

STÉNOSE AORTIQUE :

NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES ET DIAGNOSTIQUES

HANOUL C (1), DE MARNEFFE N (1), DULGERU R (1), DAMAS F (1), TAJILDIN R (1),
PETITJEAN H (1), LANCELLOTTI P (1)

RÉSUMÉ : La sténose aortique (SA) est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays occidentaux, le plus souvent d'origine dégénérative, et sa prévalence augmente constamment étant donné le vieillissement de la population. Son développement est un continuum allant de la sclérose aortique vers la sténose aortique serrée, dont le diagnostic repose essentiellement sur l'échocardiographie trans-thoracique qui permettra une classification en sous-catégories. Même si aujourd'hui aucun traitement ne permet d'empêcher la progression de la maladie, sa prise en charge a nettement évolué avec une place de plus en plus importante pour les techniques de remplacement valvulaire par voie percutanée, et une indication de prise en charge qui sera posée de façon de plus en plus précoce.

MOTS-CLÉS : Sténose aortique - Recommandations - Prise en charge

AORTIC STENOSIS : NEW DEVELOPMENTS IN MANAGEMENT

SUMMARY : Aortic stenosis (AS) is the most common valve disease in our countries; most often of degenerative origin, its prevalence is constantly increasing due to the aging of the population. Its development is a continuum ranging from aortic sclerosis to severe aortic stenosis, the diagnosis of which is essentially based on transthoracic echocardiography, which will allow classification into sub-categories. Even if today no treatment makes it possible to prevent the progression of the disease, the management has clearly evolved with an increasingly important place for new approaches to valve replacement by the percutaneous route, and an indication of management at an increasingly early stage.

KEYWORDS : Aortic stenosis - Recommendations - Management

INTRODUCTION

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) a récemment publié de nouvelles recommandations sur la prise en charge des valvulopathies (1). Nous proposons, au travers de cet article, de se concentrer sur la sténose aortique (SA), qui a fait l'objet ces dernières années de nombreuses révolutions tant diagnostiques que thérapeutiques (2).

ÉPIDÉMIOLOGIE

La SA est la valvulopathie la plus répandue en Europe et en Amérique du Nord et la plus fréquemment opérée. Elle est en 3^{ème} position des pathologies cardiovasculaires les plus fréquentes, juste après les coronaropathies et l'hypertension artérielle. Sa prévalence augmente de manière exponentielle parallèlement au vieillissement de la population. Elle concerne actuellement 5 % des patients de plus de 65 ans et pourrait doubler d'ici 2040 (1, 2). L'étiologie principale est dégénérative et se caractérise par un remodelage et un épaississement progressif des cuspidés aortiques liés à un processus de calcification, de fibrose et d'inflammation (3).

Sans différence apparente liée au sexe, les femmes auraient un taux de mortalité plus élevé que les hommes en raison d'une prise en charge à un stade plus avancé de la maladie; de plus, la femme présenterait une fréquence plus élevée de SA à «bas débit/bas gradient», au pronostic plus péjoratif que la SA à gradient élevé. Les autres étiologies courantes sont la bicuspidie aortique calcifiée du sujet âgé ou congénitale du sujet plus jeune et, plus rarement, la maladie rhumatismale (4).

PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement d'une SA dégénérative est un continuum évolutif qui commence par un épaississement progressif de la valve sans obstruction du flux, appelé sclérose aortique. Plusieurs facteurs sont impliqués : les facteurs génétiques prédisposants, l'oxydation et le dépôt de lipoprotéines (les apolipoprotéines B et E, LDL-cholestérol), un terrain inflammatoire chronique (avec infiltration des parois par des macrophages, des lymphocytes T et des médiateurs inflammatoires comme l'interleukine A-bêta et TGF-bêta), l'infiltration de cellules ostéoblastiques dans le tissu interstitiel valvulaire et un processus de calcification tissulaire actif. Durant cette phase de sclérose aortique, le patient est asymptomatique. Au fur et à mesure que la maladie progresse, la valve se calcifie, avec une obstruction du flux sanguin qui devient progressivement sévère (3, 5).

(1) Service de cardiologie, CHU Liège, Belgique.

La SA s'accompagne d'une surcharge progressive en pression du ventricule gauche (VG), entraînant le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) concentrique, facteur grevant la morbi-mortalité des patients. Une fois qu'elle devient symptomatique (angor, dyspnée, syncope), le pronostic de la SA se péjore significativement, avec un taux de survie à 2 ans de 50 % en l'absence de remplacement valvulaire (6). Aucun traitement actuel ne permet de ralentir ou d'arrêter le développement de la SA, mais plusieurs études sont en cours pour identifier des potentielles cibles thérapeutiques (1-3).

MISE AU POINT

L'échocardiographie transthoracique est l'examen clé pour le diagnostic de la SA, pour définir sa sévérité, déceler d'autres valvulopathies ou pathologies aortiques associées, et mesurer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (5-8). L'échocardiographie transoesophagienne, l'échocardiographie d'effort ou le scanner cardiaque avec mesure du score calcique peuvent être utiles en cas de sévérité incertaine. Point important souvent négligé, l'évaluation en échocardiographie d'une SA doit se faire sous des valeurs de pressions artérielles contrôlées car une hypertension artérielle est synonyme de postcharge élevée et peut conduire à une diminution du débit cardiaque et sous-estimer le gradient transvalvulaire (8, 9). Une mesure fiable de la chambre de chasse du VG en coupe parasternale long axe est primordiale et néces-

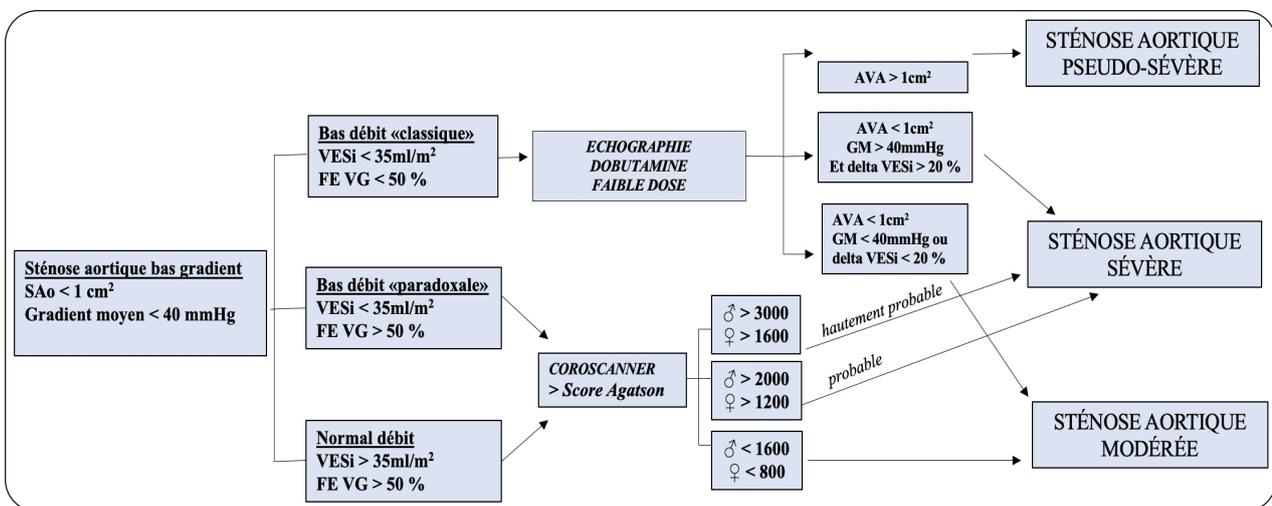
site la plus grande attention puisque cette valeur sera portée au carré dans le calcul de la surface aortique et qu'elle est la plus fréquente source d'erreur dans cette évaluation (1, 8).

NOUVELLE CLASSIFICATION DE LA STÉNOSE AORTIQUE

Selon les recommandations actuelles de l'ESC, la SA «classique» est définie par une vitesse maximale du flux aortique ≥ 4 m/sec, un gradient aortique moyen (GM) ≥ 40 mmHg, une surface valvulaire aortique (SAo) ≤ 1 cm² et une SAo indexée à la surface corporelle ≤ 06 cm²/m². En pratique, toutefois, jusqu'à 30 % des patients ayant une SA serrée ont des «données discordantes», avec une SAo ≤ 1 cm² et un GM < 40 mmHg. La SA à bas gradient peut être classifiée en trois sous-types en fonction du volume d'éjection systolique (VES) du VG indexé par la surface corporelle et de la FEVG :

- 1) *la SA à bas gradient/bas débit «classique»*, caractérisée par une SAo ≤ 1 cm², un GM < 40 mmHg, un VES ≤ 35 ml/m², et une FEVG < 50 %;
- 2) *la SA à bas gradient/bas débit «paradoxal»*, caractérisée par une SAo < 1 cm², un GM < 40 mmHg, un VES > 35 ml/m², et une FEVG > 50 %;
- 3) *la SA à bas gradient et débit normal*, caractérisée par une SAo < 1 cm², un GM < 40 mmHg, un VES > 35 ml/m², et une FEVG > 50 % (Figure 1) (1, 4, 9).

Figure 1. Classification de la SA à bas gradient



Sao = Surface aortique. VESi = volume d'éjection systolique indexé. FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche.

La SA à bas gradient/bas débit «paradoxal» s'observe particulièrement chez des femmes âgées souffrant d'hypertension artérielle, avec un petit VG présentant un remodelage concentrique. Environ 10-15 % de ces patients ont une amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) (10). Le diagnostic de ce type est difficile et nécessite, le plus souvent, une imagerie multimodale (échocardiographie transoesophagienne 2D/3D, analyse de la déformation myocardique ou «strain», mesure du score calcique). Le score calcique valvulaire, obtenu à l'aide d'un CT scan cardiaque sans contraste, est un outil performant pour le diagnostic de SA serrée (8). La probabilité d'être face à une SA sévère est déterminée par une valeur de 1.200 unités Agatston chez la femme et 2.000 chez l'homme (1). En outre, l'existence d'un score calcique élevé est un marqueur de mauvais pronostic (11).

Pour confirmer *la sévérité de la SA à bas gradient/bas débit «classique»*, l'échocardiographie sous dobutamine à faible dose est un examen clé, avec trois types de réponses possibles (SA sévère, pseudo-sévère, indéterminée). Le calcul du score calcique valvulaire aortique est surtout utile dans les formes indéterminées. L'échocardiographie sous dobutamine permet aussi la stratification du risque opératoire avec l'évaluation de la réserve de flux, mais son absence ne doit pas, à elle seule, contre-indiquer le remplacement valvulaire aortique (12).

STADIFICATION DE LA STÉNOSE AORTIQUE

La classification et la stadification sont deux façons différentes d'évaluer la gravité de la maladie (4, 9, 13). Le pronostic de la SA dépend, en effet, non seulement de la sévérité du rétrécis-

sement valvulaire, mais aussi de l'étendue des modifications morphologiques et hémodynamiques qui en résultent. Ce nouveau «*concept de dommage cardiaque*» a permis d'introduire quatre stades de sévérité complémentaires conditionnant le devenir des patients :

- 1) *le stade 1* correspond à une atteinte du VG;
- 2) *le stade 2* est lié à une atteinte de la valve mitrale et/ou de l'oreillette gauche;
- 3) *les stades 3 et 4* se définissent, respectivement, par une atteinte de la circulation pulmonaire et/ou de la valve tricuspide et une atteinte du ventricule droit (**Tableau I**).

Pour chaque augmentation d'un stade de sévérité, la mortalité à court et moyen termes augmente indépendamment (13).

ÉVALUATION DES PATIENTS

L'évaluation des symptômes à l'anamnèse est souvent délicate en cas de SA, d'autant plus que les patients sont âgés, déconditionnés, cumulant les comorbidités, et ayant adapté leur rythme de vie à leur valvulopathie (1, 2). L'imputabilité du rétrécissement aortique dans la dyspnée peut, par conséquent, être délicate. Le dosage des peptides natriurétiques de type B (BNP) et la réalisation d'un test d'effort sont utiles en cas de symptomatologie discordante (14). L'échocardiographie d'effort a une valeur pronostique complémentaire, elle permet d'étudier l'impact de la SA sur la fonction cardiaque et les gradients de pression intracardiaque (15). La prévalence de maladie coronaire en cas de SA varie de 38 % à 79 %. Un bilan ischémique par coronarographie est donc indiqué chez tout patient redevable d'une prise en charge chirurgicale ou percutanée (recommandation de classe IC) (1). Si la probabi-

Tableau I. Stadification de la sténose aortique. D'après référence (13)

Stades	1	2	3	4
Critères	Lésions VG	Lésions OG ou mitrale	Atteinte de la vascularisation pulmonaire ou de la tricuspide	Lésions VD
Échographie transthoracique	Hypertrophie ventriculaire gauche	Volume OG indexé > 34 ml/m ²	Pression artérielle pulmonaire systolique ≥ 60 mmHg	Dysfonction VD modérée ou sévère
	Élévation des pressions de remplissage E/E' > 14	Insuffisance mitrale modérée ou sévère	Insuffisance tricuspidiennne modérée ou sévère	
	Fraction d'éjection VG < 50 %	Fibrillation auriculaire		

VG : ventricule gauche. VD : ventricule droit. OG : oreillette gauche.

lité d'atteinte coronaire est faible, l'ESC propose comme alternative un coro-scan (classe IIa), qui a l'avantage de fournir des informations anatomiques complémentaires concernant la valve, l'anneau aortique, l'aorte ascendante, la présence et l'étendue des calcifications, et les accès vasculaires (1, 11).

PRISE EN CHARGE

La stratégie thérapeutique de prise en charge de la SA se base sur une approche individualisée, reposant sur l'évaluation systématique en «Heart Team» du rapport risque/bénéfice d'une éventuelle intervention (1, 16).

PATIENTS ASYMPTOMATIQUES (TEST D'EFFORT NÉGATIF)

En pratique, la prise en charge des patients porteurs d'une SA serrée asymptomatique implique, si cela est possible, une évaluation à l'effort pour s'assurer de l'absence de symptômes. Les recommandations de l'ESC dans la prise en charge de ces patients ont largement été influencées par les résultats de plusieurs études observationnelles et interventionnelles chirurgicales récentes (1-2, 15).

Notre groupe, sur une large cohorte de patients provenant du registre multicentrique HAVEC, a montré que le pronostic des patients avec une FEVG < 60 % ou un «strain» du VG < 15 % ou une vitesse maximale (Vmax) transaortique > 5 m/s était fortement engagé en l'absence de traitement (5). L'étude RECOVERY, multicentrique randomisée, a été la première à montrer une réduction significative des décès cardiovasculaires en cas de chirurgie valvulaire précoce comparativement au traitement conventionnel chez les patients porteurs d'une SA sévère asymptomatique (17). L'étude randomisée AVATAR a confirmé le bénéfice d'une prise en charge chirurgicale précoce, en réduisant le risque d'événements combinés (décès toutes causes, taux d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral [AVC] ou d'insuffisance cardiaque) en comparaison au traitement médical (18). Les études EARLY TAVR, EVOLVED, EASY-AS sont actuellement en cours et comparent l'approche percutanée par TAVI au traitement médical (6).

Selon l'ESC, une intervention doit être considérée chez un patient asymptomatique avec un test d'effort normal, si le risque est bas et s'il existe ≥ 1 des paramètres suivants (classe IIa) :

- SA très serrée avec Vmax > 5 m/s (et non plus 5,5 m/s);

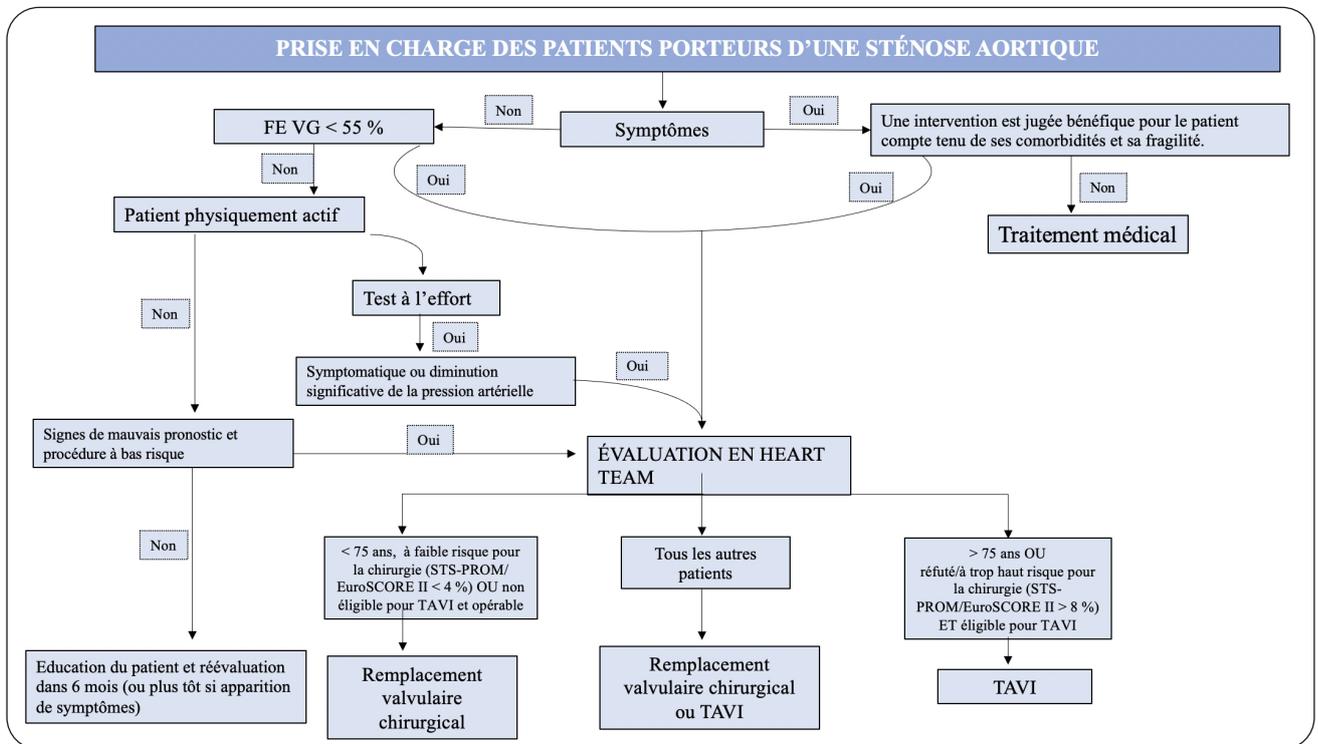
- calcifications sévères : évaluées idéalement par scanner, et progression de Vmax $\geq 0,3$ m/s/an, élévation des BNP > 3 fois la normale, confirmée sur des mesures répétées et sans autre explication.

L'intervention doit aussi être considérée en cas de FEVG < 55 % (et non plus 50 %) (classe IIa) (1).

PATIENTS SYMPTOMATIQUES (Y COMPRIS AU TEST D'EFFORT)

En cas d'espérance de vie > 1 an, le traitement de la SA sévère symptomatique est le remplacement valvulaire chirurgical ou percutané par TAVI. Depuis la première implantation humaine en 2002, les indications du TAVI se sont considérablement étendues (1, 2). De grands essais randomisés positifs successifs ont démontré la supériorité du TAVI par rapport au traitement médical seul chez les patients contre-indiqués à la chirurgie et la non-infériorité par rapport à la chirurgie chez les patients à haut risque opératoire, à risque intermédiaire et même plus récemment à faible risque opératoire (19-21). L'essai PARTNER 3, qui a randomisé des patients à faible risque opératoire à un TAVI par abord transfémoral ou à un remplacement chirurgical, a même démontré la supériorité du TAVI sur la chirurgie pour le risque de décès, d'AVC ou de ré-hospitalisation à 2 ans de suivi (22, 23). En pratique, la chirurgie est recommandée chez les patients jeunes à bas risque (< 75 ans et STS-PROM/EuroSCORE II < 4 %) ou opérables et sans voie d'accès fémorale possible pour un TAVI (classe IB), tandis que le TAVI est recommandé chez les patients plus âgés (≥ 75 ans) ou ceux à haut risque (STS-PROM/EuroSCORE II > 8 %) ou inaptes pour une chirurgie (aorte porcelaine, antécédents de chirurgie cardiaque, thorax hostile (cyphoscoliose), séquelles d'irradiation thoracique) (classe IA). L'absence d'études randomisées pour la chirurgie explique la préférence pour le TAVI dès 75 ans, en cas d'abord fémoral, avec une force de recommandation plus importante avec le TAVI (classe IA) comparée à la chirurgie (classe IB). Le TAVI par voie non fémorale peut aussi être considéré chez les patients inopérables et inaptes pour une voie fémorale (classe IIB) (Figure 2) (1).

Figure 2. Stratégie de prise en charge de la sténose aortique. Selon référence (1)



CONCLUSION

La SA est une pathologie fréquente pour laquelle la physiopathologie, les méthodes diagnostiques et le traitement ont considérablement progressé, permettant une approche plus personnalisée, adaptée au stade de sévérité, au profil de risque et aux comorbidités du patient.

L'évaluation de la sévérité de la SA ne se base plus simplement sur le degré de rétrécissement valvulaire, mais doit englober l'importance des dommages cardiaques associés.

Parmi les nouveautés de prise en charge, les recommandations de l'ESC soutiennent une intervention plus précoce chez les patients asymptomatiques à risque, et promotionnent une préférence pour l'approche percutanée par TAVI chez les patients de ≥ 75 ans porteurs d'une SA sévère symptomatique. La procédure TAVI reste, cependant, plus onéreuse que la chirurgie. La bonne nouvelle, est que l'INAMI vient d'accepter une augmentation du nombre de remboursements de 500 à 1.500 TAVI par an en Belgique en 2023.

BIBLIOGRAPHIE

- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2022;**41**:531-632.
- Lancellotti P, Nguyen Trung ML, et al. Révolution thérapeutique dans le traitement des sténoses aortiques : remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter (TAVI). *Rev Med Liege* 2020;**75**:300-3
- Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;**2**:16006.
- Lancellotti P, Vannan MA. Timing of intervention in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2020;**382**:191-3.
- Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, et al. Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:1060-8.
- Vannan MA, Pibarot P, Lancellotti P. Aortic stenosis: the emperor's new clothes. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1864-7.
- Lancellotti P, Dulgheru R, Go YY, et al. Stress echocardiography in patients with native valvular heart disease. *Heart* 2018;**104**:807-13.
- Dulgheru R, Pibarot P, Sengupta PP, et al. Multimodality imaging strategies for the assessment of aortic stenosis: viewpoint of the Heart Valve Clinic International Database (HAVEC) Group. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:e004352.
- Lancellotti P, Davin L, Dulgheru R. Aortic stenosis grading and outcome: new categories, new therapeutic challenges. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:1264-6.

10. Pibarot P, Lancellotti P, Narula J. Concomitant cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: the Trojan horse? *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:140-3.
11. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, et al. Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:e007146.
12. Annabi MS, Touboul E, Dahou A, et al. Dobutamine stress echocardiography for management of low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:475-85.
13. Généreux P, Pibarot P, Redfors B, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;**38**:3351-8.
14. Lindman BR, Clavel MA, Abu-Alhayja'a R, et al. Multimarker approach to identify patients with higher mortality and rehospitalization rate after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:2172-81.
15. Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, et al. Management of asymptomatic severe aortic stenosis: evolving concepts in timing of valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:481-93.
16. Lancellotti P, Ancion A, Davin L, et al. Le «Heart Team» : définition et organisation. *Rev Med Liege* 2019;**74**(Suppl1):S5-S9.
17. Kang DH, Park SJ, Lee SA, et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2020;**382**:111-9.
18. Banovic, M. M Banovic, S Putnik, M Penicka, et al. Aortic valve replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis. The AVATAR Trial. *Circulation* 2022;**145**:648-58.
19. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;**363**:1597-607.
20. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2565-74.
21. Lancellotti P, Kulbertus H. L'étude clinique du mois. PARTNER-2 : TAVI versus chirurgie dans les risques intermédiaires de sténose aortique sévère symptomatique. *Rev Med Liege* 2016;**71**:302-7.
22. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;**380**:1695-705.
23. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:1149-61.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Lancellotti P, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chu.ulg.ac.be