. Il impose une bonne échogénicité, une fréquence cardiaque identique entre les coupes. La cadence image exigée des acquisitions était supérieure à 50 Images Par Seconde (IPS) pour un tracking correct du myocarde. Pour des raisons de commodités, il est exprimé en valeur absolue dans notre travail.

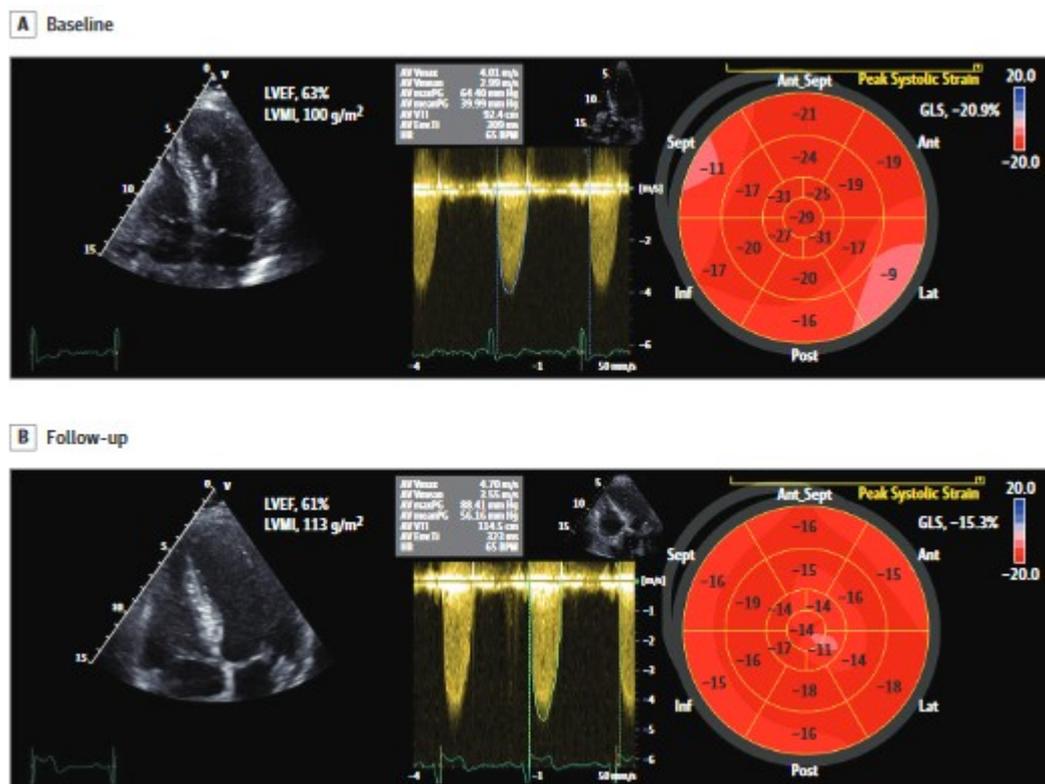


Figure 10 Evaluation du strain longitudinal global chez des patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré asymptotique à J0 (SLG -20,9 %) et à 1 an (-15,2 %) (Vollema and al, JAMA Cardiology, 2018)

d) Integrated back-scatter (IBS)

Une mesure de l'IBS était réalisée dans la mesure du possible. La mesure de la réflectivité ultrasonore était réalisée en coupe parasternale grand axe, sur le septum interventriculaire, la paroi postérieure (**figure 11**). Le signal back-scatter était analysé en télédiastole en raison de la variation de l'amplitude du signal en fonction du cycle cardiaque. On effectuait également une mesure au niveau de la chambre de chasse ventriculaire gauche. L'IBS était calculé en soustrayant le signal moyen de la chambre de chasse ventriculaire gauche au signal moyen du septum interventriculaire. Pour des raisons de commodités, l'IBS est exprimé en valeur absolue dans notre travail.



Figure 11. Mesure de l'IBS sur le septum interventriculaire (jaune, signal moyen -31,1), la paroi postérieure (bleu, signal moyen -31,3), le péricarde (rouge, signal moyen -8,6). Plus le signal est faible, plus la réflectivité aux ultrasons est importante.

5. *Analyse statistique*

Les variables continues sont présentées avec moyenne et déviation standard (moyenne \pm SD) en cas de normalité des distributions, dans le cas contraire en médiane avec intervalle inter-quartile. Les données entre les sexes ont été comparées en utilisant le test de Mann Whitney (distribution non-normale) ou un t-test (distribution normale) pour les variables continues et le test exact de Fischer (distribution non-normale) ou un chi-2 pour les données catégorielles. Les variables catégorielles sont exprimées en fréquence et pourcentages. Une valeur de $p < 0,05$ était considéré comme significative. L'évolution en fonction du temps et selon le sexe du remodelage ventriculaire gauche a été évalué en two-way ANOVA (analyse of variance) en utilisant le logiciel Prism version 8.0.2. Ce choix statistique peut être expliqué simplement : faisons l'hypothèse que les hommes, au fur et à mesure du temps bénéficient moins que les hommes de la chirurgie (le remodelage ventriculaire gauche se faisant moins bien). Il en résulte que l'effet du temps sur le remodelage ventriculaire gauche sera plus faible chez les hommes que parmi les femmes. Si l'hypothèse est correcte, il y a effet d'interaction du sexe sur le remodelage en fonction du temps.

Afin de rechercher les facteurs associés à la réduction de MVGi (en différence ou en ratio), il a été réalisé une régression linéaire bivariée. Les variables utilisées dans le modèle multivarié (utilisant la méthode « enter »), ont été sélectionnées selon la significativité statistique ($p < 0,14$), la pertinence clinique et en évitant les variables colinéaires (nous avons sélectionné la Vmax transaortique et retiré la gradient moyen transaortique).

III. RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques de la population

Nous avons inclus 512 patients de 2011 à 2019 : 299 hommes et 213 femmes. Nous avons exclu les patients porteurs d'une FEVG <45% (13 femmes et 22 hommes). Les analyses statistiques ont été réalisées sur les 477 patients restants (200 femmes et 277 hommes). Le flow-chart est détaillé dans la **figure 12**.

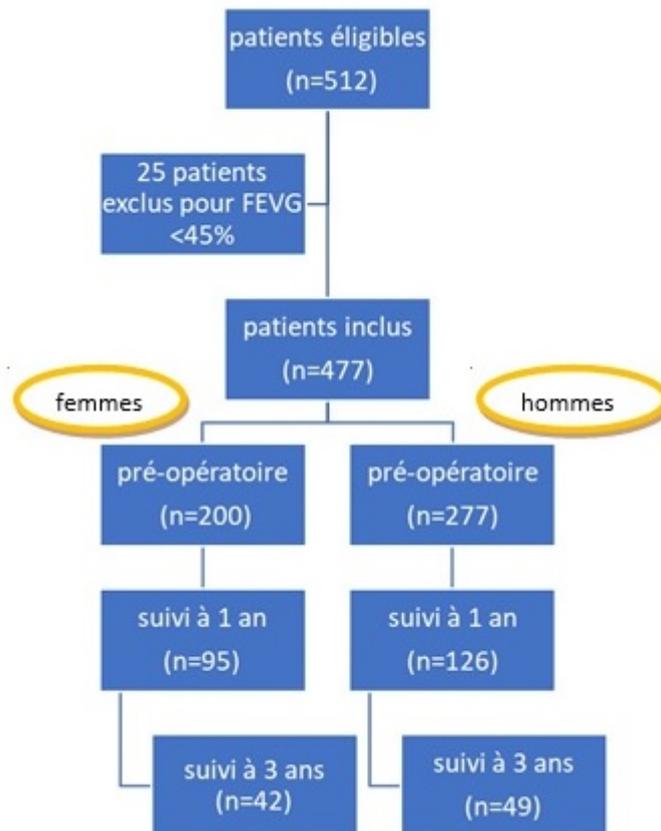


Figure 12. Flow-Chart

Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans le **tableau 1**. L'âge moyen était de $68,9 \pm 9,7$ ans. Les femmes étaient en moyenne significativement plus âgées : $70,7 \pm 8,8$ ans vs. $67,6 \pm 10$ ans ($p=0,001$). Il n'y avait pas de différence significative concernant la

proportion d'HTA et de diabète dans les 2 groupes (respectivement 138 (69%) chez les femmes vs. 189 (68%) chez les hommes, $p=0,87$ et 66 (33%) vs. 78 (28%), $p=0,30$). Les femmes étaient plus symptomatiques que les hommes à l'inclusion que ce soit sur une évaluation utilisant la classification NYHA ($p=0,03$) ou sur le test de marche de 6 minutes (357 ± 98 m chez les femmes vs. 431 ± 110 m chez les hommes, $p=0,003$). On observe une proportion significativement plus faible de bicuspidie chez les femmes (41 soit 23% chez les femmes vs. 92 soit 37% chez les hommes, $p=0,01$). L'Euroscore II médian des femmes était significativement plus élevé ($1,49 [1,1 ; 2,6]$ vs. $1,25 [0,9 ; 2,0]$, $p<0,001$). La fonction rénale évaluée par le MDRD était significativement plus faible chez les femmes que chez les hommes (respectivement $75 \text{ mL/min/1,73m}^2 [64 ; 99]$ vs. $86 \text{ mL/min/1,73m}^2 [71 ; 102]$, $p=0,02$). Il faut noter qu'il n'y avait pas plus de pontage concomitant chez les femmes (53 (26,5%) vs. 76 (27,4%), $p=0,90$),

2. Caractéristiques échocardiographiques de la population

Les caractéristiques échocardiographiques sont retranscrites dans le **tableau 2**. La sévérité du RAO était similaire dans les 2 populations : pas de différence sur la vitesse maximale trans aortique ($4,46 \pm 0,67$ m/s chez les femmes vs. $4,46 \pm 0,63$ m/s chez les hommes, $p=0,90$), sur le gradient moyen trans aortique ($52,0 \pm 15,9$ mmHg vs. $51,7 \pm 15,2$ mmHg chez les hommes, $p=0,80$), ou sur la surface aortique indexée à la surface corporelle ($0,36 \pm 0,1$ cm² chez les femmes vs. $0,43 \pm 0,7$ cm² chez les hommes, $p=0,16$). Le diamètre ventriculaire gauche télédiaastolique était significativement plus petit chez les femmes ($44,0 \pm 5,2$ mm vs. $48,9 \pm 6,0$ mm chez les hommes, $p<0,01$), il en est de même en ce qui concerne le volume télédiaastolique ventriculaire gauche ($92,2 \text{ mL} \pm 24,6$ chez les femmes vs. $124,1 \pm 32$ mL chez les hommes, $p=0,001$).

3. Remodelage ventriculaire gauche pré-opératoire

Il existait une différence significative de type de remodelage en fonction du sexe ($p=0,03$) (**Figure 13**). En effet, les femmes avaient majoritairement une HVG concentrique ou un remodelage concentrique (respectivement 53% et 30%), alors que chez les hommes ces 2 types de remodelage ne représentaient que 71% du total. Il faut noter que 13 % des hommes présentent une HVG excentrique contre 6% des femmes.

Au moment de la chirurgie, la MVGi des femmes est significativement plus faible que celle des hommes $103,7 \pm 29,9$ g/m² vs. $115,9 \pm 29,3$ g/m², $p<0,001$ (**figure 14**). Les femmes avaient une FEVG significativement supérieure à celle des hommes ($63,9 \pm 7,9$ % vs. $62,2 \pm 7,1$ %, $p = 0,02$). Il existait une tendance à un meilleur SLG chez les femmes ($17,1 \pm 3,6$ vs. $16,5 \pm 3,9$, $p=0,22$). On observait une différence sur l'IBS qui est inférieur chez les femmes sans atteindre la significativité ($8,0 \pm 6,2$ vs. $9,1 \pm 6,0$, $p=0,14$). Concernant la fonction diastolique, le ratio E/E' des femmes est plus élevé que celui des hommes ($14,4 \pm 6,3$ vs. $12,7 \pm 5,6$, $p = 0,009$), la surface de l'OG était significativement plus faible chez les femmes ($22,3 \pm 5,4$ cm² vs. $24,0 \pm 5,5$ cm², $p = 0,003$). Toutefois, cette différence disparaissait lorsque la surface de l'OG était indexée à la surface corporelle ($12,5 \pm 2,9$ cm²/m² chez les femmes vs. $12,2 \pm 2,8$ cm²/m², $p=0,28$).

4. Remodelage ventriculaire gauche à 1 an

A 1 an de la chirurgie, nous avons pu analyser les données de 221 patients (95 femmes et 126 hommes). On observait que la MVGi baissait dans les 2 groupes ($-23,5$ g/m² (17,5 ;29,6) chez les femmes vs $-18,0$ g/m² (12,8 ;23,2) chez les hommes). La baisse moyenne de MVGi globale est de 15,5%, elle est de 19,4% chez les femmes et de 12,7% chez les hommes, mais nous n'avons pas mis en évidence d'interaction (p interaction=0,12) (**figure 15.A.**). Il y a donc une tendance à une évolution différentielle de la MVGi en fonction du temps selon le

sexe sans significativité statistique. La diminution de MVGi entre le pré-opérateur et 1 an post-opérateur est significative (effet temps $p < 0,0001$). Sur l'ensemble de la période, la MVGi est significativement inférieure chez les femmes (effet genre $p < 0,0001$). On note une augmentation de la FEVG dans les 2 groupes (+ 1,5 % [0,5 ; 3,5] chez les femmes vs. + 3,0 % [1,3 ; 4,8] chez les hommes), mais on ne met pas en évidence d'interaction significative (p d'interaction=0,20, effet genre $p=0,005$, effet temps $p=0,0002$) (**figure 15.B**). On observe une amélioration significative du SLG à 1 an (effet temps $p < 0,0001$), plus importante en valeur absolue chez les femmes (+ 2,1 [1,0 ; 3,2] vs. + 1,4 [0,5 ; 2,4] chez les hommes) mais il n'y a pas d'interaction significative (p d'interaction $p=0,29$) (**figure 16.A**). Concernant l'IBS, il augmente chez les femmes (+3,5 [1,5 ; 5,5]) et chez les hommes (+2,0 [0,2 ; 3,9]) sans interaction significative du sexe sur cette évolution dans le temps (p d'interaction=0,22, effet genre $p=0,85$, effet temps $p < 0,0001$) (**figure 16.B**). Concernant la fonction diastolique, on constate une baisse du rapport E/E' à 1 an qui est significative (effet temps $p < 0,0001$), baisse dont l'amplitude en valeur absolue est moins importante chez les femmes sans interaction significative (-1,2 [-2,6 ; 0,16] vs -2,2 [-1,03 ; -3,3] chez les hommes, p d'interaction=0,24, effet genre $p=0,003$) (**figure 17.A**). Enfin, la surface de l'OG, varie peu à 1 an dans les 2 groupes (-0,15 cm² [-1,4 ; 1,1] chez les femmes vs -0,20 cm² [-1,2 ; 0,8] chez les hommes, p d'interaction=0,96, effet genre $p=0,0004$, effet temps $p=0,62$) (**figure 17.B**).

5. Déterminants du remodelage ventriculaire gauche à 1 an

Nous avons analysé les facteurs associés à l'évolution de la MVGi comme reflet du remodelage ventriculaire à 1 an postopérateur. Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la réduction de MVGi par le delta de MVGi (MVGi pré-opérateur – MVGi à 1 an) (**tableau 3.a**). En analyse bivariée, les facteurs associés de façon significative à une réduction de MVGi étaient : la présence d'une HTA ($p=0,02$), la Vmax aortique ($p=0,002$), le gradient

moyen trans-aortique ($p=0,003$), le TAPSE préopératoire ($p=0,01$). Le sexe n'apparaissait pas comme significatif ($p=0,12$). En analyse multivariée, le seul paramètre associé de façon statistiquement significative au delta de MVGi était la Vmax aortique ($p=0,006$). Dans un second temps, nous avons analysé l'évolution de MVGi à 1 an par le ratio de réduction de MVGi ((MVGi en pré-opératoire – MVGi à 1 an) / MVGi pré-opératoire) (**tableau 3b**). Les facteurs associés en analyse bivariée étaient : le sexe ($p=0,02$), l'HTA ($p=0,02$), la Vmax aortique ($p=0,01$), le gradient moyen ($p=0,02$), le TAPSE ($p=0,01$). En analyse multivariée, les paramètres indépendamment associés au delta de MVGi étaient : le sexe ($p=0,03$), l'HTA ($p=0,03$), la Vmax aortique ($p=0,02$).

6. Remodelage ventriculaire gauche à 3 ans

A 3 ans après la chirurgie, nous avons pu analyser les données de 91 patients (42 femmes et 49 hommes). En ce qui concerne la MVGi, on observe qu'elle continuait de baisser chez les hommes comme chez les femmes mais de façon moindre qu'entre le pré-opératoire et 1 an ($-5,9 \text{ g/m}^2$ $[-14,8 ; +3,0]$ vs. $-5,1 \text{ g/m}^2$ $[-13,4 ; +3,2]$) (**figure 18.A**). Sur la période de 3 ans, il y a une tendance à un effet plus marqué chez les femmes de cette baisse de MVGi ($-31,6 \text{ g/m}^2$ $[-40,5 ; -22,7]$ chez les femmes vs $-21,0 \text{ g/m}^2$ $[-29,3 ; -12,7]$ chez les hommes, p d'interaction= $0,066$). On observait une amélioration de la FEVG dans les 2 groupes sans interaction significative entre les 2 sexes ($+2,1$ $[-1,1 ; +5,4]$ chez les femmes vs $+1,6$ $[-1,4 ; +4,6]$ chez les hommes, p d'interaction= $0,44$, effet genre $p=0,24$, effet temps $p=0,14$) (**figure 18.B**). On notait une altération du SLG entre 1 et 3 ans ($-0,4$ $[-2,0 ; 1,3]$ chez les femmes et $-0,5$ $[-2,2 ; +1,0]$ chez les hommes (**figure 19.A**). Au cours des 3 ans de suivi, il y a une augmentation significative du SLG (effet temps $p=0,0004$) qui était liée à l'amélioration à 1 an. Il n'y avait pas d'interaction du sexe sur cette évolution mise en évidence (interaction $p=0,96$). On mettait en évidence une poursuite de l'amélioration de l'IBS entre 1 et 3 ans chez

les femmes (+1,6 [-1,9 ; +5,0]), alors qu'on notait une baisse chez l'homme (-0,4 [-3,5 ; +2,7]) (**figure 19.B**). A cours du suivi de 3 ans, il y avait une amélioration significative de l'IBS dans la population globale (effet temps $p=0,0003$) mais il n'y a pas d'interaction significative du sexe sur cette évolution (+4,8 [1,3 ; 8,2] chez les femmes vs +2,6 [-0,5 ; +5,7] chez les hommes, p d'interaction=0,46). En ce qui concerne la fonction diastolique, le ratio E/E' augmentait entre 1 et 3 ans (+0,9 [-0,6 ; 2,4] chez les femmes vs. +0,9 [-0,4 ; 2,2] chez les hommes (**figure 20.A**). Au cours de la période de 3 ans de suivi, il y a une baisse globale du ratio sans évolution différentielle selon le sexe (p d'interaction=0,99, effet temps $p<0,0001$). La surface de l'OG variait peu en fonction du temps quel que soit le groupe (-0,05 [-1,7 ; 1,6] chez les femmes et -0,7 [-2,2 ; 0,8] chez les hommes, p d'interaction=0,78) (**figure 20.B**).

IV. DISCUSSION

Analysant les données de patients (femmes et hommes) opérés chirurgicalement d'un rétrécissement aortique serré, nous avons montré que les femmes avaient un remodelage plus concentrique, une meilleure FEVG et étaient davantage symptomatiques au moment de l'opération. Lors du suivi à un an, nous avons montré qu'il y avait dans les 2 groupes une baisse de la MVGi, une amélioration de la FEVG, du SLG et de l'IBS. Cependant, même si nous observions une tendance, nous n'avons pas mis en évidence d'interaction du sexe sur l'évolution de ces paramètres au cours du temps. Concernant les paramètres de fonction diastolique, nous avons montré qu'il existait une diminution du rapport E/E' au cours du temps sans interaction du sexe, quant à la surface de l'OG, elle ne variait pas significativement au cours du suivi. Lors du suivi à 3 ans, nous avons montré qu'il existait une poursuite de la réduction de MVGi pour les 2 sexes et qu'il existait une tendance à une interaction du sexe sur l'évolution de la MVGi au cours du temps : cette dernière, diminuant plus vite chez les femmes. On note une amélioration du SLG et de l'IBS à 3 ans mais pas de la FEVG. Il n'y avait pas d'interaction du sexe pour ces paramètres. Concernant la fonction diastolique, on observe une diminution du rapport E/E' (sans interaction du sexe) mais pas de la surface de l'OG.

1. Masse ventriculaire gauche et remodelage

Nous avons retrouvé, dans notre travail, des différences de type de remodelage entre les hommes et femmes. Il existe comme dans l'étude de Tastet plus d'HVG excentrique chez les hommes que chez les femmes. Toutefois Tastet retrouvait plus de géométrie normale que dans notre travail (33).

Nos résultats à l'inclusion sont en accord avec la littérature selon laquelle le remodelage chez la femme est volontiers plus concentrique, que chez l'homme (39). Il y a une proportion

d'hypertrophie excentrique plus importante chez les hommes dans notre travail, sans que nous puissions affirmer que ce remodelage soit plus péjoratif qu'une hypertrophie concentrique. Il faut préciser que les études les plus anciennes sur le sujet étaient faites en échocardiographie. Désormais, le remodelage est souvent évalué en IRM et des travaux récents comme ceux de Singh montraient un remodelage chez l'homme jugé plus péjoratif (26).

La MVGi régresse après la chirurgie, phénomène appelé remodelage inverse, que nous avons observé dans notre étude. La baisse moyenne de MVGi globale est de 15,5%, elle est de 19,4% chez les femmes et de 12,7% chez les hommes. Treibel dans une étude récente (sur 181 sujets dont 54% d'hommes) avait montré une baisse de 19% de la MVGi à 1 an (22). Nous avons montré que la MVGi baisse dans les 2 groupes à 1 an et ce, sans effet différentiel statistiquement significatif selon le sexe (p d'interaction à 0,12). A 3 ans, il y avait une tendance à une interaction du sexe sur la diminution de la MVGi plus importante chez les femmes. La littérature est peu abondante et contradictoire sur les différences hommes/femmes de remodelage inverse, Petrov a montré qu'il était meilleure chez la femme (35) et Dobson n'a pas retrouvé de différence lorsqu'exprimée en pourcentage de réduction (36).

2. Fibrose myocardique

L'analyse des différences entre homme et femme concernant le remodelage et le remodelage inverse passe par l'analyse de la fibrose myocardique car elle est régulée spécifiquement selon le sexe chez la souris (44). L'évaluation de la fibrose en échocardiographie utilise, dans notre travail, des ersatz que sont la FEVG, le SLG et l'IBS.

Il faut noter que dans notre étude, à l'inclusion, il n'y a plus de chirurgie de revascularisation coronaire associée au geste de remplacement valvulaire aortique chez les hommes, facteur qui aurait pu être confondant car la coronaropathie est pourvoyeuse de fibrose myocardique.

A) FEVG

Dans notre étude, la FEVG s'améliore après l'opération. Toutefois, il convient de nuancer ce propos car l'augmentation est modeste et peu pertinente sur le plan clinique. Il faut rappeler que la mesure de la FEVG en échocardiographie est sujette à une variation inter-observateur de 10% (43).

B) SLG

Le SLG est un outil qui dépend moins des conditions de charge que la FEVG. On note une amélioration de ce paramètre en valeur absolue en fonction du temps dans notre travail à 1 an, puis il se stabilise entre 1 et 3 ans. A 1 an, l'augmentation du SLG est plus importante chez les femmes que chez les hommes ce qui pourrait traduire un remodelage inverse plus favorable chez ces dernières. Les études de Dobson (36) et Petrov (35) qui étudiaient le remodelage inverse, n'ont pas étudié le SLG.

C) IBS

Concernant l'IBS, il s'agit d'un paramètre employé comme reflet de la fibrose myocardique à travers la réflectivité du tissu aux ultrasons. L'amélioration de ce paramètre au cours du temps pourrait être interprétée comme une réduction de la fibrose myocardique après chirurgie. A 1 an l'IBS augmente dans les 2 groupes, à 3 ans il continue de progresser chez les femmes mais pas chez les hommes. Nous pourrions interpréter ce résultat comme une poursuite de la réduction de la fibrose myocardique plus prolongée au cours du temps chez les femmes. Néanmoins, il convient d'analyser ces données avec prudence car il existe une variabilité importante dans la mesure de ce paramètre au cours du temps selon les sujets. Il conviendra de mener d'autres études afin de valider ce paramètre. Il faut ajouter que l'IBS a été validé chez des populations présentant une fibrose myocardique importante comme les cardiomyopathies hypertrophiques mais que lors d'une étude récente portant sur des

coronariens opérés de pontages, la pertinence de ce paramètre a été remise en question car l'association entre l'IBS et la fibrose en histologie était faible (45).

3. Fonction diastolique

Nous avons étudié la fonction diastolique à travers le ratio E/E' et la surface de l'OG. En pré-opératoire, le ratio E/E' est moins élevé chez les femmes, la surface de l'OG également mais cette dernière différence ne résistait pas à une indexation à la surface corporelle. La surface de l'OG varie peu après la chirurgie, ce que l'on pourrait interpréter comme le fait que le remodelage inverse de l'oreillette ne peut se faire (l'atriopathie étant irréversible), mais la non-progression de la surface de l'OG peut, peut-être, être le reflet de la normalisation des pressions intra-VG. Le ratio E/E' s'améliore en post-opératoire sans effet différentiel selon le sexe. A notre connaissance, peu d'études ont étudié la fonction diastolique dans les suites d'un RVAo. D'après Kampaktsis (46), des études anciennes ont montré une amélioration de la fonction diastolique accompagnant le remodelage ventriculaire gauche post RVAo, amélioration qui était graduelle, tardive voire incomplète. Plus récemment, Chin a montré une corrélation positive entre le ratio E/E' et la fibrose myocardique en IRM mais sans étudier son évolution post-opératoire (20).

4. Déterminants du remodelage ventriculaire gauche

En raison des différences pré-opératoire entre hommes et femmes, il est possible que la tendance mise à jour dans notre travail d'un effet du sexe sur la réduction de MVGi en post-opératoire puisse être lié aux conditions initiales. Nous avons donc procédé à une analyse bi puis multivariée de la diminution de MVGi en étudiant la différence et le ratio de réduction. Les variables étudiées sont connues pour avoir un impact sur le remodelage post-opératoire des patients. Compte-tenu de la différence initiale de MVGi entre les sexes, l'étude du ratio de

réduction paraît plus pertinente et le sexe était indépendamment associé une réduction plus importante de la MVGi en %.

Après un remplacement aortique chirurgical, il est admis dans la littérature que les femmes présentent un mismatch patient-prothèse plus fréquemment que les hommes (58% vs 36%) en raison d'une racine aortique plus petite (47). La fréquence du mismatch est moins fréquente après un TAVI (37). Le mismatch patient-prothèse est associé à une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire. Cela a permis à certains auteurs d'affirmer que les femmes pourraient tirer un plus grand bénéfice du TAVI que les hommes. De façon surprenante, dans notre travail, le mismatch patient prothèse n'était pas associé à la réduction de masse VG exprimée en différence ou en ratio.

5. Quel indice pour l'évaluation du remodelage ?

Une des questions essentielles que soulève ce travail est de savoir quel indice échographique utiliser pour évaluer le remodelage. Nous nous sommes basés sur différents indices de contraction systolique et diastolique. Mais Petrov (40) a, lui, proposé de qualifier le remodelage d'adapté ou de non-adapté. Un remodelage adapté associe selon lui un ratio MVG/diamètre plus faible et une épaisseur pariétale relative plus élevée. Il a montré que les femmes avaient un remodelage adapté plus fréquemment que les hommes et que le remodelage inadapté avait un impact négatif plus important chez les femmes. D'autres études sont encore nécessaires pour éclaircir ce point.

6. Pistes physiopathologiques

Plusieurs études se sont attachées à mettre en évidence les raisons pouvant expliquer un remodelage inverse plus favorable chez les femmes. Petrov a montré que chez des patients opérés de sténose aortique, les hommes avaient une expression génique de metalloprotéinase

et de collagène I et III plus importante que les femmes (35). Dans cette même étude, on étudiait l'impact chez le rat du 17β -oestradiol sur l'expression de collagène. Il faut néanmoins rappeler que dans notre population les femmes étaient toutes ménopausées et ont donc au moins en partie perdu l'effet protecteur des oestrogènes.

7. Quel impact thérapeutique ?

Si le remodelage inverse est différent entre hommes et femmes, il peut être licite de distinguer les prises en charge de ces patients. D'autant que d'après Petrov, un remodelage défavorable a un impact plus fort chez la femme que chez l'homme (40). Il est néanmoins surprenant de constater que les études pronostiques ne montrent pas de meilleur pronostic chez les femmes : une étude de 2010 avait montré que, malgré un âge plus avancé au moment de la chirurgie, il n'y avait pas de différence entre hommes et femmes sur la mortalité post-opératoire. Néanmoins, il y avait tout de même une tendance à une meilleure survie chez les femmes (femmes : 92.8%, 89.8%, 81.4% vs hommes : 89.1%, 86.6%, 76.3% at 1, 2 and 5 ans, $p=0.31$). Cependant une autre étude américaine sur 166 809 patients a montré une mortalité intra-hospitalière plus importante chez les femmes (5.6% vs 4% pour les hommes, $p<0.001$).

Le second point que soulève l'étude du remodelage inverse, est la prise en charge du sujet porteur d'une sténose aortique serrée asymptomatique : quel marqueur de risque permet de déterminer le meilleur moment pour proposer une chirurgie ? Il ne faut pas opérer trop tôt un patient dont la prothèse finira par dégénérer, il ne faut pas opérer trop tard lorsque la fibrose myocardique est installée. Ce que notre étude montre, comme d'autres études (26,39,47), est que les patientes sont plus symptomatiques que les hommes au moment de la chirurgie et que cela pose question lorsque l'on sait que le symptôme guide la décision de prise en charge interventionnelle de cette valvulopathie. Si l'acte chirurgical n'est pas modifié, c'est peut-être le moment de l'opération qui est à distinguer (les femmes étant opérées trop tard).

8. Faiblesses

Il s'agit d'une étude monocentrique ce qui expose notre travail à des biais liés à une évaluation des patients en un lieu unique.

Il existe un biais d'attrition lié aux nombreux perdus de vue liés à la durée de suivi de 3 ans. Il n'est pas exclu que les différences mises en évidence soient liées à cette attrition de l'effectif.

L'évaluation de la fibrose myocardique dans notre étude n'a été évaluée qu'en échocardiographie, désormais l'IRM, est un outil plus puissant et plus performant qu'il conviendra d'utiliser lors de prochains travaux de recherche.

Compte-tenu de la place grandissante du TAVI dans les prises en charge du rétrécissement aortique, il aurait intéressant d'avoir également des patients pris en charge par voie percutanée.

V. CONCLUSION

Il existe une différence de remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique serré entre hommes et femmes en préopératoire, ces dernières, ont un remodelage plus concentrique, une FEVG et un SLG supérieurs. Cette différence sur le remodelage a tendance à être observé pour le remodelage inverse à 1 an et 3 ans mais sans significativité statistique. Des études complémentaires sont nécessaires pour explorer ces différences, notamment avec des outils plus puissants d'imagerie comme l'IRM cardiaque.

REFERENCES

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
2. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009 Mar 14;373(9667):956–66.
3. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Eleventh edition, international edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. 1944 p.
4. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988 Apr;9 Suppl E:57–64.
5. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med*. 2015 Apr;128(4):344–52.
6. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1370–80.
7. Gosse P. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl*. 2005 Apr;23(1):S27-33.
8. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 15;22(6):1679–83.
9. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, Marwick T, Edwards ST, Nowicki ER, et al. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jan;147(1):362-369.e8.
10. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jun;19(7):1550–8.
11. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 13;58(12):1271–9.
12. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003 Feb 25;107(7):984–91.
13. Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI, Scott CG, Suri RM, Schaff HV, et al. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr;8(4).
14. Dahl JS, Videbæk L, Poulsen MK, Rudbæk TR, Pellikka PA, Møller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep 1;5(5):613–20.

15. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiol.* 2018 01;3(9):839–47.
16. Picano E, Pelosi G, Marzilli M, Lattanzi F, Benassi A, Landini L, et al. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans. *Circulation.* 1990 Jan;81(1):58–64.
17. Di Bello V, Giorgi D, Viacava P, Enrica T, Nardi C, Palagi C, et al. Severe aortic stenosis and myocardial function: diagnostic and prognostic usefulness of ultrasonic integrated backscatter analysis. *Circulation.* 2004 Aug 17;110(7):849–55.
18. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016 Jan;9(1):67–81.
19. Everett RJ, Treibel TA, Fukui M, Lee H, Rigolli M, Singh A, et al. Extracellular Myocardial Volume in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan 28;75(3):304–16.
20. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(11):1320–33.
21. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Aug;16(8):834–41.
22. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuvana AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018 27;71(8):860–71.
23. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jan;99(1):55–61.
24. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597–607.
25. Badheka AO, Singh V, Patel NJ, Arora S, Patel N, Thakkar B, et al. Trends of Hospitalizations in the United States from 2000 to 2012 of Patients >60 Years With Aortic Valve Disease. *Am J Cardiol.* 2015 Jul 1;116(1):132–41.
26. Singh A, Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Chin C, et al. Sex differences in left ventricular remodelling, myocardial fibrosis and mortality after aortic valve replacement. *Heart.* 2019 Dec;105(23):1818–24.
27. Aggarwal SR, Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Cuffe C, Malouf J, Araoz PA, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Jan 1;6(1):40–7.
28. Saeed S, Dweck MR, Chambers J. Sex differences in aortic stenosis: from pathophysiology to treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020 Feb;18(2):65–76.

29. Dweck MR, Kwiecinski J. Emerging Sex Differences in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):106–8.
30. Gaignebet L, Kańduła MM, Lehmann D, Knosalla C, Kreil DP, Kararigas G. Sex-Specific Human Cardiomyocyte Gene Regulation in Left Ventricular Pressure Overload. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jan 13;
31. Nordström P, Glader CA, Dahlén G, Birgander LS, Lorentzon R, Waldenström A, et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J Intern Med*. 2003 Aug;254(2):140–6.
32. Vasani RS, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sundstrom J, et al. Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004 May;43(5):957–62.
33. Tastet L, Kwiecinski J, Pibarot P, Capoulade R, Everett RJ, Newby DE, et al. Sex-Related Differences in the Extent of Myocardial Fibrosis in Patients With Aortic Valve Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Mar;13(3):699–711.
34. Treibel TA, Kozor R, Fontana M, Torlasco C, Reant P, Badiani S, et al. Sex Dimorphism in the Myocardial Response to Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(7):962–73.
35. Petrov G, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Krabatsch T, Dunkel A, Dandel M, et al. Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women? *Circulation*. 2010 Sep 14;122(11 Suppl):S23–28.
36. Dobson LE, Fairbairn TA, Musa TA, Uddin A, Mundie CA, Swoboda PP, et al. Sex-related differences in left ventricular remodeling in severe aortic stenosis and reverse remodeling after aortic valve replacement: A cardiovascular magnetic resonance study. *Am Heart J*. 2016;175:101–11.
37. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort--a analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 30;64(13):1323–34.
38. Popma JJ, Khabbaz K. Prosthesis-patient mismatch after “high-risk” aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 30;64(13):1335–8.
39. Côté N, Clavel M-A. Sex Differences in the Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Aortic Stenosis. *Cardiol Clin*. 2020 Feb;38(1):129–38.
40. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, Dandel M, Kararigas G, Mahmoodzadeh S, et al. Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Nov;7(11):1073–80.
41. Brown JM, O’Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jan;137(1):82–90.

42. Stangl V, Baldenhofer G, Laule M, Baumann G, Stangl K. Influence of sex on outcome following transcatheter aortic valve implantation (TAVI): systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol.* 2014 Dec;27(6):531–9.
43. Garot J, Clément S, Deux J-F, Roiron C, Paziaud J, Monin J-L, et al. [Evaluation of left ventricular function: echocardiography, MRI or CT?]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007 Dec;100(12):1042–7.
44. Witt H, Schubert C, Jaekel J, Fliegner D, Penkalla A, Tiemann K, et al. Sex-specific pathways in early cardiac response to pressure overload in mice. *J Mol Med.* 2008 Sep;86(9):1013–24.
45. Prior DL, Somaratne JB, Jenkins AJ, Yui M, Newcomb AE, Schalkwijk CG, et al. Calibrated integrated backscatter and myocardial fibrosis in patients undergoing cardiac surgery. *Open Heart.* 2015;2(1):e000278.
46. Kampaktsis PN, Kokkinidis DG, Wong S-C, Vavuranakis M, Skubas NJ, Devereux RB. The role and clinical implications of diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Heart.* 2017;103(19):1481–7.
47. Shan Y, Pellikka PA. Aortic stenosis in women. *Heart.* 2020 Mar 22;

TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Tous n= 477	Femmes n = 200	Hommes n = 277	p
Données Cliniques				
Age (année)	68.9 ± 9.7	70.7 ± 8.9	67.6 ± 10	0.001
IMC (kg/m ²)	28.5 ± 5.4	24.0 ± 3.7	25.6 ± 4.3	0.08
Surface corporelle (m ²)	1.9 ± 0,2	1.8 ± 0,22	2.0 ± 0,21	<0.001
NYHA				0.03
1	105 (23)	34 (17)	71 (26)	
2	257 (55)	106 (54)	151 (55)	
3	94 (4.9)	51 (26)	43 (16)	
4	4 (1)	1 (0.5)	3 (1)	
FA	58 (12)	25 (12.7)	33 (11.8)	0.96
AVC/AIT	30 (6)	15 (7.5)	15 (5.4)	0.94
Hypertension artérielle	327 (69)	138 (69)	189 (68)	0.87
Tabagisme actif	112 (23)	26 (13)	86 (31)	0.24
Diabète	144 (30)	66 (33)	78 (28)	0.30
Pontage concomitant	129 (27)	53 (26.5)	76 (27.4)	0.90
Euroscore II	1.33 [0.9 ; 2.2]	1,49 [1,1 ; 2,6]	1,25 [0,9 ; 2,0]	<0.001
TM 6 minutes (n=86)	404 ± 112	357 ± 98	431 ± 110	0.003
Bicuspidie	133 (28)	41 (23)	92 (37)	0.01
Traitements				
Béta-bloquants	117 (25)	54 (27)	63 (23)	0.33
IEC / ARA II	176 (37)	69 (35)	107 (39)	0.39
Statines	216 (45)	86 (43)	130 (47)	0.4
Biologie				
HbA1c (%)	5.8 [5.4 ; 6.5]	6.0 [5.4 ; 6.7]	5.8 [5.4 ; 6.4]	0.22
Créatinine (mg/L)	9.0 [7.8 ; 11.0]	8.0 [7.0 ; 9.1]	9.8 [8.0 ; 11]	<0.0001
Clairance selon MDRD (mL/min/1.73m ²)	82 [67 ; 102]	75 [64 ; 99]	86 [71 ; 102]	0.02
NT-proBNP (ng/mL)	347 [164 ; 917]	314 [148 ; 1042]	375 [177 ; 893]	0.68

Les données présentées sont le nombre de patients (pourcentage) ou la moyenne ± SD ou médiane avec intervalle interquartile. La valeur p < 0,05 a été considérée comme significative. AIT Accident Ischémique Transitoire ; ARA2 : Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine 2 ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; FA : Fibrillation Atriale ; IEC/ Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; IMC : indice de masse corporelle ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; NYHA classification de dyspnée de la New-York Heart Association ; TM : Test de Marche

Tableau 2. Données échocardiographiques à l'inclusion

	Tous n= 477	Femmes n = 200	Hommes n = 277	p
<i>Constantes</i>				
FC (bpm)	74 ± 12	71,7 ± 13,2	71,8 ± 12,7	0,97
PAS (mmHg)	136 ± 19	138 ± 20	134 ± 18	0,12
PAD (mmHg)	75 ± 12	73 ± 12	76 ± 12	0,08
<i>Paramètres</i>				
MVG _i (g/m ²)	110,8 ± 30,1	103,7 ± 29,9	115,9 ± 29,3	<0,001
FEVG (%)	62,9 ± 7,4	63,9 ± 7,9	62,2 ± 7,1	0,02
DTDVG (mm)	47,9 ± 6,2	44,0 ± 5,2	48,9 ± 6,0	<0,01
VTDVG (mL)	110,6 ± 33	92,2 ± 24,6	124,1 ± 32	0,001
SFAo (cm ²)	0,72 ± 0,27	0,64 ± 0,18	0,79 ± 0,31	<0,001
SFAo (cm ² /m ²)	0,40 ± 0,50	0,36 ± 0,1	0,43 ± 0,7	0,16
V _{max} (m/s)	4,46 ± 0,65	4,46 ± 0,67	4,46 ± 0,63	0,90
G _{moy} (mmHg)	51,8 ± 15,5	52,0 ± 15,9	51,7 ± 15,2	0,80
SLG (%)	16,7 ± 3,7	17,1 ± 3,6	16,5 ± 3,9	0,22
IBS	8,6 ± 6,1	8,0 ± 6,2	9,1 ± 6,0	0,14
SOG (cm ²)	23,4 ± 5,5	22,3 ± 5,4	24,0 ± 5,5	0,003
SOG (cm ² /m ²)	12,3 ± 2,8	12,5 ± 2,9	12,2 ± 2,8	0,28
E/E' moyen	13,4 ± 6,0	14,4 ± 6,3	12,7 ± 5,6	0,009
PAPS (mmHg)	32,8 ± 10,0	33,7 ± 8,4	32,1 ± 11,6	0,20
TAPSE (mm)	22,8 ± 4,1	22,4 ± 4,1	23,1 ± 4,1	0,08
SOD (cm ²)	16,5 ± 7,5	14,8 ± 3,5	17,7 ± 9,2	0,002

Les données présentées sont : la moyenne ± SD. La valeur $p < 0,05$ a été considérée comme significative. DTDVG, Diamètre Télé-Diastolique du Ventricule Gauche ; FEVG, Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche; FC, Fréquence Cardiaque; G_{moy}, Gradient Moyen transaortique ; IBS, Integrated Back-Scatter ; MVG_i, Masse Ventriculaire Gauche indexée ; PAD, Pression Artérielle Diastolique; PAS, Pression Artérielle Systolique ; SFAo, Surface aortique ; SLG, Strain Longitudinal Global ; SOD, Surface de l'oreillette Droite ; SOG, Surface de l'Oreillette Gauche ; PAPS, Pression Artérielle Pulmonaire Systolique ; TAPSE, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion ; V_{max}, Vitesse Maximale transaortique ; VTDVG, Volume Télé-Diastolique du Ventricule Gauche.

Tableau 3.a. Facteurs associés au remodelage inverse évalué par le delta de MVGi

	Analyse bivariée			Analyse multivariée	
	p-value	HR (95% IC)	$\beta \pm SE$	p-value	$\beta \pm SE$
CLINIQUE					
Age (années)	0,14		-0,27 \pm 0,18	0,22	-0,22 \pm 0,18
Sexe	0,12	-5,6 (-12,6 ; 1,4)		0,19	-4,5 \pm 3,4
IMC (kg/m ²)	0,86		-0,06 \pm 0,35		
Tabagisme	0,60	-2,2 (-10,6 ; 6,2)			
Diabète	0,54	2,3 (-5,2 ; 9,9)			
HTA	0,02	-9,7 (-18 ; -1,8)		0,07	-7,3 \pm 3,9
NYHA	0,68	-1,1 (-6,3 ; 4,1)			
ETT pré-opératoire					
SFAo (cm ²)	0,53		0,89 \pm 1,4		
SFAo indexée (cm ² /m ²)	0,49		1,7 \pm 2,4		
Vmax (m/s)	0,002		8,4 \pm 2,7	0,006	7,4 \pm 2,7
G moy (mmHg)	0,003		0,32 \pm 0,11		
FEVG (%)	0,48		-0,18 \pm 0,26		
SLG (%)	0,46		-0,35 \pm 0,46		
IBS	0,15		0,45 \pm 0,31		
SOG (cm ²)	0,17		-0,45 \pm 0,33		
PAPS (mmHg)	0,32		0,23 \pm 0,23		
TAPSE (mm)	0,01		-1,1 \pm 0,45	0,056	-0,83 \pm 0,43
CHIRURGIE					
Prothèse mécanique	0,52	4,2 (-8,8 ; 17,2)			
SFAo (cm ²) post-opératoire	0,89		-0,52 \pm 3,7		
PPM	0,43	-2,3 (-8,1 ; 3,5)			

La valeur $p < 0,10$ a été considérée comme significative; FEVG, Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ; Gmoy, Gradient moyen transaortique ; HTA, Hypertension artérielle ; IBS, Integrated Back-Scatter ; IMC, indice de masse corporelle ; NYHA, classification de dyspnée de la New-York Heart Association ; SOG, Surface de l'Oreillette Gauche ; PAPS, Pression Artérielle Pulmonaire Systolique ; PPM : mismatch patient prothèse ; SFAo, surface de l'orifice aortique ; SLG, Strain Longitudinal Global ; TAPSE, Tricuspid Annular Plan Systolic Excursion ; Vmax, vitesse maximale transaortique.

Tableau 3.b. Facteurs associés au remodelage inverse évalué par le ratio de réduction de MVGi

	Analyse bivariée			Analyse multivariée	
	p-value	HR (IC 95%)	$\beta \pm SE$	p-value	$\beta \pm SE$
CLINIQUE					
Age (années)	0,17		-0,002 \pm 0,001		
Sexe	0,02	-0,07 (-0,1 ; -0,01)		0,03	-0,06 \pm 0,03
IMC (kg/m ²)	0,85		0,001 \pm 0,003		
Tabagisme	0,45	-0,03 (-0,1 ; 0,04)			
Diabète	0,82	0,07 (-0,05 ; 0,07)			
HTA	0,02	-0,08 (-0,1 ; -0,01)		0,03	-0,07 \pm 0,03
NYHA	0,96	-0,001 (-0,04 ; 0,04)			
ETT pré-opératoire					
SFAo (cm ²)	0,69		0,005 \pm 0,01		
SFAo indexée (cm ² /m ²)	0,62		0,01 \pm 0,02		
Vmax (m/s)	0,01		0,06 \pm 0,02	0,02	0,05 \pm 0,02
G moy (mmHg)	0,02		0,002 \pm 0,001		
FEVG (%)	0,83		-0,0004 \pm 0,002		
SLG (%)	0,50		-0,002 \pm 0,004		
IBS	0,31		0,003 \pm 0,003		
SOG (cm ²)	0,12		-0,004 \pm 0,003		
PAPS (mmHg)	0,32		0,002 \pm 0,002		
TAPSE (mm)	0,01		-0,01 \pm 0,004	0,07	-0,006 \pm 0,003
CHIRURGIE					
Prothèse mécanique	0,62	0,03 (-0,08 ; 0,13)			
SFAo post-opératoire (cm ²)	0,84		0,006 \pm 0,03		
PPM	0,26	-0,03 (-0,07 ; 0,02)			

La valeur $p < 0,10$ a été considérée comme significative; FEVG, Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ; Gmoy, Gradient moyen transaortique ; HTA, Hypertension artérielle ; IBS, Integrated Back-Scatter ; IMC, indice de masse corporelle ; NYHA, classification de dyspnée de la New-York Heart Association ; SOG, Surface de l'Oreillette Gauche ; PAPS, Pression Artérielle Pulmonaire Systolique ; PPM : mismatch patient prothèse ; SFAo, surface de l'orifice aortique ; SLG, Strain Longitudinal Global ; TAPSE, Tricuspid Annular Plan Systolic Excursion ; Vmax, vitesse maximale transaortique.

FIGURES

Figure 12. Flow-Chart

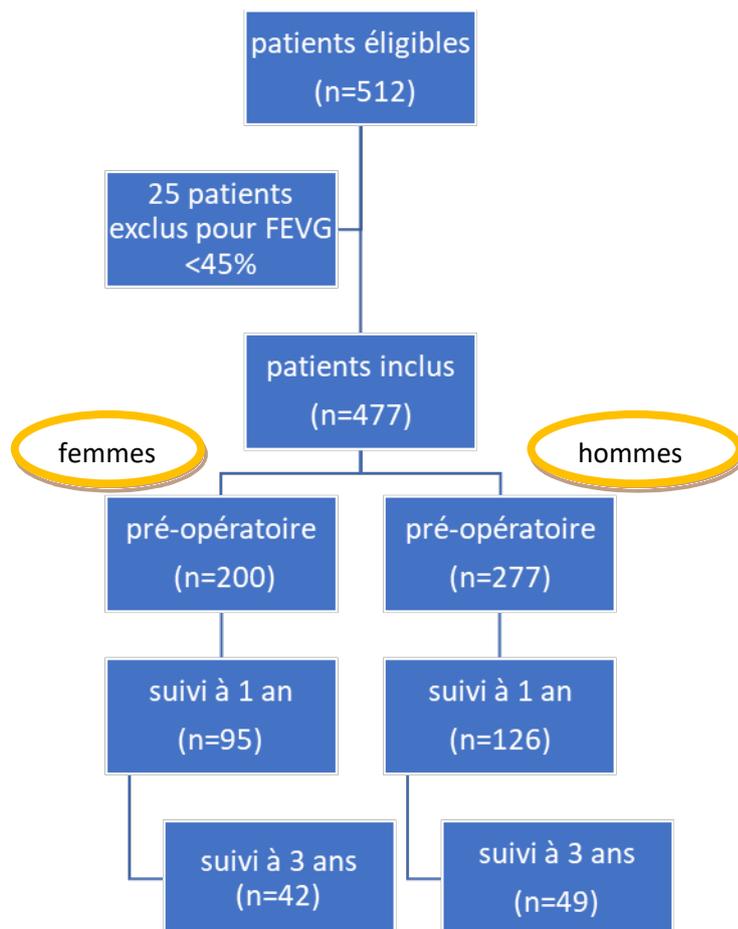
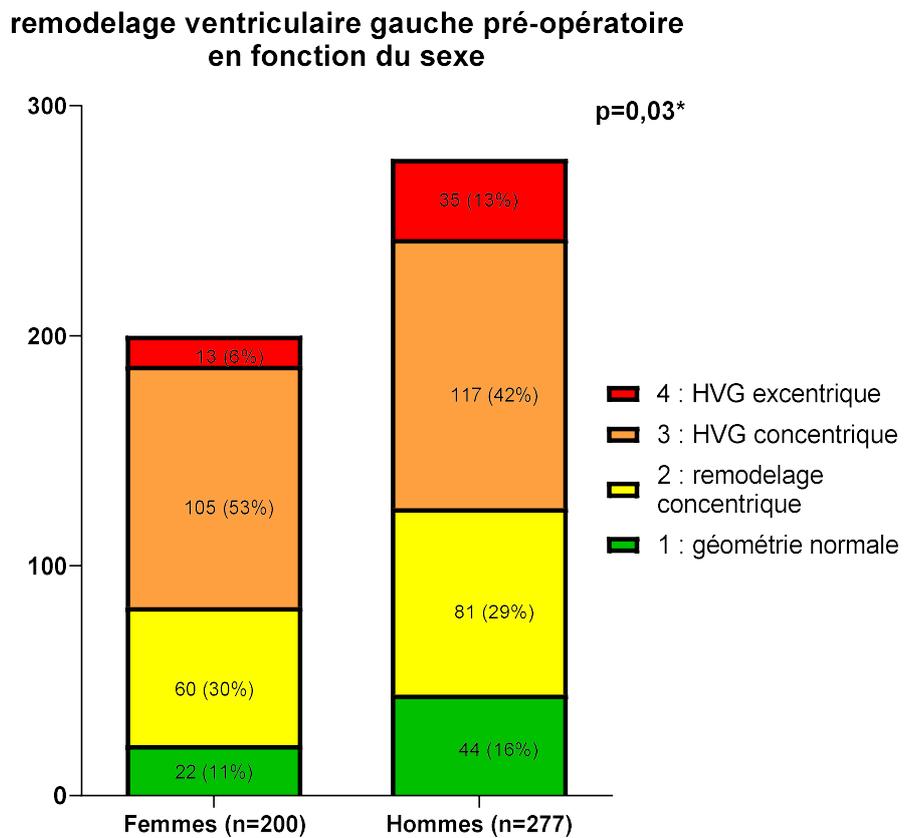
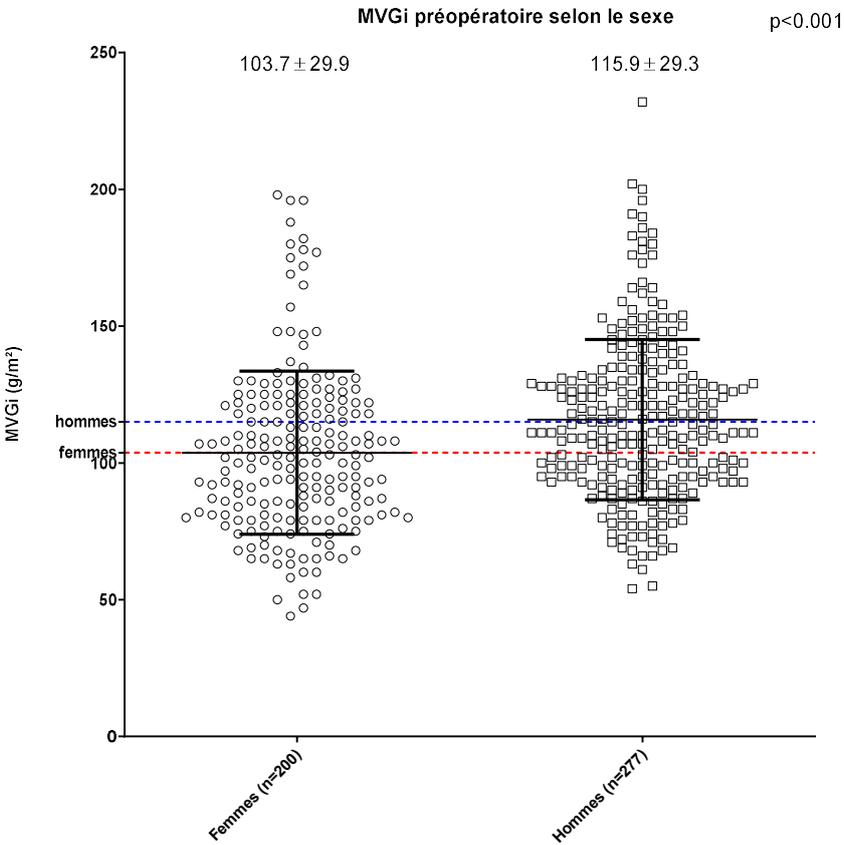


Figure 13. Types de remodelage ventriculaire gauche pré-opératoire selon le sexe



HVG, hypertrophie ventriculaire gauche. Test de chi-deux. Une p-value <0,05 était considérée significative.

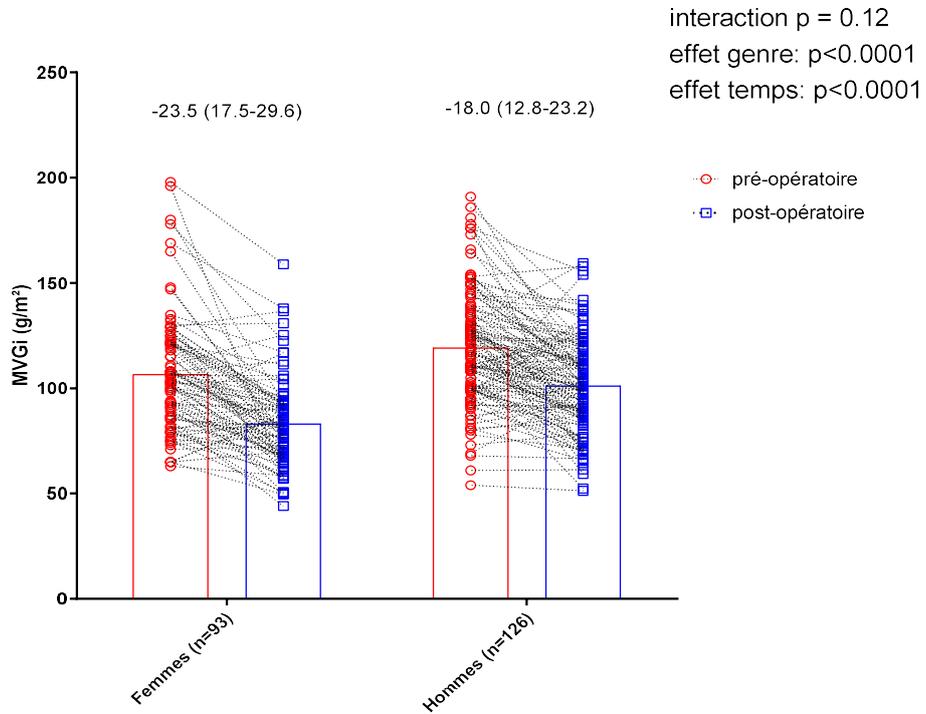
Figure 14. Distribution de la MVGi pré-opératoire selon le sexe



MVG_i, masse ventriculaire gauche indexée. Moyenne ± DS. T-Test non-apparié.

Figure 15

A. Evolution de la MVGi à 1 an post-opératoire selon le sexe



B. Evolution de la FEVG à 1an post-opératoire selon le sexe

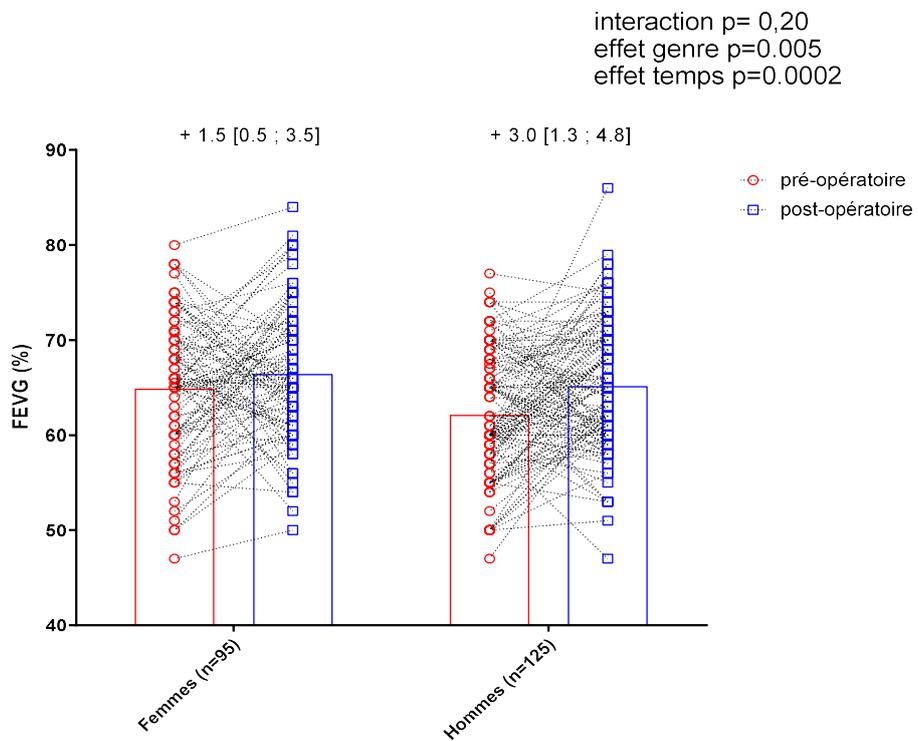
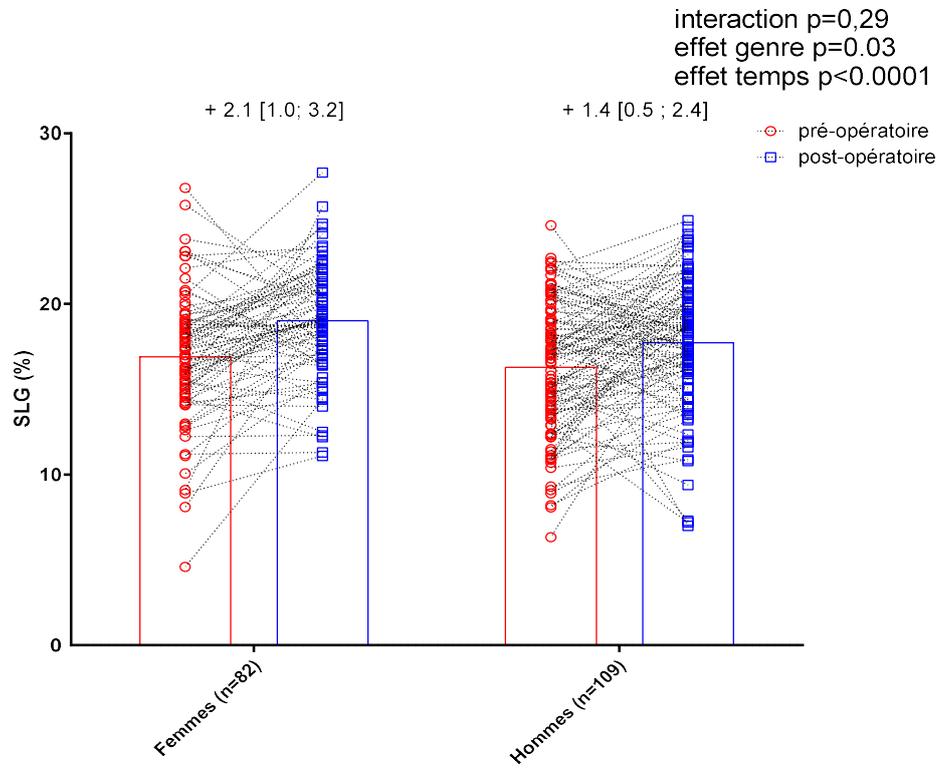


Figure 16

A. Evolution du SLG à 1an post-opératoire selon le sexe



B. Evolution de l'IBS à 1an post-opératoire selon le sexe

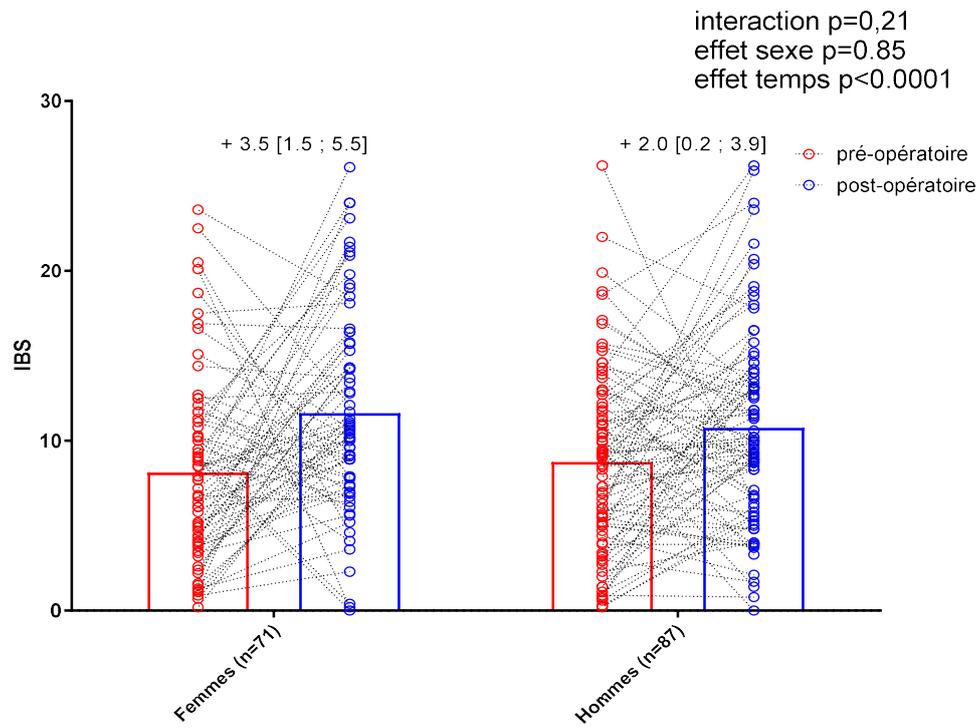
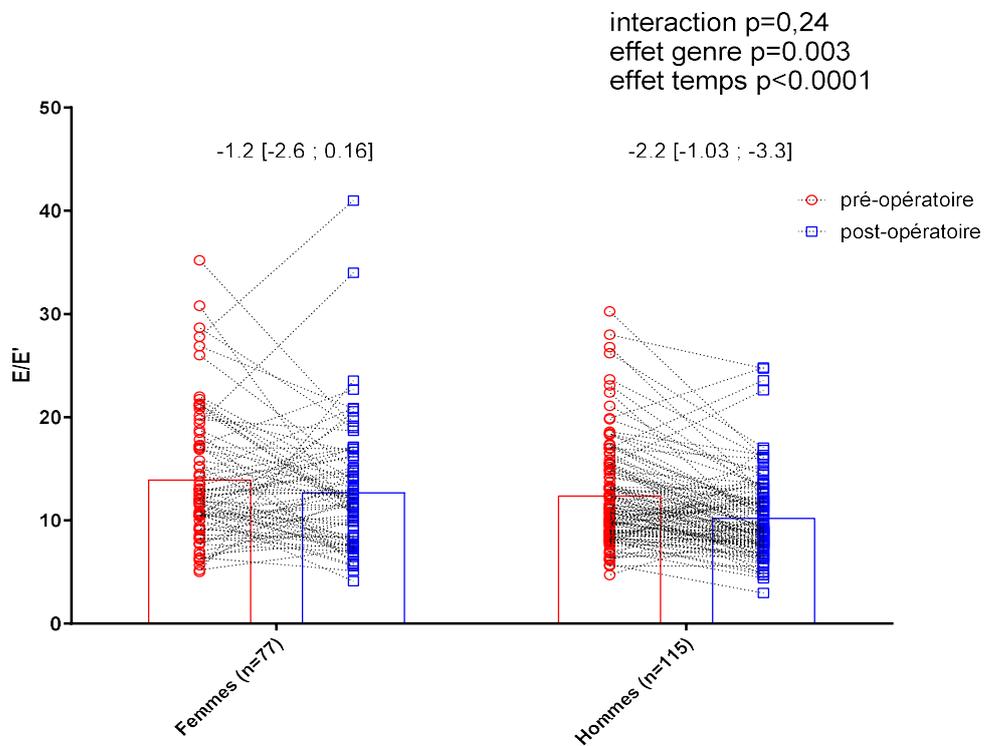


Figure 17

A. Evolution du rapport E/E' à 1 an selon le sexe



B. Evolution de la surface de l'OG à 1 an selon le sexe

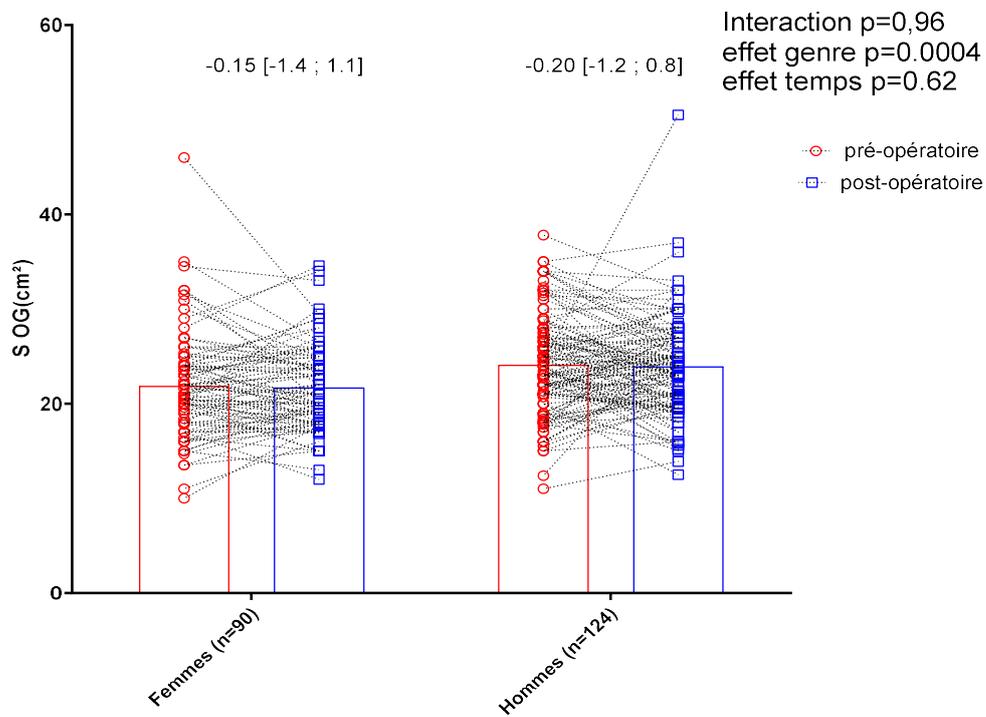
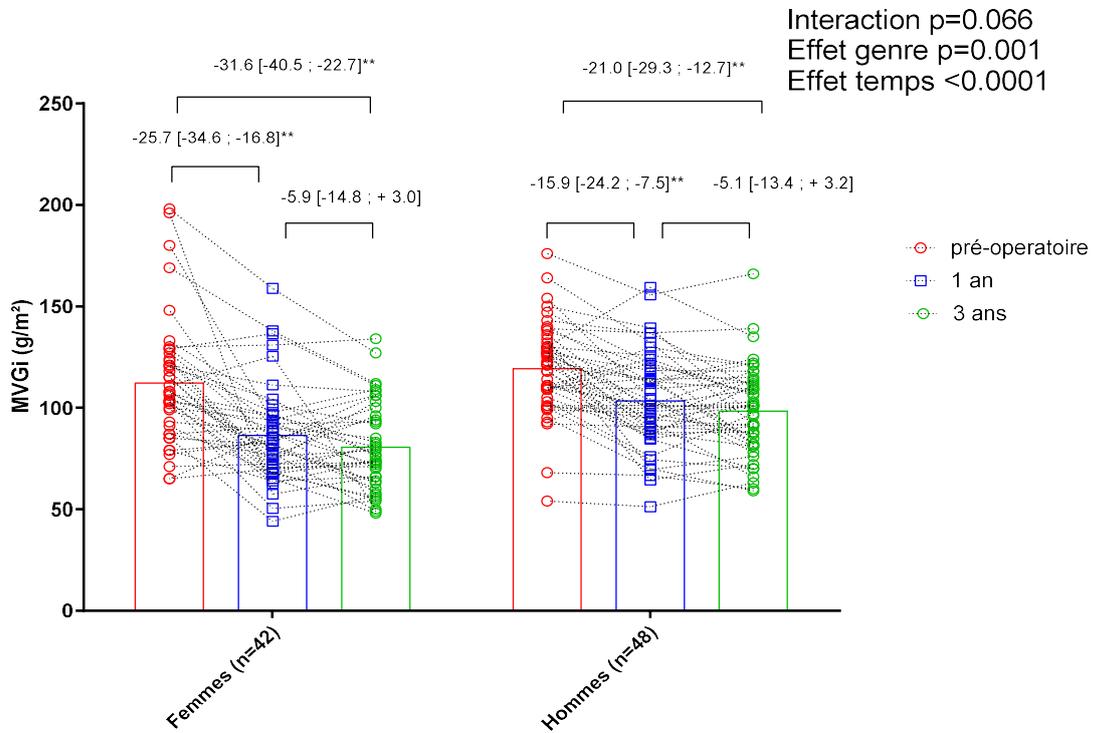


Figure 18

A. Evolution de la masse ventriculaire gauche indexée en fonction du temps



B. Evolution de la FEVG en fonction du temps selon le sexe

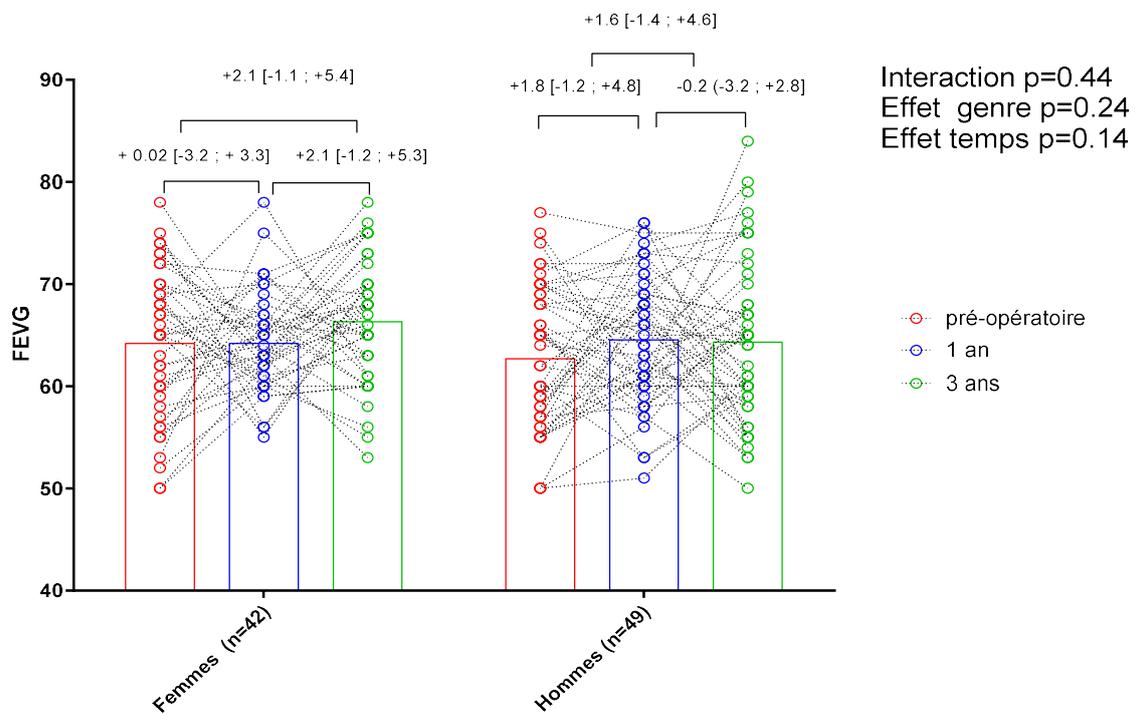


Figure 19

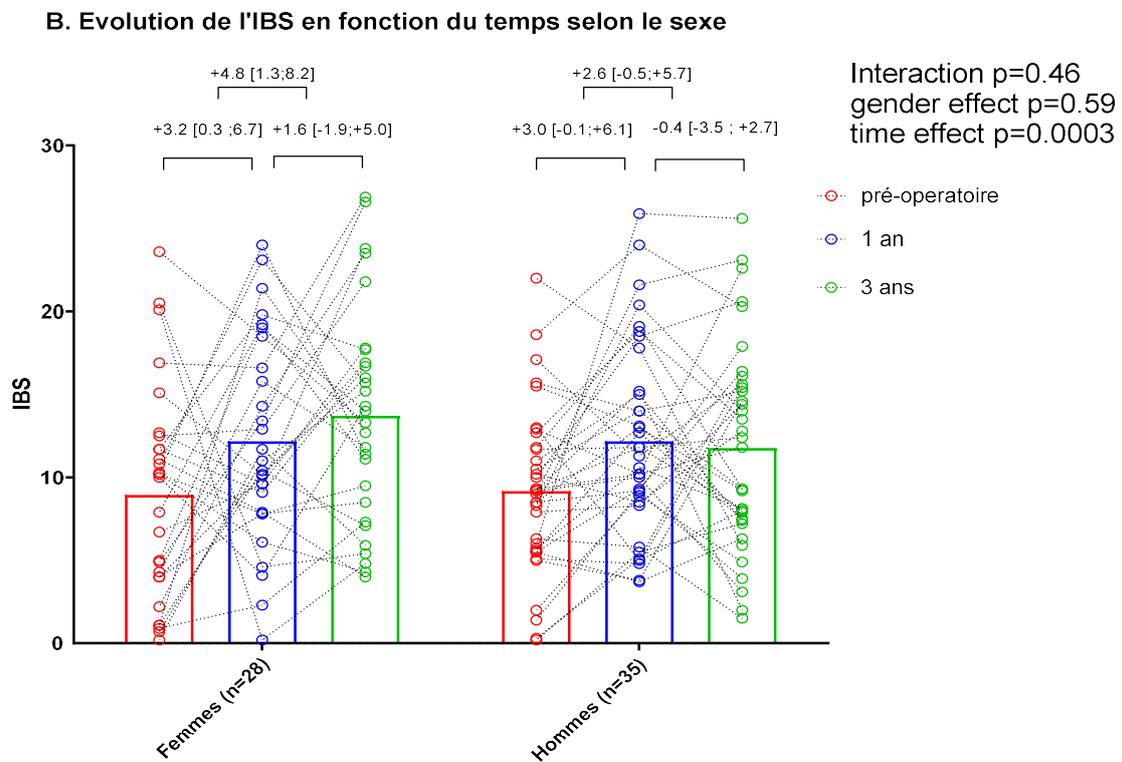
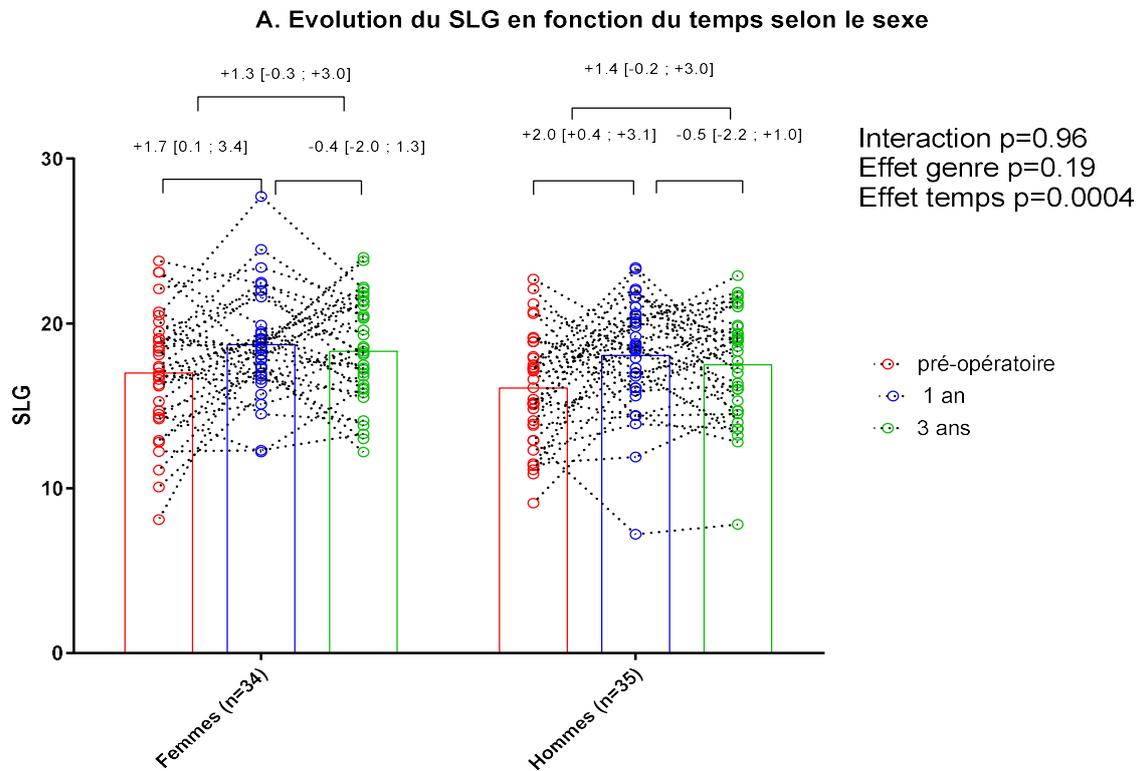
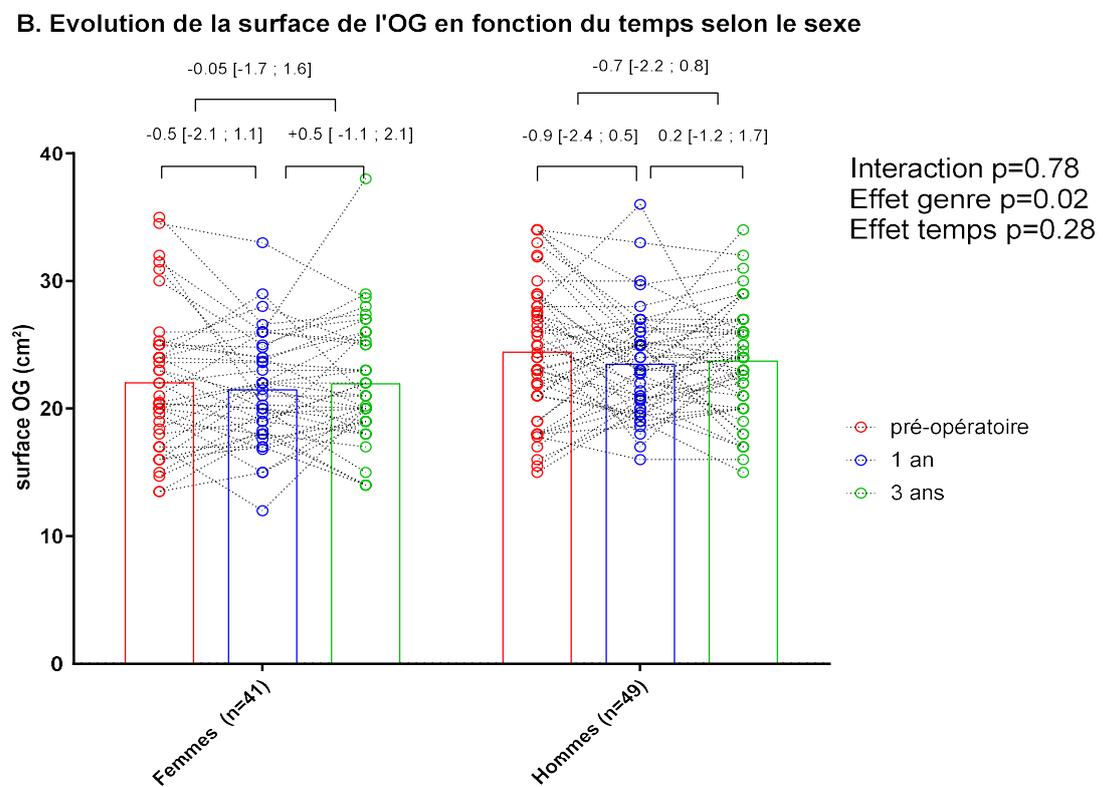
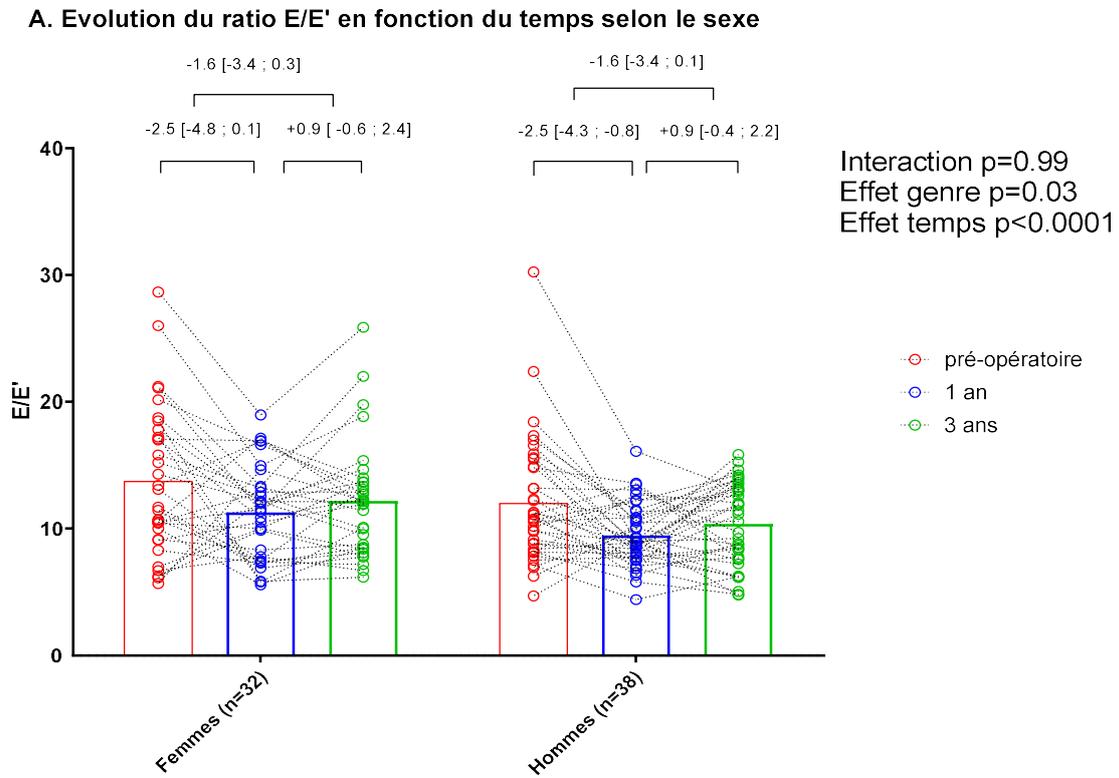
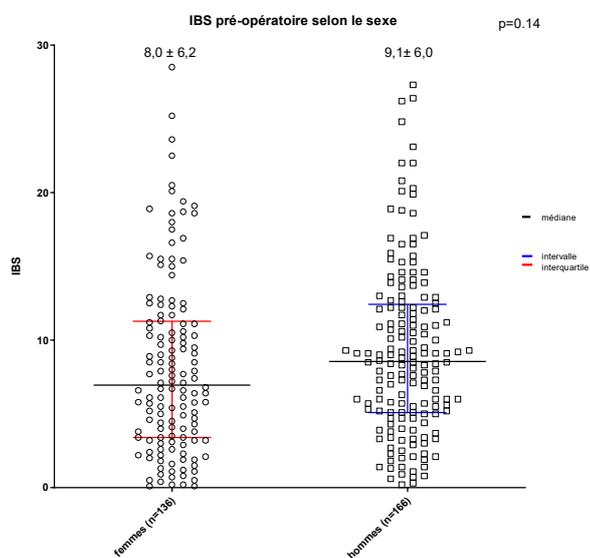
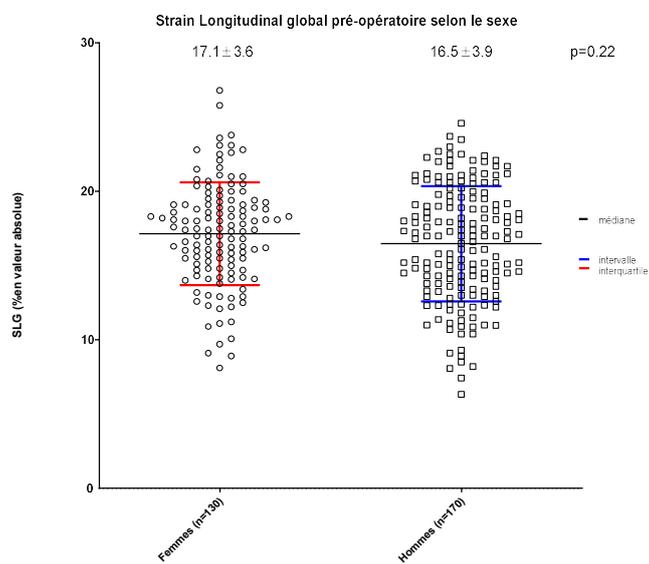
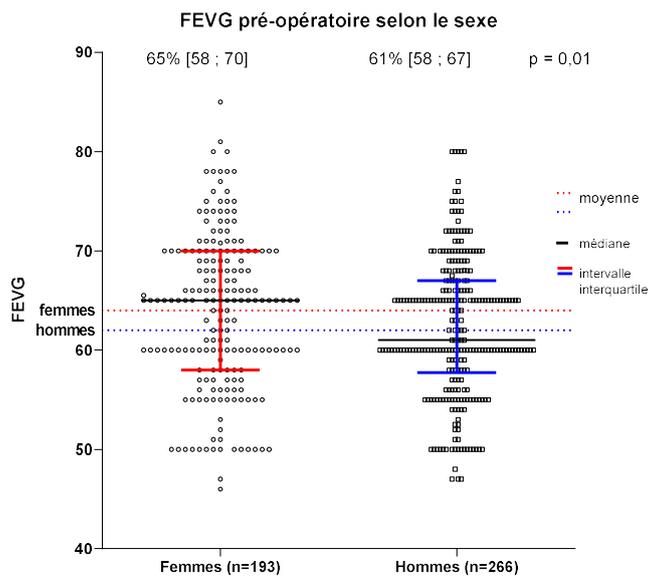


Figure 20

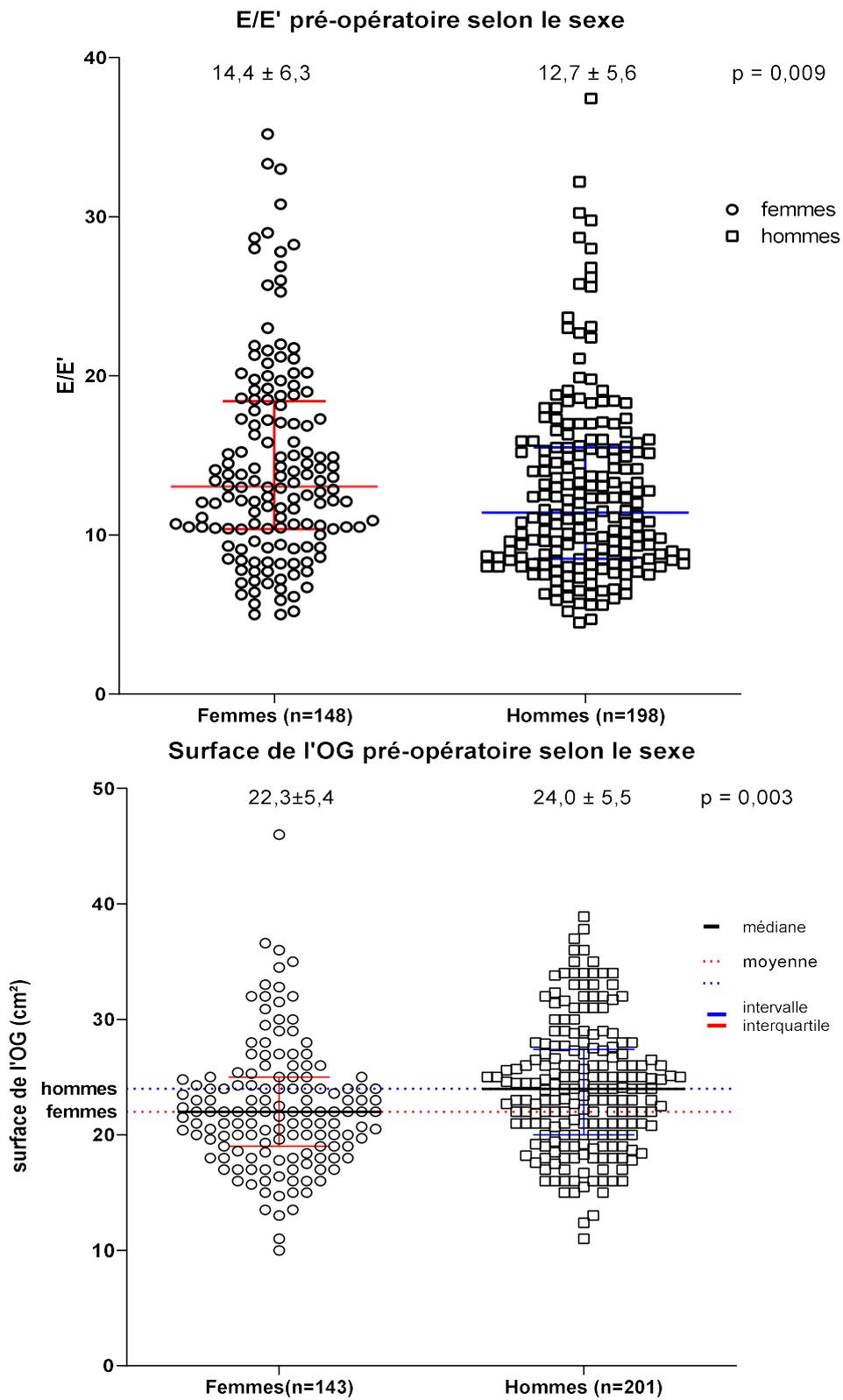


ANNEXES

Annexe 1.



Annexe 2



AUTEUR : Nom : AGHEZZAF **Prénom :** Samy
Date de soutenance : 27 avril 2020
Titre de la thèse : Histoire naturelle du remodelage ventriculaire gauche dans le rétrécissement aortique traité chirurgicalement : différences en fonction du sexe
Thèse - Médecine - Lille 2020
Cadre de classement : *Médecine*
DES + spécialité : *Cardiologie et maladies vasculaires*
Mots-clés : remplacement valvulaire aortique, sexe, remodelage ventriculaire, hypertrophie, fibrose myocardique, remplacement valvulaire chirurgical

Résumé :

Introduction. De nombreuses études ont mis en évidence des différences de remodelage ventriculaire gauche entre hommes et femmes avec des résultats contradictoires. Nous faisons l'hypothèse que le remodelage préopératoire et inverse est plus favorable chez la femme.

Matériels et Méthodes. Une étude échocardiographique complète de la fonction systolique, diastolique et de marqueurs de fibrose myocardique était réalisé en pré-opératoire, à 1 an puis 3 ans chez des patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré traités chirurgicalement.

Résultats. 477 patients ont été inclus (200 femmes et 277 hommes). Les femmes avaient un remodelage plus concentrique, une masse ventriculaire gauche indexée (MVG_i) plus faible, une meilleure FEVG et étaient davantage symptomatiques au moment de l'opération. Lors du suivi à un an (n=221), il y avait dans les 2 groupes une baisse de la MVG_i, une amélioration de la FEVG, du SLG. Cependant, même si nous avons observé une tendance, nous n'avons pas mis en évidence d'interaction significative du sexe sur l'évolution de ces paramètres au cours du temps. Lors du suivi à 3 ans (n=91), il existait une tendance à une interaction du sexe sur l'évolution de la MVG_i au cours du temps : cette dernière, diminuant plus vite chez les femmes. Enfin, le sexe était indépendamment associé à la réduction de masse ventriculaire gauche postopératoire exprimée en pourcentage.

Conclusion. Dans ce travail, en dépit d'une tendance, il n'a pas été mis en évidence d'interaction significative du sexe sur l'évolution postopératoire de paramètres échocardiographiques. Le sexe était néanmoins indépendamment associé à la réduction de MVG_i postopératoire exprimée en pourcentage.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr BAUTERS

Assesseurs : Monsieur le Pr VINCENTELLI et Monsieur le Pr MONTAIGNE

Directeur de thèse : Monsieur le Dr COISNE

