



**HAL**  
open science

# Caractéristiques cliniques, échographiques, évolutives et pronostiques des patients porteurs d'une bicuspidie valvulaire aortique

Charles Cheng

► **To cite this version:**

Charles Cheng. Caractéristiques cliniques, échographiques, évolutives et pronostiques des patients porteurs d'une bicuspidie valvulaire aortique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02080863

**HAL Id: dumas-02080863**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02080863>**

Submitted on 12 May 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE  
FACULTÉ DE MEDECINE D'AMIENS

ANNÉE 2018

N° 2018-91

**CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, ÉCHOGRAPHIQUES, ÉVOLUTIVES  
ET PRONOSTIQUES DES PATIENTS PORTEURS  
D'UNE BICUSPIDIE VALVULAIRE AORTIQUE**

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 13 Septembre 2018

Par Charles CHENG

Né le 19 Avril 1986 à Paris

Président du Jury : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY  
Membres du jury : Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE-PIETRI  
Monsieur le Professeur Marcel PELTIER  
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY  
Co-Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT

## **REMERCIEMENTS**

**A M. le Professeur TRIBOUILLOY**  
**Professeur des Universités-Praticien Hospitalier**  
**(Cardiologie)**  
**Chef du service de Cardiologie**  
**Chef du Pôle "Cœur – Thorax – Vaisseaux"**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et êtes à l'origine de son sujet. Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir permis de réaliser ce travail sur la bicuspidie valvulaire aortique. Par ailleurs, je tenais à vous remercier pour votre encadrement durant mon internat où j'ai pu apprécier l'étendue de vos connaissances médicales, la rigueur de votre enseignement ainsi que vos grandes qualités humaines. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

**A Mme. le Professeur SEVESTRE-PIETRI**  
**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier**  
**(Médecine vasculaire)**  
**Chef du Service de Médecine Vasculaire**

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie très sincèrement pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mon internat, pour votre accueil au sein de votre service, pour votre bienveillance et pour votre gentillesse. J'ai été très heureux et extrêmement fier d'apprendre auprès de vous et j'espère être digne de votre confiance. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

**A M. le Professeur PELTIER**  
**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier**  
**(Thérapeute)**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie. Je vous remercie pour le savoir que vous m'avez transmis tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma sincère admiration pour votre travail.

**Au Dr Yohann BOHBOT**

Tu m'as fait l'honneur d'être mon co-directeur de thèse et de participer à mon jury. Je tenais à

te remercier pour ta gentillesse et ta disponibilité aussi bien dans le cadre de ce travail mais également au sein du laboratoire d'échographie. Merci pour la qualité de ton encadrement, pour les connaissances que tu as sues me transmettre, pour ta patience et surtout pour ta bienveillance. Trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon admiration pour tes compétences. Encore merci pour tout.

**A mes co-internes :** Merci à Vincent M. pour tout ce que tu m'as appris. A Cédric, mon ami, merci d'avoir toujours été là pour moi (aussi bien au CHU qu'à la colloc', nos discussions me manquent !). A Fabian pour ta gentillesse et ta maîtrise de KH ! A Quentin co-interne et chef disponible en toutes circonstances. A Khadija, cordialement votre ! A Manel qui m'a tant appris (notamment au self). A Gagan Deep, ami fidèle depuis la P2, sur qui j'ai toujours pu compter, j'ai vraiment été heureux d'avoir pu partager ces 4 ans avec toi ! A Floriane, merci pour ta gentillesse et pour tous ces bons moments passés en ta compagnie. A Justine, l'une de mes plus belles rencontres sur ces 4 ans d'internat. Je n'oublierai jamais ce stage d'hiver à l'USIC passé en ta compagnie ! A Fanny, future cardiologue d'exception sans nul doute, avec qui j'ai passé mes meilleurs moments à St Quentin. A Audrey, la Paquita de Sancho de Cuba sans qui ce dernier semestre n'aurait pas eu cette saveur toute particulière. A Fatima, toujours de bonne humeur et pleine d'énergie, merci à toi ! A Souad, Pierre, Valentin, Marion, Thomas et Paul avec qui j'aurais aimé travailler plus longtemps et également à mes camarades plus jeunes... A Marie Toulec, une perle rare de gentillesse qui m'a tant appris en médecine vasculaire. Merci pour tous ces bons moments patronne ! A Yann, co-interne formidable (dans mon parc aquatique), à Anthony et à Adeline (excellents co-équipiers d'escape game), à Alexandre de Lucheux qui m'a fait tant rire et qui m'a tant appris. A mes co-internes de Paris : Emmanuel le sage, Dorothée la cardio, Antoine Kirchou the wise et Dame Paulina (ces instants dans la vallée de Dana !). A Maelle, co-interne adorable et brillante qui sera l'une des meilleures cardio-pédiatres j'en suis certain !

**A tous les médecins** que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon internat et qui m'ont permis d'enrichir mes connaissances. Un grand merci tout particulièrement au Dr Jarry ainsi qu'au Dr Traullé pour votre bienveillance et pour m'avoir transmis le goût de la rigueur, à Alexis avec qui j'aurais aimé travailler d'avantage. A toute l'équipe médicale de médecine vasculaire du CHU d'Amiens pour votre bonne humeur et pour la qualité de votre formation. Un remerciement plus particulier à Pierre-Alain, médecin vasculaire et homme d'exception, qui m'a tant appris et ce dans tous les domaines ainsi qu'à Julien pour tes connaissances et ta générosité. A toute l'équipe de Pompidou pour m'avoir si bien accueilli et formé.

**A toute l'équipe du CH de St Quentin, ma seconde maison** : merci de m'avoir tout de suite intégré dans votre équipe et de m'avoir tant appris. Un énorme merci à Pierre, Florent, Bilel, Abdel, Abdul, Claire, Stéphanie ainsi qu'au Dr Colpart. Des médecins d'exceptions à qui je dois tant... Merci à toute l'équipe paramédicale qui a été d'une grande gentillesse et d'une efficacité redoutable.

A mes externes toujours travailleurs et de bonne humeur et à toutes les équipes paramédicales et aux secrétaires des services de cardiologie du CHU avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler.

**A mes amis** : A Messika pour ton inestimable amitié que nous partageons depuis près de 26 ans, aux 3 rigolos du lycée Arago (Romain le plus japonais des Français, à Fred et à son petit bijou Esther, à mon SMP Axel) qui vont résoudre le problème des pêcheurs j'en suis sûr (et sans filets !). A Sarah et Marine, amies précieuses, merci pour votre soutien et ce depuis tant de temps. A Beatrice, la meilleure DFC au monde (merci pour ton aide !), à Céline la représentante de la Corée et à mon pote Chafik, un mec formidable : un grand merci à vous trois. A mes co-externe de l'époque : Stéphanie avec qui j'ai appris la cardiologie, Antoine AESP et Marine, Anne So, Charles la contre-façon... A Bartek le meilleur des pâtisseries du monde et à Bastien mon coloc' de choc !

## **A ma famille**

Merci à mes parents pour m'avoir fait confiance dans mes choix et pour m'avoir toujours soutenu. A ma grande sœur, Alisson, un modèle d'excellence qui compte tant pour moi...

A Mai, la femme de ma vie qui m'a toujours épaulé et sans qui je ne serai pas l'homme comblé que je suis actuellement. Un grand merci à toi, je t'aime tellement.

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE.....</b>	<b>12</b>
<i>Population d'étude .....</i>	<i>12</i>
<i>Caractéristiques générales .....</i>	<i>12</i>
Circonstances de découverte.....	13
Paramètres cliniques .....	13
<i>Paramètres échographiques.....</i>	<i>13</i>
<i>Suivi .....</i>	<i>15</i>
<i>Etude statistique .....</i>	<i>16</i>
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>16</b>
<i>Caractéristiques démographiques et cliniques de la population à l'inclusion .....</i>	<i>16</i>
<i>Mode de découverte.....</i>	<i>17</i>
<i>Etude valvulaire.....</i>	<i>18</i>
Calcifications valvulaires aortiques .....	18
Etude selon l'atteinte valvulaire.....	19
<i>Etude de l'aorte .....</i>	<i>21</i>
<i>Patients opérés au cours du suivi.....</i>	<i>24</i>
<i>Evénements au cours du suivi.....</i>	<i>26</i>
<i>Evolution des paramètres échographiques.....</i>	<i>30</i>

Atteinte valvulaire.....	31
Atteinte vasculaire .....	33
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>35</b>
<i>Histoire naturelle.....</i>	<i>35</i>
<i>Caractéristiques épidémiologiques .....</i>	<i>40</i>
<i>Atteinte valvulaire.....</i>	<i>41</i>
Calcification.....	41
Rétrécissement aortique .....	41
Insuffisance aortique .....	43
Endocardite au cours du suivi .....	43
<i>Atteinte aortique .....</i>	<i>45</i>
Dilatation de l'aorte thoracique ascendante.....	45
Dissection aortique au cours du suivi .....	48
<i>Chirurgie valvulaire et aortique.....</i>	<i>49</i>
<i>Limites .....</i>	<i>49</i>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>50</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>51</b>
<b>ANNEXE I .....</b>	<b>55</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la population étudiée .....	17
Tableau 2. Caractéristiques cliniques et paramètres échographiques en fonction de la présence ou non d'une dysfonction valvulaire .....	20
Tableau 3. Caractéristiques cliniques et paramètres échographiques en fonction de la présence ou non d'une dilatation de l'aorte et de sa localisation .....	24
Tableau 4. Caractéristiques cliniques et échographiques des patients bicuspidés ayant présenté une endocardite infectieuse au cours du suivi .....	27
Tableau 5. Caractéristiques cliniques de la sous-population de patients bicuspidés étudiée ...	30
Tableau 6. Evolution des paramètres échographiques entre la 1 <sup>ère</sup> échographie ayant fait le diagnostic de la BAV et la dernière réalisée au cours du suivi .....	31
Tableau 7. Vitesse de Progression des paramètres du RA au cours du suivi .....	32
Tableau 8. Evolution de l'IA au cours du suivi .....	32
Tableau 9. Vitesse de progression du diamètre des sinus de Valsalva (mm/an) .....	33
Tableau 10. Vitesse de progression du diamètre du manchon ascendant (mm/an) .....	34
Tableau 11. Comparaison des caractéristiques et résultats issus des principales études ayant analysé l'histoire naturelle de la BAV (d'après Michelena, et al. (22)) .....	37

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1. Classification en 3 types de la dilatation de l'aorte ascendante.....	15
Figure 2. Mode de découverte de la bicuspidie valvulaire aortique.....	18
Figure 3. Calcification selon le score de Rosenhek, et al. (20).....	19
Figure 4. Répartition des patients bicuspidés en fonction du grade de l'insuffisance aortique.	21
Figure 5. Distribution des diamètres de l'aorte.....	22
Figure 6. Localisation de la dilatation aortique.....	22
Figure 7. Nombres de patients opérés en fonction du type de geste chirurgical au cours du suivi. ....	25
Figure 8. Survie des patients bicuspidés. ....	26
Figure 9. Survie sans événements des patients bicuspidés.....	28
Figure 10. Survie sans endocardite des patients bicuspidés.....	29
Figure 11. Survie sans chirurgie des patients bicuspidés. ....	29
Figure 12. Vitesse moyenne annuelle de progression du diamètre des SV en fonction du diamètre de l'aorte au moment du diagnostic de BAV. ....	33
Figure 13. Vitesse moyenne annuelle de progression du diamètre du MA en fonction du diamètre de l'aorte au moment du diagnostic de BAV. ....	34
Figure 14. Comparaison de la vitesse moyenne annuelle de progression du diamètre du MA et des SV en fonction du diamètre de l'aorte au moment du diagnostic de BAV.....	35
Figure 15. Courbes issues de l'étude de Michelena, et al. (4).....	38
Figure 16. Courbes issues de l'étude de Tzemos, et al. (3).....	38
Figure 17. Courbe issue de l'étude de Michelena, et al. (18).....	39

## **INTRODUCTION**

La bicuspidie aortique, définie par la présence de 2 sigmoïdes à la place de 3, est la malformation congénitale cardiaque la plus fréquente. La première description connue de cette pathologie date du XVI<sup>ème</sup> siècle. Elle figure sur l'une des planches de dessin de la valve aortique et de l'aorte de Léonard De Vinci conservée dans la collection de la couronne britannique.

Sa prévalence est de 0,5 à 2% (1) dans la population générale avec une prédominance masculine (3 hommes pour 1 femme). La morbi-mortalité qu'elle génère est plus importante que la somme de celles des autres cardiopathies congénitales réunies (2).

Il s'agit d'une pathologie complexe et hétérogène, ayant un impact clinique important, dont la connaissance est imparfaite et ce malgré l'intérêt qu'elle suscite ces dernières années.

L'histoire naturelle de la bicuspidie a fait l'objet de deux études prospectives nord-américaines (3, 4) qui ont permis d'apporter quelques éléments de réponse concernant sa morbi-mortalité.

La 1<sup>ère</sup> étude menée par l'équipe de la Mayo Clinic (4) portant sur 212 patients d'âge moyen de 32 ans suggère que la mortalité est semblable à celle de la population générale après 20 ans de suivi (taux de survie au terme du suivi à  $90 \pm 3\%$ ) mais que la morbidité est conséquente puisque 24% des patients ont bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique et 5% d'une chirurgie de l'aorte ascendante au cours du suivi. La 2<sup>ème</sup> étude réalisée au Canada (3) a inclus 642 patients bicuspidés d'âge moyen de 35 ans et a montré que la mortalité n'était pas différente de celle de la population générale après 9 ans de suivi (taux de survie au terme du suivi à  $96\% \pm 1$ ) mais que la morbidité était importante puisque 22% des patients ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque.

Son origine semble être génétique, avec une transmission autosomique dominante à pénétrance variable (5), impliquant plusieurs gènes (6, 7) non encore tous identifiés codant

pour des éléments protéiques constitutifs de la matrice extracellulaire qui semblent être impliqués dans ce processus. De multiples voies de signalisation (TGF- $\beta$ , VEGF, Notch, Wnt/ $\beta$ -caténine ou encore Gata) semblent avoir un rôle dans la genèse de la valve aortique (8). Ainsi, une altération de ces voies pourrait contribuer à la formation d'une valve bicuspidie. Actuellement, les éléments les plus solides concernent deux mutations mises en évidence en 2005 par Garg, *et al.* (9) dans le gène *NOTCH1* (R1108X et H1505del), gène localisé sur le chromosome 9q34.35. Ce gène code pour une protéine transmembranaire qui active une voie de signalisation ayant un rôle majeur dans l'embryologie cardiaque incluant la formation de la valve aortique et pulmonaire ainsi que le développement de l'aorte et des gros vaisseaux (10). Une implication du chromosome X est également évoquée devant la prédominance masculine et son association au syndrome de Turner (11, 12). D'autres ont montré qu'il existe un lien entre la forme familiale de la bicuspidie, la présence de malformations cardiaques et les chromosomes 5q, 13q et 18q (13, 14). Chez les apparentés au premier degré, on trouve une bicuspidie dans environ 9% des cas (1) d'où l'importance du dépistage familial.

Longtemps asymptomatique, la bicuspidie aortique est souvent découverte de façon fortuite sur une échocardiographie systématique ou révélée par une anomalie auscultatoire, par des complications valvulaires ou vasculaires aortiques (15). Toutefois, elle peut être parlante dès la naissance nécessitant alors une intervention rapide.

La classification de Sievers et Schmidke (16) est la plus utilisée et repose sur des critères anatomiques et fonctionnels, permettant de classer la bicuspidie aortique en 3 types. Ainsi, le critère majeur, à savoir le nombre de raphés, détermine le type de bicuspidie. Les types 0, 1 et 2 correspondent respectivement à l'absence, la présence d'un et de deux raphés. S'ajoutent deux critères mineurs, le premier décrivant la localisation des valves ou des raphés, le second la fonction valvulaire (normale, sténose prédominante, régurgitation prédominante, association d'une sténose et d'une régurgitation).

La bicuspidie de type 1 est la forme la plus fréquente (environ 90% des cas) et comprend une fusion symphysaire de deux sigmoïdes qui forment un raphé et trois sinus de Valsalva. Ce raphé est composé de fibrose et de calcification et favorise le processus de dégénérescence accélérée avec l'âge.

Dans la majorité des cas, le raphé fusionne les deux sigmoïdes coronaires (droite et gauche). La bicuspidie de type 0 (absence de raphé associé à deux sinus de Valsalva) est la forme dite classique mais ne représente que 6 à 7% des cas. Le type 2 qui comporte deux raphés avec une ouverture réduite et excentrée est plus rare (environ 5% des cas).

Les anomalies histologiques concernent à la fois les sigmoïdes aortiques mais également l'ensemble de la racine aortique ce qui conduit à considérer bicuspidie aortique et dilatation aortique comme l'expression d'une même maladie génétique.

En effet, la bicuspidie aortique est associée à une dilatation de l'aorte ascendante dans près de 50% des cas (prévalence variable selon les études) en particulier au niveau de l'aorte tubulaire et peut être potentiellement évolutive. Elle apparaît indépendamment de la pathologie valvulaire (1, 17) et peut exister très tôt chez le nourrisson in utero. Les mécanismes à l'origine de l'atteinte aortique sont encore incomplètement compris, mais associent, dans des proportions variables, une fragilité constitutionnelle liée à une origine embryologique commune de la valve aortique et de l'arche aortique, et à la modification des contraintes hémodynamiques engendrées par la morphologie spécifique de la valve aortique bicuspidie. La complication vasculaire la plus redoutée est la dissection et/ou la rupture aortique qui semblent toutefois être peu fréquentes (18).

Par ailleurs, elle peut se compliquer à plus ou moins long terme d'une atteinte fonctionnelle sévère de l'appareil valvulaire aortique sur un mode fuyant et/ou sténosant (pouvant faire ainsi le lit d'endocardite).

Les objectifs de notre travail étaient d'étudier les caractéristiques cliniques et

échocardiographiques de patients porteurs d'une bicuspidie sans indication opératoire au moment du diagnostic, d'évaluer la morbi-mortalité à long terme et de suivre l'évolution de l'atteinte valvulaire aortique et des diamètres de l'aorte ascendante dans cette population.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **Population d'étude**

Du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 31 décembre 2017, les patients chez qui le diagnostic de bicuspidie aortique a été porté au sein du laboratoire d'échographie du CHU d'Amiens ( $n = 541$ ), ont été identifiés de façon prospective et inclus dans une base de données électronique. Le suivi a été complété jusqu'au mois de mai 2018.

Les critères d'exclusion pour cette étude étaient les suivants : 1) Les patients porteurs d'une fuite mitrale de grade II ou plus, 2) Les patients porteurs de prothèses valvulaire, d'une autre cardiopathie congénitale, de sténose aortique sous valvulaire ou supra valvulaire ou d'une obstruction dynamique intraventriculaire gauche, 3) Les patients ayant une indication chirurgicale d'emblée ou ayant été opérés dans les 6 mois suivant la découverte de la bicuspidie, 4) les patients dont le diagnostic de bicuspidie valvulaire aortique a été réalisé au décours d'une endocardite infectieuse ou d'une dissection aortique et 5) Les patients ayant refusé de participer à l'étude. Au total, 350 patients ont été inclus dans cette étude.

### **Caractéristiques générales**

Nous avons recueilli les caractéristiques démographiques et cliniques au moment de l'inclusion comprenant l'âge, le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, obésité, tabagisme actif), la présence d'une fibrillation atriale (FA) ou d'une cardiopathie ischémique (définie par un antécédent de syndrome coronarien aigu, d'une coronaropathie confirmée par angiographie [sténose  $\geq 50\%$

du tronc commun ou  $\geq 70\%$  de la coronaire droite de l'interventriculaire antérieure ou de la circonflexe], ou par un antécédent de revascularisation coronaire), la présence d'une insuffisance rénale et l'ensemble des comorbidités. La pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient mesurées pour tous les patients au moment de l'échocardiographie. L'index de comorbidité de Charlson, détaillé dans l'annexe I, a été calculé pour tous les patients (19).

### ***Circonstances de découverte***

Nous avons précisé le mode découverte de la bicuspidie (à savoir s'il s'agissait d'une découverte fortuite, d'une découverte au cours d'une enquête familiale ou dans le cadre de l'exploration d'un souffle, d'un rétrécissement aortique (RA), d'une insuffisance aortique (IA), d'une coarctation de l'aorte ou d'une dilatation de l'aorte ascendante).

### ***Paramètres cliniques***

Nous avons précisé la symptomatologie à l'inclusion, en utilisant le stade NYHA (New York Heart Association) pour évaluer la dyspnée et en recherchant la présence ou non d'un angor d'effort.

### **Paramètres échographiques**

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie complète dans le laboratoire d'échographie du CHU d'Amiens. Les mesures étaient établies sur la moyenne de trois cycles cardiaques. La surface aortique était calculée en utilisant l'équation de continuité  $S_{ao} = (\pi R^2/4) \times ITV_{aortique}/ITV_{sous\ aortique}$ . Le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG) était mesuré en para-sternal grand axe en zoomant sur la valve aortique en systole. L'ITV sous aortique était mesurée en apical 5 cavités et le gradient moyen aortique ainsi que la Vmax par différentes voies (apical 5 cavités, para-sternal droit, sus-sternal et sous costale). La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était estimée par

le Simpson biplan ou de façon visuelle quand la réalisation du Simpson était difficile. Les diamètres ventriculaires gauches et les épaisseurs pariétales étaient mesurés en télé-diastole et télé-systole en mode temps mouvement (TM) quand cela était possible ou en bidimensionnel en para-sternal grand axe. Nous avons utilisé la classification de Rosenhek afin de quantifier le degré de calcification valvulaire aortique à l'échocardiographie (20).

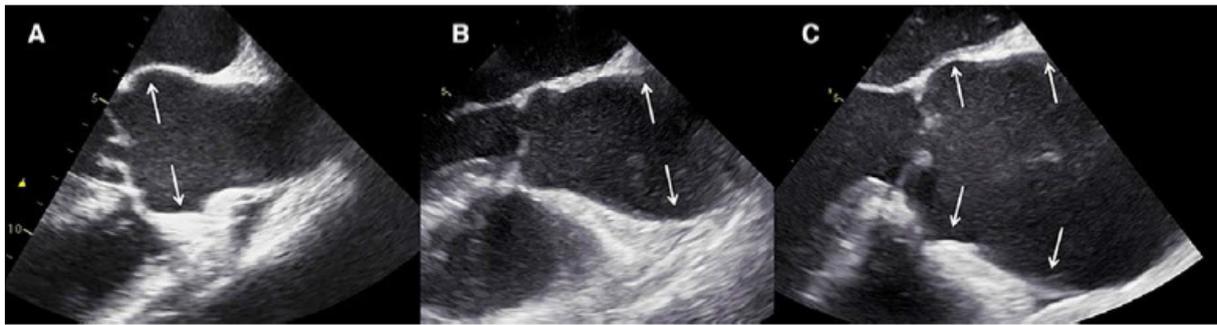
L'aorte ascendante a été mesurée par échocardiographie en incidence para sternale haute. Le diamètre des sinus de Valsalva (SV), le diamètre de la jonction sino-tubulaire (JST) et le diamètre du manchon ascendant (MA) ont été mesurés en accord avec les recommandations (bord d'attaque à bord d'attaque) (21).

Le diagnostic de RA était porté lorsque la surface valvulaire aortique était inférieure à 2 cm<sup>2</sup> et l'insuffisance aortique a été gradée de I à IV selon une approche multiparamétrique en utilisant les différents paramètres de quantifications disponibles et était considérée comme significative à partir d'un grade II. La surface de l'oreillette gauche a été mesurée en apical 4 cavités.

Nous avons défini une valve bicuspidée sans atteinte fonctionnelle comme ne comportant ni insuffisance aortique significative (IA < grade II), ni de rétrécissement aortique significatif (surface aortique > 2 cm<sup>2</sup>).

Une dilatation de l'aorte ascendante était définie par une dilatation d'un de ses segments (SV, JST ou MA) à plus de 40 mm, puis, nous avons réalisé une classification de cette dilatation selon 3 types (Figure 1) :

- Le type A comporte un diamètre des SV > 40 mm et un MA < 40 mm.
- Le type B est défini par un diamètre du MA > 40 mm et un SV < 40 mm.
- Le type C est défini par une dilatation dite « homogène » avec des SV et un MA supérieurs à 40 mm.



*Figure 1. Classification en 3 types de la dilatation de l'aorte ascendante.*

## **Suivi**

Le suivi médian a été de 78 [30-115] mois. Chez les patients survivants ( $n = 316$ ), le suivi a été mené jusqu'à la fin de l'étude (2017 ou 2018) pour 92% ( $n = 287$ ) d'entre eux. Il a porté sur différents paramètres cliniques et échographiques dont la survenue de complications valvulaires et leurs éventuelles conséquences (apparition ou progression d'une valvulopathie aortique (sténosante ou fuyante) et survenue d'épisode d'endocardite infectieuse) et vasculaires (formation ou progression d'une dilatation de l'aorte thoracique et dissection aortique). Les patients étaient suivis soit au CHU d'Amiens, soit en ville par leur cardiologue traitant. Les indications opératoires étaient prises par le cardiologue du patient en accord avec les recommandations en vigueur. Les causes des décès étaient recueillies à partir des comptes rendus d'hospitalisation, des certificats de décès, des rapports d'autopsie ou en contactant les médecins traitants et les cardiologues des patients. L'analyse de l'évolution de l'atteinte valvulaire aortique et des diamètres de l'aorte ascendante a pu être effectuée chez les 106 patients qui ont bénéficié d'au moins une échocardiographie au cours du suivi.

## **Etude statistique**

Nous avons utilisé le logiciel SPSS v 18.0 (IBM) pour les analyses statistiques. Les variables continues étaient exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) et les variables ordinales en nombre et pourcentage. Les patients ont été séparés de façon rétrospective en 3 groupes selon la présence ou non d'une atteinte valvulaire puis en 4 groupes selon la présence ou non d'une dilatation aortique et le type de dilatation aortique. Les relations entre les variables continues et les différents groupes étaient calculées en utilisant le test ANOVA. Le test du  $\chi^2$  était utilisé pour analyser la relation entre les quatre groupes et les variables ordinales. La significativité entre le groupe de référence et les autres groupes était recherchée s'il y avait une différence significative globale. Les différences individuelles étaient recherchées en utilisant le test de Tukey pour les variables à distribution normale. Les taux d'événements  $\pm$  erreur standard ont été estimés par des courbes de survie de Kaplan-Meier et comparés par le test log-Rank.

## **RÉSULTATS**

### **Caractéristiques démographiques et cliniques de la population à l'inclusion**

Les caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion sont résumées dans le Tableau 1. L'âge moyen était de 53 ans avec une nette prédominance masculine (71,1%, soit un sexe ratio de 2,5 hommes pour 1 femme). L'étude des facteurs de risque cardiovasculaire retrouvait une part importante de patients hypertendus (46,8%). Trois cent trente-trois patients présentaient une dyspnée stade NYHA 1-2 au moment du diagnostic. Dans 44% des cas, une sténose aortique était associée à la bicuspidie contre seulement 25% d'insuffisance aortique. Cent trente-neuf patients (40%) avaient une aorte dilatée à l'inclusion.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la population étudiée

	Population (n = 350 patients)
Age (années)	53 ± 16
Sexe masculin	249 (71.1%)
Poids (kg)	78 ± 17
Taille (cm)	171 ± 8
Surface corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	1.98 ± 0.23
NYHA 1-2	333 (95.1%)
NYHA 3-4	17 (4.9%)
ANGOR	29 (8.2%)
HTA	164 (46.8%)
Diabète	48 (13.7%)
FA	136 (38.8%)
Coronaropathie	31 (9.5%)
Indice de Charlson	1.14 ± 1.7
RA (SAO < 2 cm <sup>2</sup> )	154 (44%)
IA ≥ grade II	87 (25%)
Dilatation de l'aorte ascendante	139 (40%)

Les variables continues à distribution normale sont exprimées en moyenne ± 1 déviation standard et les variables catégorielles en nombres et pourcentages.

RAC : rétrécissement aortique calcifié ; SAO : surface aortique ; IA : insuffisance aortique

### Mode de découverte

Dans notre population, la découverte de la bicuspidie s'est faite le plus souvent de façon fortuite (48%). Arrive secondairement un mode de découverte au décours d'un bilan de rétrécissement aortique (23,3%) puis dans le cadre d'un bilan de souffle dans l'enfance (10,5%). Plus rarement, elle s'est faite au cours d'une enquête familiale (4,4) ou encore dans le cadre d'une coarctation de l'aorte (1,2%) (Figure 2).

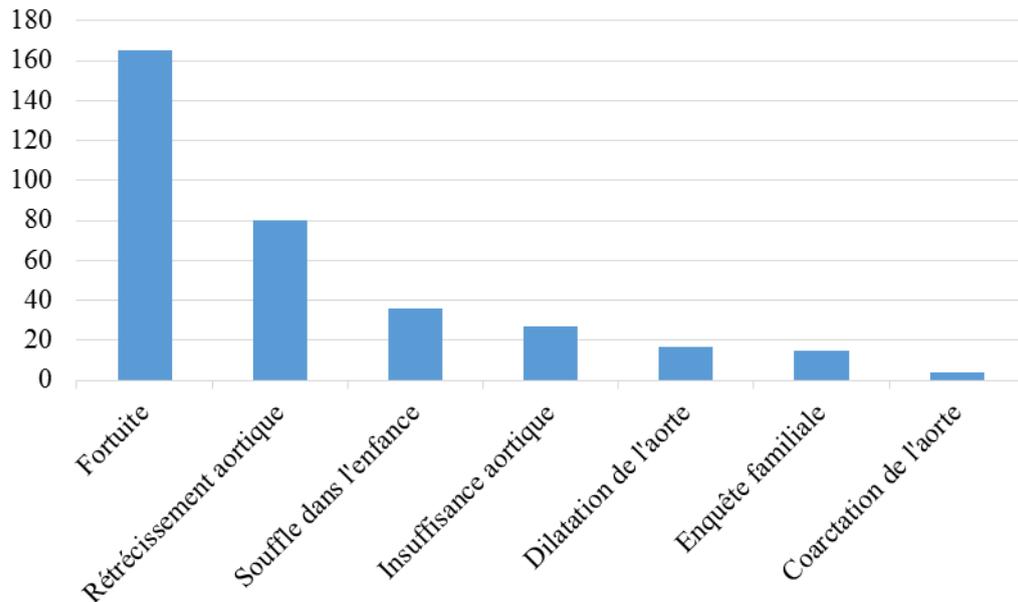


Figure 2. Mode de découverte de la bicuspidie valvulaire aortique

## Etude valvulaire

### *Calcifications valvulaires aortiques*

Nous avons évalué le degré de calcification valvulaire aortique à l'aide de la classification proposé par Rosenhek, *et al.* (20) (Figure 3). Parmi les 350 patients, 53% ( $n = 185$ ) ne présentaient aucune calcification. 21% ( $n = 75$ ) avaient des calcifications minimales, 17% ( $n = 58$ ) avaient des calcifications modérées et 9% ( $n = 32$ ) des calcifications sévères.

En considérant les calcifications modérées et sévères comme des calcifications significatives, nous avons trouvé 26% des sujets atteints de calcifications significatives ( $n = 90$ ).

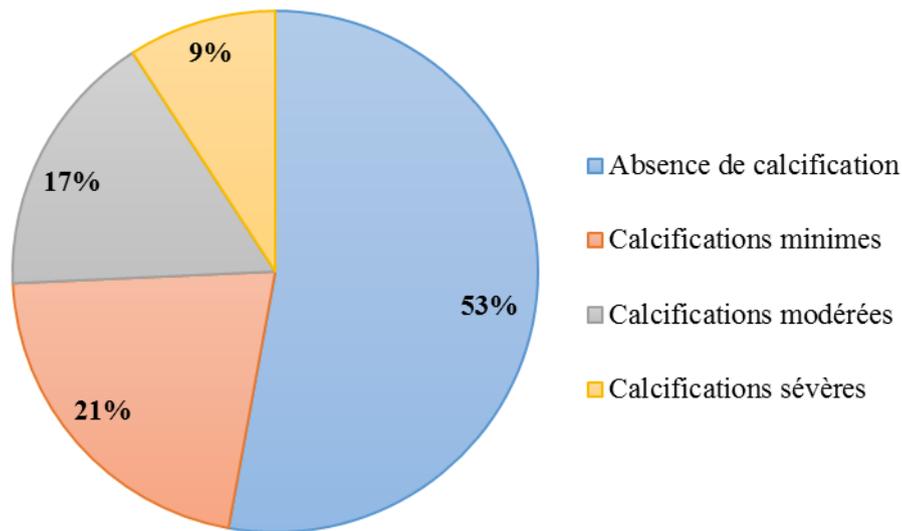


Figure 3. Calcifications selon le score de Rosenhek, et al. (20).

#### ***Etude selon l'atteinte valvulaire***

Les patients porteurs d'un RA étaient plus âgés ( $p < 0,001$ ), plus souvent diabétiques ( $p < 0,05$ ), hypertendus ( $p < 0,05$ ) et avaient un index de comorbidité de Charlson ainsi qu'un Euroscore logistique plus élevés ( $p < 0,05$ ) comparativement aux sujets ayant des valves saines (Tableau 2). Cliniquement, ils avaient une valeur de la créatinine plus importante que les sujets à valve saine ( $p < 0,05$ ). Concernant les paramètres échographiques, ils présentaient logiquement une surface valvulaire aortique indexée et non indexée plus petites ( $p < 0,001$ ) ainsi que des valeurs de la vitesse maximale transaortique et du gradient moyen transaortique plus grandes ( $p < 0,001$ ). Ils avaient par ailleurs une surface de l'oreillette gauche plus importante que celle de la population ayant des valves aortiques saines ( $p < 0,001$ ).

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et paramètres échographiques en fonction de la présence ou non d'une dysfonction valvulaire

Variable	Valve « saine » (n = 128)	Rétrécissement aortique (n = 135)	Insuffisance aortique (n = 68)	Maladie aortique (n = 19)	P
<b>Caractéristiques démographiques et cliniques</b>					
Age (années)	48 ± 15	60 ± 16†	50 ± 16	54 ± 15	< 0.001
Sexe masculin (% , n)	85 (66.4%)	93 (68.9%)	55 (80.9%)	16 (84.2%)	0.091
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1.95 ± 0.2	1.99 ± 0.2	2 ± 0.19	1.98 ± 0.19	0.384
NYHA (% , n)					
1-2	126 (98.4%)	125 (92.6%)	65 (95.6%)	17 (89.5%)	0.100
3-4	2 (1.6%)	10 (7.4%)*	3 (4.4%)	2 (10.5%)	
Angor (% , n)	6 (4.7%)	17 (102.6%)	6 (8.8%)	0 (0%)	0.065
Créatinine (µmol/l)	50 ± 43	76 ± 70*	53 ± 61	40 ± 43	<b>0.007</b>
<b>Antécédents et facteurs de risque</b>					
Hypertension (% , n)	45 (35.2%)	81 (60%)*	31 (45.6%)	7 (36.8%)	<b>0.001</b>
Diabète (% , n)	12 (9.4%)	31 (23%)*	4 (5.9%)	1 (5.3%)	<b>0.001</b>
Coronaropathie (% , n)	10 (7.8%)	14 (10.3%)	6 (8.8%)	1 (5.3%)	0.70
Fibrillation atriale (% , n)	50 (39.1%)	52 (38.5%)	28 (41.2%)	6 (31.7%)	0.900
Endocardite (% , n)	4 (3.1%)	3 (2.2%)	2 (2.9%)	0 (0%)	0.860
Index de comorbidité de Charlson	0.95 ± 1.6	1.65 ± 1.9*	0.50 ± 0.9	0.95 ± 1.1	< <b>0.001</b>
Euroscore logistique (%)	2.4 ± 1.7	5.4 ± 8.9*	2.5 ± 1.7	3.7 ± 2.2	0.095
<b>Paramètres échocardiographiques</b>					
<b>Valve aortique et aorte ascendante</b>					
Chambre de chasse ventriculaire gauche (mm)	22 ± 2.5	23 ± 2.5	26 ± 3.5†	25 ± 3.2*	< <b>0.001</b>
Surface valvulaire aortique (cm <sup>2</sup> )	2.35 ± 0.9	1.22 ± 0.6†	2.87 ± 1.2*	1.59 ± 0.6*	< <b>0.001</b>
Surface valvulaire aortique indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	1.29 ± 0.5	0.62 ± 0.3†	1.62 ± 0.7*	0.86 ± 0.3*	< <b>0.001</b>
Vitesse maximale transaortique (m/s)	1.9 ± 0.9	3.5 ± 1†	2.2 ± 1	3.7 ± 1†	< <b>0.001</b>
Gradient moyen transaortique (mmHg)	11 ± 14	33 ± 19†	12 ± 11	37 ± 23†	< <b>0.001</b>
Sinus de Valsalva (mm)	37 ± 6	36 ± 6	41 ± 6*	41 ± 4*	< <b>0.001</b>
Manchon ascendant (mm)	37 ± 7	38 ± 7	40 ± 7*	44 ± 6†	< <b>0.001</b>
<b>Fonction ventriculaire gauche</b>					
Diamètre télédiastolique (mm)	51 ± 6	51 ± 7	60 ± 7†	59 ± 4†	< <b>0.001</b>
Diamètre télésystolique (mm)	32 ± 6	32 ± 8	40 ± 7†	39 ± 7†	< <b>0.001</b>
Fraction d'éjection (%)	64 ± 7	62 ± 10	59 ± 9†	60 ± 10	<b>0.002</b>
Surface de l'oreillette gauche (cm <sup>2</sup> )	19 ± 5	22 ± 6†	21 ± 6*	22 ± 6*	<b>0.002</b>

Les variables continues à distribution normale sont exprimées en moyenne ± 1 déviation standard et les variables catégorielles en nombres et pourcentages.

NYHA signifie New York heart association class

\* p < 0,05 chaque groupe versus groupe valve saine † p < 0,001 chaque groupe versus groupe valve saine

Parmi les 350 patients, 145 (41%) n'avaient pas de fuite aortique (Figure 4). 34% (n = 118) avaient une fuite non significative (grade 1) et 87 patients (25%) avaient une insuffisance aortique significative (grade ≥ 2). Chez les patients porteurs d'une fuite aortique significative, on trouvait une majorité de fuites aortiques grade 2 (60%, n = 52). 25% des patients (n = 22) étaient porteurs d'une fuite de grade 3 et 15% (n = 13) d'un grade 4.

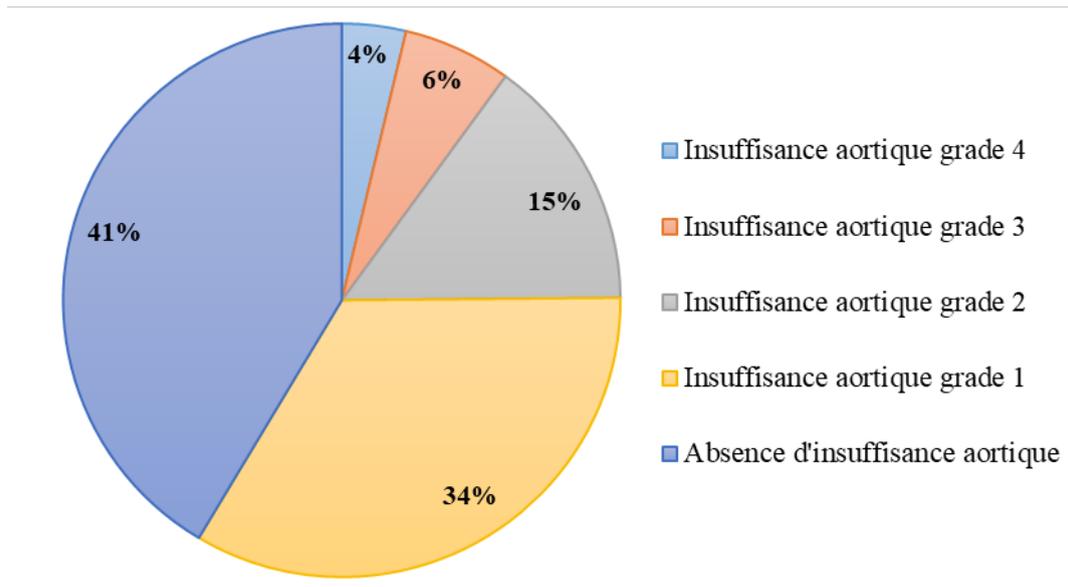


Figure 4. Répartition des patients bicuspidés en fonction du grade de l'insuffisance aortique.

Ainsi, les patients porteurs d'une IA significative avaient des ventricules gauches plus dilatés tant sur les diamètres télédiaistoliques que télésystoliques ainsi qu'une FEVG plus basse (tous les  $p < 0,001$ ) par rapport au groupe de référence. Tous les diamètres aortiques étaient plus importants chez les patients porteurs d'une insuffisance aortique significative aussi bien au niveau de la CCVG ( $p < 0,001$ ) que des SV ( $p < 0,05$ ) et du MA ( $p < 0,05$ ). La valeur de la surface valvulaire aortique était également plus grande ( $p < 0,05$ ) comparativement aux patients avec valves saines.

### Etude de l'aorte

L'étude des diamètres aortiques montrait que 40% ( $n = 139$ ) de la population avaient une dilatation de l'aorte (diamètre  $> 40$  mm) avec des diamètres au niveau des SV et/ou du MA supérieurs à 40 mm. 17% ( $n = 59$ ) des patients avaient un diamètre de l'aorte compris entre 40 et 44 mm et 23% avaient un diamètre  $\geq 45$  mm (dont 15% ( $n = 51$ ) entre 45 et 49 mm et 8% ( $n = 29$ )  $\geq 50$  mm (Figure 5)).

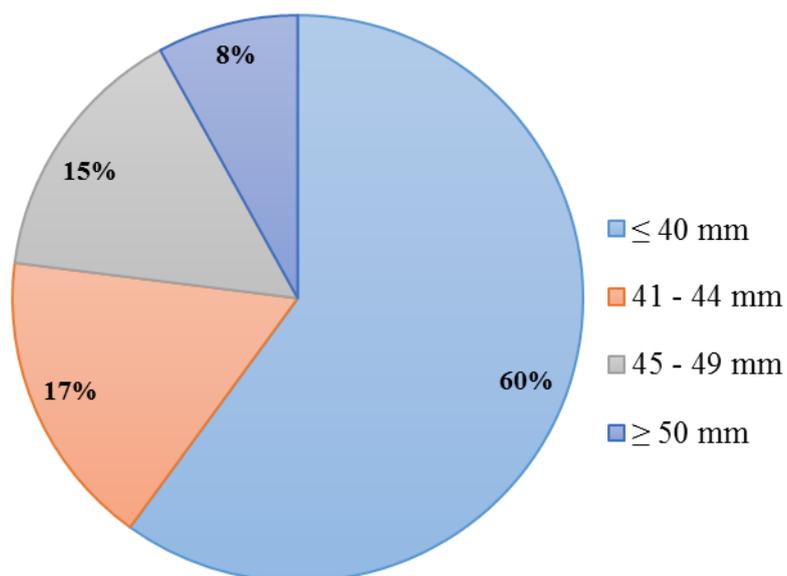


Figure 5. Distribution des diamètres de l'aorte.

En nous référant à la classification proposée, nous avons trouvé que 15% des patients avaient une dilatation de type B, 14% des patients de type C et 11% de type A (Figure 6).

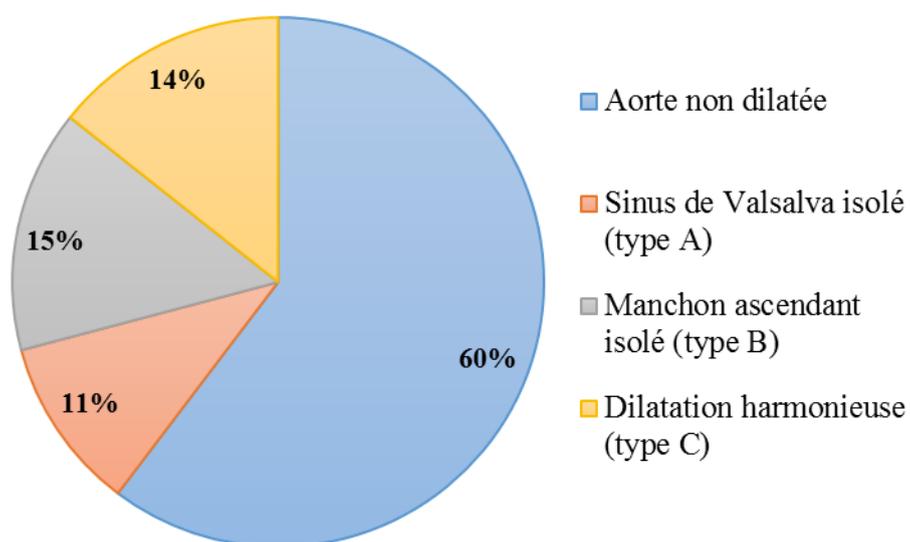


Figure 6. Localisation de la dilatation aortique.

Nous avons pu constater une prédominance masculine encore plus marquée chez les patients porteurs d'une dilatation isolée des SV ( $p < 0,001$ ) (Tableau 3) comparativement aux patients sans aorte dilatée. Par ailleurs, chez les patients ayant une aorte dilatée isolée des SV (type A), la FEVG était significativement plus basse ( $p < 0,05$ ) contrairement aux diamètres ventriculaires gauches qui étaient plus importants ( $p < 0,001$ ) tout comme la valeur de la CCVG ( $p < 0,001$ ), la surface valvulaire aortique ( $p < 0,05$ ) ou encore les différentes mesures de l'aorte ( $p < 0,001$ ) par rapport aux patients avec une aorte non dilatée. Une IA significative était plus souvent associée en cas de dilatation des SV ( $p < 0,05$ ) contrairement au RA qui était moins fréquent en cas de dilatation des SV ( $p < 0,05$ ) par rapport aux patients ayant une aorte non dilatée.

En cas de dilatation isolée du MA (type B), la surface corporelle était plus importante ( $p < 0,05$ ). Le diamètre télédiastolique ( $p < 0,001$ ), la CCVG ( $p < 0,001$ ) et les différents diamètres de l'aorte ( $p < 0,001$ ) étaient plus importants chez les patients porteurs d'une dilatation du MA comparativement aux patients avec une aorte non dilatée. Une IA significative était plus souvent associée en cas de dilatation du MA ( $p < 0,05$ ) et la vitesse maximale transaortique ( $p < 0,05$ ) et le gradient moyen transaortique ( $p < 0,05$ ) étaient plus importants qu'en cas d'aorte non dilatée.

En cas de dilatation harmonieuse de l'aorte (type C), la prédominance masculine était plus prononcée ( $p < 0,001$ ) que chez les patients avec une aorte non dilatée. La surface corporelle était plus importante ( $p < 0,001$ ) tout comme les diamètres ventriculaires gauches ( $p < 0,001$ ), la CCVG ( $p < 0,001$ ), la surface valvulaire aortique ( $p < 0,001$ ) ou encore les différentes mesures segmentaires de l'aorte ( $p < 0,001$ ). Une IA significative était plus souvent associée en cas de dilatation harmonieuse de l'aorte ( $p < 0,001$ ) (Tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques cliniques et paramètres échographiques en fonction de la présence ou non d'une dilatation de l'aorte et de sa localisation

Variable	Aorte non dilatée (n = 211)	Dilatation des sinus (n = 37)	Dilatation du manchon (n = 52)	Dilatation harmonieuse (n = 50)	P global
<b>Caractéristiques démographiques et cliniques</b>					
Age (années)	51 ± 17	52 ± 16	55 ± 14	57 ± 12	0.073
Sexe masculin (% , n)	112 (61.2%)	39 (90.7%)†	40 (66.7%)	58 (90.6%)†	< 0.001
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1.91 ± 0.23	2 ± 0.22†	1.99 ± 0.19*	2.1 ± 0.21†	< 0.001
NYHA (% , n)					
1-2	173 (94.5%)	41 (95.3%)	55 (93.3%)	63 (98.4%)	
3-4	10 (5.5%)	2 (4.7%)	4 (6.7%)	1 (1.6%)	0.556
Angor (% , n)	16 (8.7%)	4 (9.3%)	4 (6.7%)	5 (7.8%)	0.953
Créatinine (µmol/l)	66 ± 72	55 ± 46	52 ± 42	58 ± 47	0.432
<b>Antécédents et facteurs de risque</b>					
Hypertension (% , n)	81 (44.3%)	20 (46.7%)	30 (50%)	33 (51.6%)	0.728
Diabète (% , n)	27 (14.8%)	4 (9.3%)	9 (15%)	8 (12.5%)	0.792
Coronaropathie (% , n)	15 (8.2%)	7 (16.3%)	5 (8.3%)	4 (6.2%)	0.49
Fibrillation atriale (% , n)	70 (38.3%)	19 (44.2%)	22 (36.7%)	25 (39.1%)	0.882
Endocardite (n , %)	4 (2.2%)	3 (7%)	1 (1.7%)	1 (1.6%)	0.273
Index de comorbidité de Charlson	1.3 ± 1.8	1.4 ± 2	0.8 ± 1.1	0.8 ± 1.2	0.061
Euroscore logistique (%)	4.8 ± 8	4.3 ± 4	2.8 ± 2	3.9 ± 3	0.575
<b>Paramètres échocardiographiques</b>					
<b>Valve aortique et aorte ascendante</b>					
Chambre de chasse ventriculaire gauche (mm)	22 ± 2.5	25 ± 3.3†	24 ± 3.4†	25 ± 3†	< 0.001
Surface valvulaire aortique (cm <sup>2</sup> )	1.53 ± 0.85	2 ± 1.23*	1.59 ± 0.94	2.3 ± 1.12†	< 0.001
Surface valvulaire aortique indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.86 ± 0.55	1.03 ± 0.67	0.76 ± 0.40	1.21 ± 0.61*	0.005
Vitesse maximale transaortique (m/s)	2.75 ± 1.23	2.51 ± 1.35	3.25 ± 1.41*	2.55 ± 1.17	0.013
Gradient moyen transaortique (mmHg)	22 ± 19	20 ± 21	32 ± 26*	18 ± 17	0.003
Insuffisance aortique ≥ grade II (% , n)	26 (14.2%)	14 (32.6%)*	15 (25%)*	32 (50%)†	< 0.001
Rétrécissement aortique < 2 cm <sup>2</sup> (% , n)	90 (49.5%)	9 (20.9%)*	28 (46.7%)	27 (42.2%)	0.008
Sinus de Valsalva (mm)	33 ± 4	42 ± 3†	36 ± 2†	45 ± 4†	< 0.001
Manchon ascendant (mm)	33 ± 4	36 ± 3†	44 ± 4†	46 ± 4†	< 0.001
<b>Fonction ventriculaire gauche</b>					
Diamètre télédiastolique (mm)	51 ± 7	57 ± 9†	55 ± 8†	57 ± 6†	< 0.001
Diamètre télésystolique (mm)	32 ± 8	38 ± 9†	34 ± 7	37 ± 7†	< 0.001
Fraction d'éjection (%)	63 ± 9	59 ± 11*	63 ± 7	61 ± 9	0.024
Surface de l'oreillette gauche (cm <sup>2</sup> )	20 ± 6	21 ± 6	22 ± 6	23 ± 6	0.081

Les variables continues à distribution normale sont exprimées en moyenne ± 1 déviation standard et les variables catégorielles en nombres et pourcentages,

NYHA signifie New York heart association class

\* p < 0,05 chaque groupe versus groupe aorte non dilatée † p < 0,001 chaque groupe versus groupe aorte non dilatée

## Patients opérés au cours du suivi

Au cours du suivi médian de 78 [30-115] mois, 29% (n = 102) des patients ont bénéficié d'un geste opératoire, en moyenne à 37 mois après la première échographie qui a porté le diagnostic de bicuspidie. Parmi eux, l'intervention la plus fréquemment réalisée (59%, n = 60) était le remplacement isolé de la valve aortique (plus souvent par une prothèse mécanique

( $n = 36$ , 60%) que par une bioprothèse (40%,  $n = 24$ ). Arrive ensuite dans 21% des cas ( $n = 21$ ) l'intervention de Bentall (dont 14 mécaniques et 7 biologiques) suivie par le remplacement de l'aorte tubulaire (manchon ascendant) par un tube sus coronaire associé à un remplacement de la valve aortique (9%,  $n = 9$ ) soit par prothèse mécanique ( $n = 5$ ) ou biologique ( $n = 4$ ). La chirurgie conservatrice était plus rare avec la réalisation d'une plastie aortique dans 5% des cas ( $n = 5$ ), d'un Tirone-David dans 3% des cas ( $n = 3$ ) d'une procédure de Ross dans 3% des cas ( $n = 3$ ) ou de la mise en place d'un tube sus coronaire associée à une plastie aortique ( $n = 1$ ) dans 1% des cas (Figure 7).

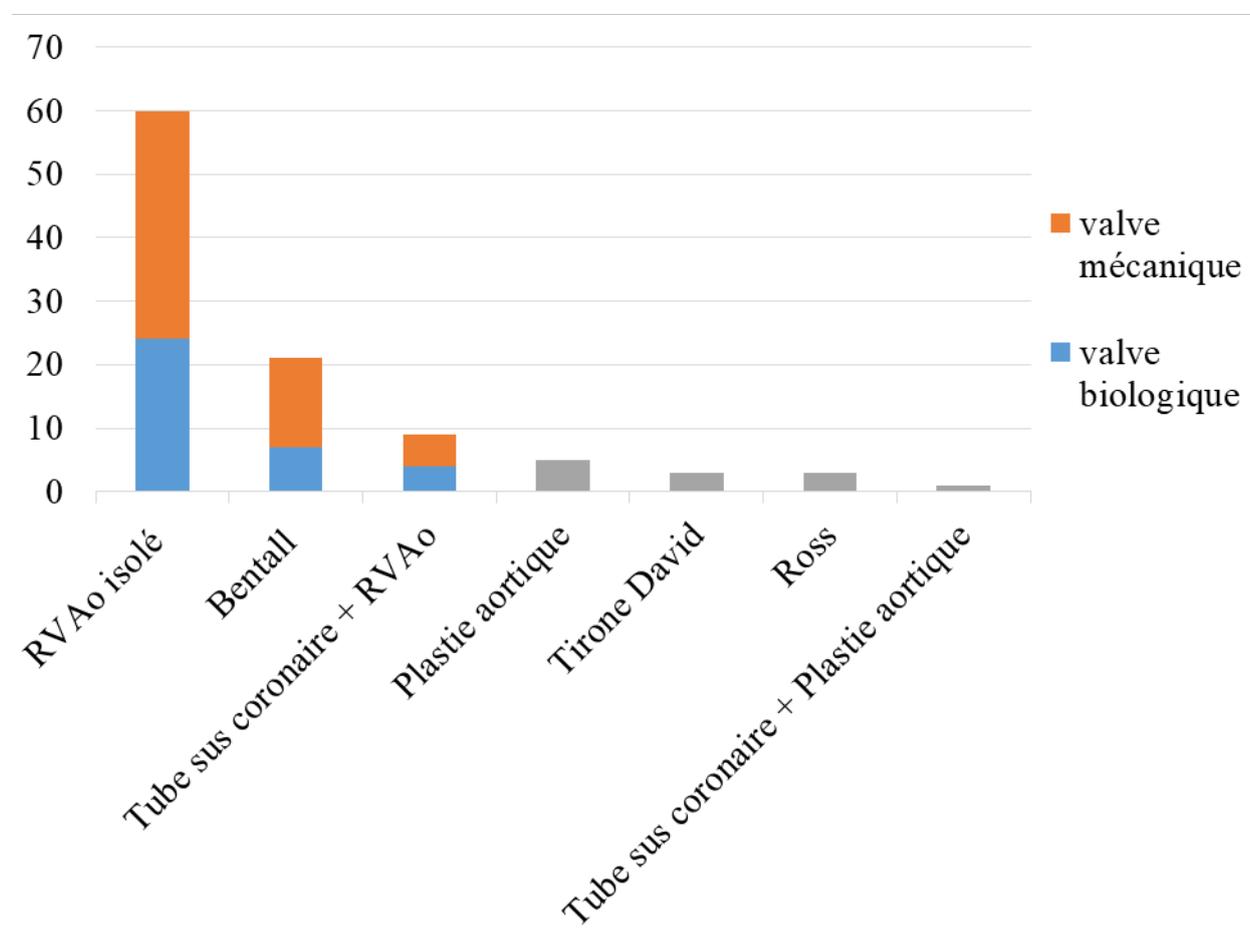


Figure 7. Nombre de patients opérés en fonction du type de geste chirurgical au cours du suivi.

RVAo : remplacement de la valve aortique

## Événements au cours du suivi

Dans notre population, 34 décès (9,7%) ont été constatés dont 12 (35%) d'origine cardiovasculaire. Le taux de survie à 5 ans était de  $93 \pm 1\%$  et à 10 ans de  $88 \pm 2\%$  (Figure 8)

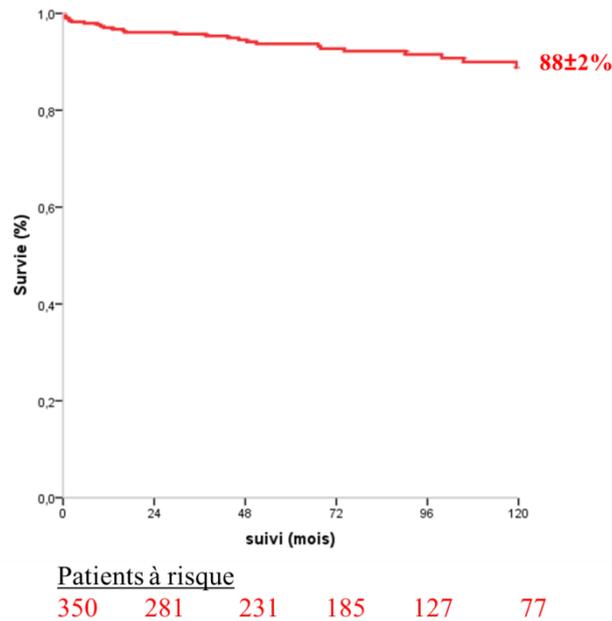


Figure 8. Survie des patients bicuspidés.

Aucune dissection aortique n'est survenue au cours du suivi. Un faible taux d'endocardite a été retrouvé (2,6% ( $n = 9$ )) dont trois opérées et un décès ont été constaté (endocardite non opérée). Cinq endocardites sont survenues sur valve aortique bicuspide native. Deux endocardites sur valve mitrale native ont été diagnostiquées au cours du suivi (une chez un patient bicuspide porteur d'un Bentall mécanique et une chez un patient ayant bénéficié d'une intervention de Tirone David). Une endocardite est survenue sur prothèse mécanique aortique (à 5 ans de la réalisation d'un Bentall mécanique) et une sur bioprothèse aortique (également à 5 ans de la réalisation d'un Bentall biologique). La présence de végétation a été objectivée chez cinq d'entre eux. Deux patients ont présenté un abcès (un sur valve aortique bicuspide native et un sur valve mécanique aortique). Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques cliniques et échographiques des patients bicuspidés ayant présenté une endocardite infectieuse au cours du suivi

	patient 1	patient 2	patient 3	patient 4	patient 5	patient 6	patient 7	patient 8	patient 9
<b>Age (années)</b>	55	40	61	53	51	81	43	52	71
<b>Sexe</b>	masculin	masculin	masculin	masculin	masculin	masculin	masculin	masculin	masculin
<b>Score Charlson</b>	1	0	0	4	1	1	1	1	7
<b>Antécédent chirurgical</b>	Bentall mécanique	Bentall mécanique	non	Bentall biologique	Tirone David	non	non	non	non
<b>Antécédent d'endocardite</b>	non	non	oui (entérocoque)	non	non	non	non	non	non
<b>Mode de découverte</b>	fièvre	fièvre	AEG + fièvre	AEG + fièvre	dorsalgie fébrile	souffle	monoarthrite du genou	monoarthrite de l'épaule	AEG+fièvre
<b>NYHA au diagnostic</b>	1	1	1	2	0	1	1	1	1
<b>Localisation de l'endocardite</b>	valve mitrale native	valve mécanique aortique (Bentall)	valve aortique native	valve biologique aortique (Bentall)	valve mitrale native	valve aortique native	valve aortique native	valve aortique native	valve aortique native
<b>Germe</b>	enterobacter faecalis	Bartonella	streptococcus oralis	streptococcus anginosus	streptococcus oralis	hémoculture négative	SAMS	SAMS	streptocoque $\beta$ hémolytique
<b>Localisation secondaire</b>	non	non	non	non	spondylodiscite	non	non	non	non
<b>Chirurgie</b>	non	REDUX par Bentall biologique	non	REDUX par Bentall biologique	non	Bioprothèse aortique	non	non	non
<b>Fraction d'éjection (%)</b>	58	70	69	65	65	50	62	60	60
<b>Type de bicuspidie</b>	0	0	0	0	1	1	nc	nc	nc
<b>Aorte dilatée</b>	oui	non	oui	non	oui	oui	non	non	oui
<b>Insuffisance aortique*</b>	non	non	oui	Grade 1	non	non	non	non	non
<b>Rétrécissement aortique*</b>	non	non	non	oui	non	oui	non	non	non
<b>Maladie aortique*</b>	non	non	non	non	non	non	non	non	non
<b>Insuffisance aortique**</b>	Grade 2	non	Grade 1	non	Grade 3 (perforation)	Grade 1	non	non	non
<b>Abcès</b>	non	oui	non	non	non	non	non	non	oui
<b>Végétation</b>	5x3mm sur valve mitrale	non visualisée	5mm sur valve aortique	non visualisée	non visualisée	6x3 mm sur valve aortique	5mm sur la valve aortique	épaississement de la sigmoïde postérieure	non visualisée

AEG : altération de l'état général ; NYHA : New York heart association class ; SAMS : staphylocoque doré Meticilline sensible ; nc : non connu

\*Au moment du diagnostic de la bicuspidie

\*\* Au moment de l'endocardite

Le taux de survie sans évènements (décès, endocardite ou dissection) à 5 ans était de  $92 \pm 2\%$  et à 10 ans de  $86 \pm 2\%$  (Figure 9).

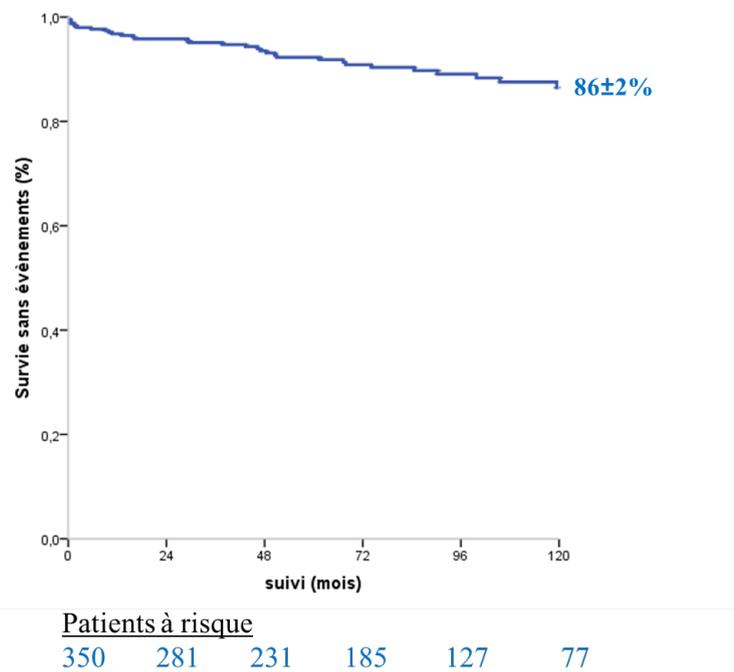


Figure 9. Survie sans évènements des patients bicuspidés.

Le taux de survie sans endocardite à 5 ans et à 10 ans était respectivement de  $98 \pm 1\%$  et  $96 \pm 2\%$  (Figure 10).

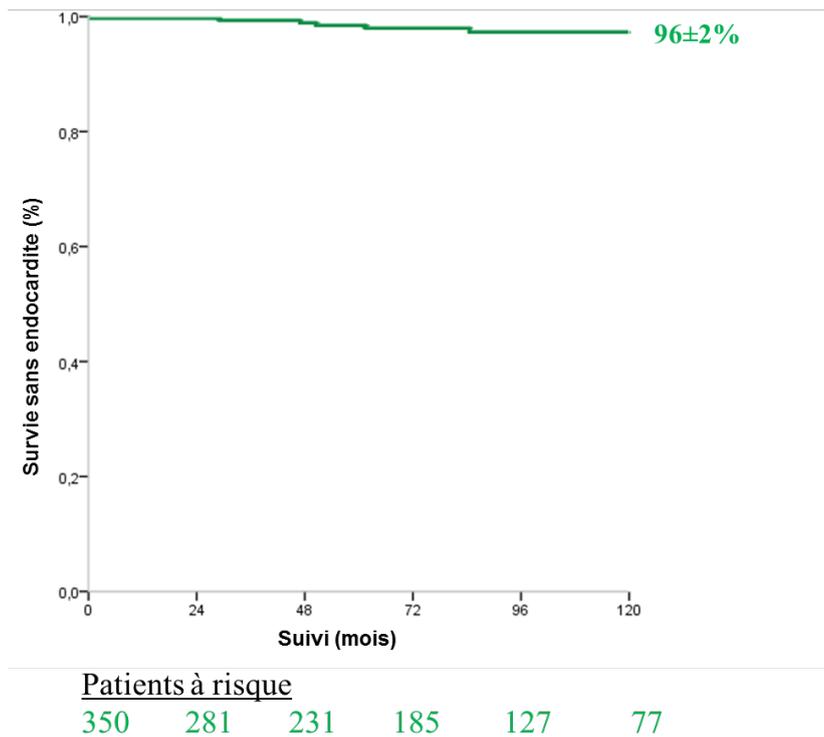


Figure 10. Survie sans endocardite des patients bicuspidés.

Les taux de survie sans intervention chirurgicale à 5 ans et à 10 ans étaient respectivement de  $91 \pm 2\%$  et  $65 \pm 4\%$  (Figure 11).

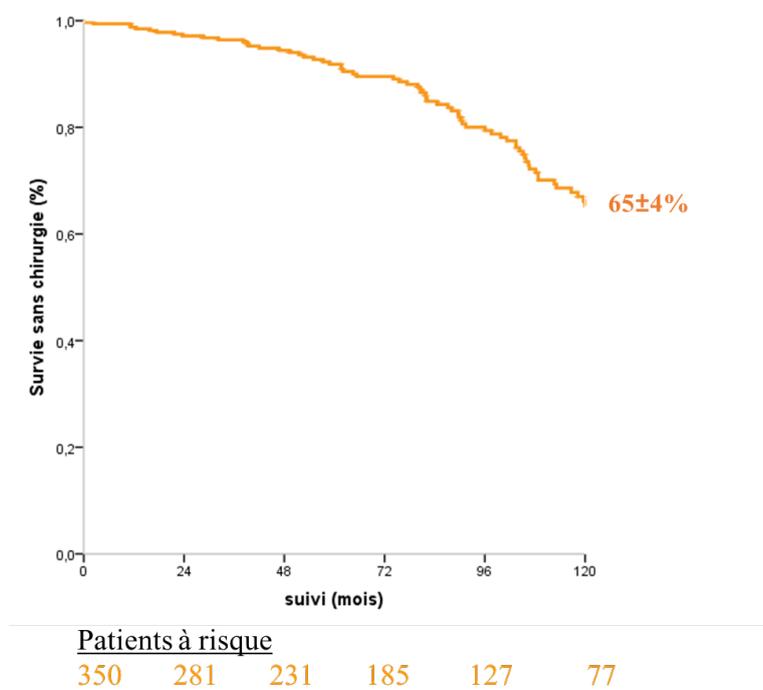


Figure 11. Survie sans chirurgie des patients bicuspidés.

## Evolution des paramètres échographiques

Parmi les 350 patients porteurs d'une bicuspidie valvulaire, nous disposons d'échocardiographies de suivi chez 106 patients. Nous avons étudié dans ce sous-groupe l'évolution des paramètres échographiques de l'atteinte valvulaire (IA et RA) et vasculaire (dilatation de l'aorte thoracique) entre la 1<sup>ère</sup> échographie (ayant fait le diagnostic) et la dernière échographie réalisée au cours d'un suivi médian de 79,5 [37,5-112] mois. En moyenne, 4,2 échographies cardiaques ont été réalisées par patient. Les caractéristiques cliniques à l'inclusion de cette sous population de l'étude sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Caractéristiques cliniques de la sous-population de patients bicuspidés étudiée

	Population (n = 106 patients)
Age (années)	50 ± 15
Sexe masculin	80 (75.5%)
Surface corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	1.99 ± 0.22
HTA	54 (50.9%)
Diabète	15 (14.2%)
Dyslipidémie	36 (34%)
Tabac	23 (21.7%)
Coronaropathie	13 (12.3%)
FA	33 (31.1%)
AVC	12 (11.3%)
BPCO	6 (5.7%)
Indice de Charlson	1.44 ± 0.96
NYHA 1-2	104 (98.1%)
NYHA 3-4	2 (1.9%)

Les variables continues à distribution normale sont exprimées en moyenne ± 1 déviation standard et les variables catégorielles en nombres et pourcentages.

HTA : hypertension artérielle ; FA : fibrillation atriale ; AVC : accident vasculaire cérébral ; BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructive

Dans cette étude de sous-groupe de patients bicuspidés, on constatait de la même façon une prédominance masculine (75,5% d'homme) avec un âge moyen de 50 ans. L'étude des facteurs de risque cardiovasculaire retrouvait une part importante de patients hypertendus (50,9%). Par ailleurs, 104 patients (98%) présentaient une dyspnée NYHA 1-2 au moment du diagnostic. L'évolution des paramètres échographiques entre la 1<sup>ère</sup> échographie cardiaque et la dernière disponible est résumée dans le Tableau 6.

Tableau 6. Evolution des paramètres échographiques entre la 1<sup>ère</sup> échographie ayant fait le diagnostic de la BAV et la dernière réalisée au cours du suivi

Variable	1 <sup>ère</sup> échocardiographie	Dernière échocardiographie	P
<b>Fonction ventriculaire gauche</b>			
Diamètre télédiastolique (mm)	54 ± 7	56 ± 8	< 0.001
Diamètre télésystolique (mm)	34 ± 7	38 ± 8	< 0.001
Fraction d'éjection (%)	63 ± 6	60 ± 8	0.017
Surface de l'oreillette gauche (cm <sup>2</sup> )	20.2 ± 5.9	22 ± 6	< 0.001
<b>Valve aortique et aorte ascendante</b>			
Insuffisance aortique ≥ grade II (%)	33 (n = 35)	40 (n = 42)	0.008
Sténose valvulaire aortique (surface < 2 cm <sup>2</sup> ) (%)	37 (n = 39)	52 (n = 55)	< 0.001
Surface valvulaire aortique (cm <sup>2</sup> )	2.3 ± 1.1	2.1 ± 1.1	< 0.001
Surface valvulaire aortique indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	1.19 ± 0.6	1.12 ± 0.7	< 0.001
Vitesse maximale transaortique (cm/s)	228 ± 90	261 ± 124	< 0.001
Gradient moyen transaortique (mmHg)	15 ± 12	21 ± 19	< 0.001
Sinus de Valsalva (mm)	38 ± 6	40 ± 6	< 0.001
Manchon ascendant (mm)	38 ± 6	41 ± 6	< 0.001

Les variables continues à distribution normale sont exprimées en moyenne ± 1 déviation standard et les variables catégorielles en nombres et pourcentages.

Entre la 1<sup>ère</sup> échographie cardiaque et la dernière pratiquée, on trouvait une majoration du diamètre télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche ( $p < 0,001$ ) ainsi qu'une augmentation de la surface de l'oreillette gauche ( $p < 0,001$ ).

### *Atteinte valvulaire*

Il y avait une progression statistiquement significative du nombre de patient présentant une insuffisance aortique significative, passant de 35 (33%) à 42 patients (40%) ( $p = 0,008$ ).

De la même façon, on constatait une augmentation du nombre de patients porteurs d'une sténose valvulaire aortique significative (37% des patients lors de la première échographie contre à 52% lors de la dernière échographie de suivi ( $p < 0,001$ )).

De façon concomitante, il était associé une diminution de la surface valvulaire aortique ( $2,3 \pm 1,1$  cm<sup>2</sup> à  $2,1 \pm 1,1$  cm<sup>2</sup>), de la surface valvulaire aortique indexée ( $1,19 \pm 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> à  $1,12 \pm 0,7$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) et une majoration de la vitesse maximale transaortique ( $228 \pm 90$  cm/s à  $261 \pm 124$  cm/s) ainsi que du gradient moyen transaortique ( $15 \pm 12$  mmHg à  $21 \pm 19$  mmHg) avec pour l'ensemble,  $p < 0,001$ .

L'évolution annuelle moyenne de la vitesse maximale transaortique dans le sous-groupe d'étude était de 7,4 cm/s/an. Elle était de 4,6 cm/s/an chez ceux qui n'avaient pas de RA et de 16 cm/s/an chez ceux qui présentaient d'emblée une sténose aortique avec une vitesse maximale transaortique supérieure à 2,5 m/s (Tableau 7).

Quant à l'évolution annuelle moyenne du gradient moyen transaortique au sein de l'ensemble de cette sous population, elle était de 1,2 mmHg/an. Elle était de 0,6 mmHg/an chez ceux qui n'avaient pas de RA à l'inclusion et de 3,5 mmHg/an chez ceux qui avaient au préalable un RA significatif (Tableau 7).

*Tableau 7. Vitesse de progression des paramètres du RA au cours du suivi*

	<b>Patient sans RA à l'inclusion (n = 38)</b>	<b>Patient ayant un RA à l'inclusion (n = 49)</b>	<b>Population totale de l'étude (n = 87)</b>
<b>Vitesse maximale transaortique (cm/s/an)</b>	4.6	16	7.4
<b>Gradient moyen transaortique (mmHg/an)</b>	0.6	3.5	1.2

Parmi les 106 patients, 19 (18%) ont vu leur IA progresser au cours du suivi, passant d'un grade 0 à un grade 1 pour 7 d'entre eux (37%), d'un grade 1 à un grade 2 pour 6 patients (32%), d'un grade 2 à un grade 3 pour 2 patients (10%) et d'un grade 3 à un grade 4 pour 3 patients (16%). Seul un patient (5%) a vu progresser son IA de 2 grades (passant d'un grade 0 à un grade 2) au cours du suivi (Tableau 8).

*Tableau 8. Evolution de l'IA au cours du suivi*

	<b>Patient bicuspide ayant une IA évolutive au cours du suivi (n total = 19)</b>
<b>Grade 0 à un Grade 1</b>	7
<b>Grade 1 à un Grade 2</b>	6
<b>Grade 2 à un Grade 3</b>	2
<b>Grade 3 à un Grade 4</b>	3
<b>Grade 0 à un Grade 2</b>	1

### *Atteinte vasculaire*

Au cours de ce suivi échographique, nous avons pu constater une augmentation significative des diamètres aortiques au niveau des SV et du MA ( $p < 0,001$ ) (Tableau 6).

Tableau 9. Vitesse de progression du diamètre des sinus de Valsalva (mm/an)

	Population globale ( $n = 101$ )	Diamètre des SV < 40 mm ( $n = 58$ )	Diamètre des SV [40 et 44 mm] ( $n = 27$ )	Diamètre des SV $\geq 45$ mm ( $n = 16$ )
<b>Vitesse de progression du diamètre des sinus de Valsalva (mm/an)</b>	0.35	0.41	0.26	0.11

L'évolution annuelle moyenne du diamètre des SV sur l'ensemble des patients était de 0,35 mm/an. Elle était de 0,41 mm/an chez les 58 patients ayant un diamètre de l'aorte inférieur à 40 mm, de 0,26 mm/an chez les 27 patients présentant un diamètre de l'aorte compris entre 40 et 44 mm et de 0,11 mm/an chez les 16 patients qui avaient un diamètre de l'aorte supérieur ou égal à 45 mm (Tableau 9 et Figure 12).

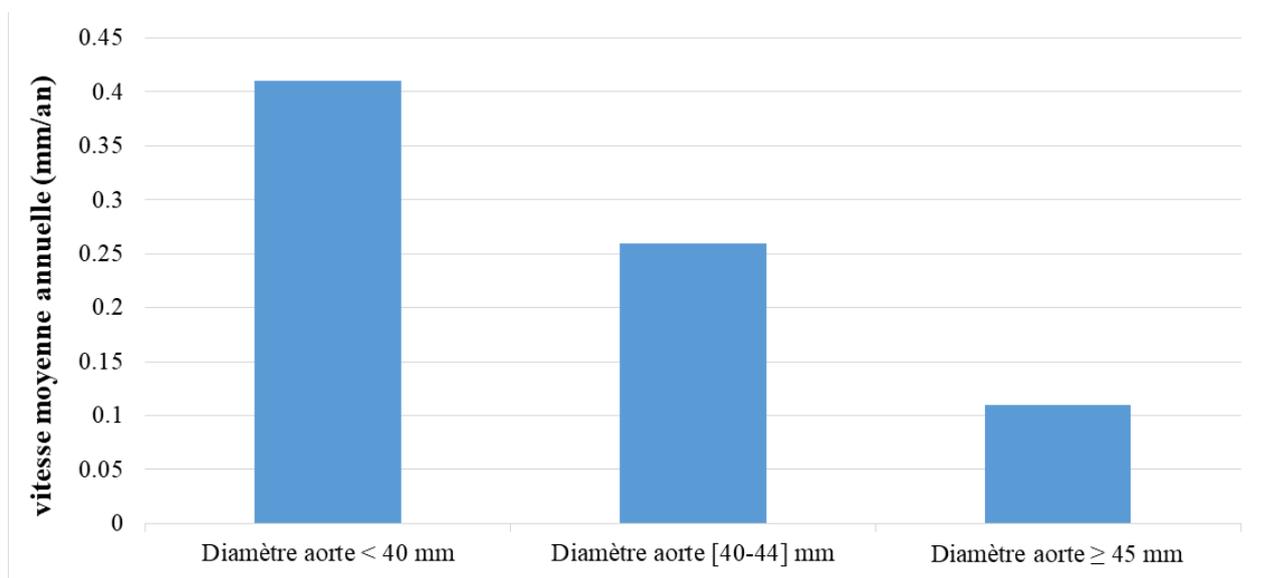


Figure 12. Vitesse moyenne annuelle de progression du diamètre des SV en fonction du diamètre de l'aorte au moment du diagnostic de BAV.

De la même façon, l'évolution annuelle moyenne du diamètre du MA sur l'ensemble des patients était de 0,47 mm/an. Elle était de 0,48 mm/an chez les 48 patients qui avaient un diamètre de l'aorte inférieur à 40 mm, de 0,35 mm/an chez les 31 patients qui présentaient un diamètre de l'aorte compris entre 40 et 44 mm et de 0,29 mm/an chez les 20 patients qui avaient une aorte supérieure ou égale à 45 mm (Tableau 10 et Figure 13).

Tableau 10. Vitesse de progression du diamètre du manchon ascendant (mm/an)

	Population globale de l'étude (n = 99)	Diamètre des MA < 40 mm (n = 48)	Diamètre du MA entre 40 et 44 mm (n = 31)	Diamètre du MA ≥ 45 mm (n = 20)
<b>Vitesse de progression du diamètre du manchon ascendant (mm/an)</b>	0.47	0.48	0.35	0.29

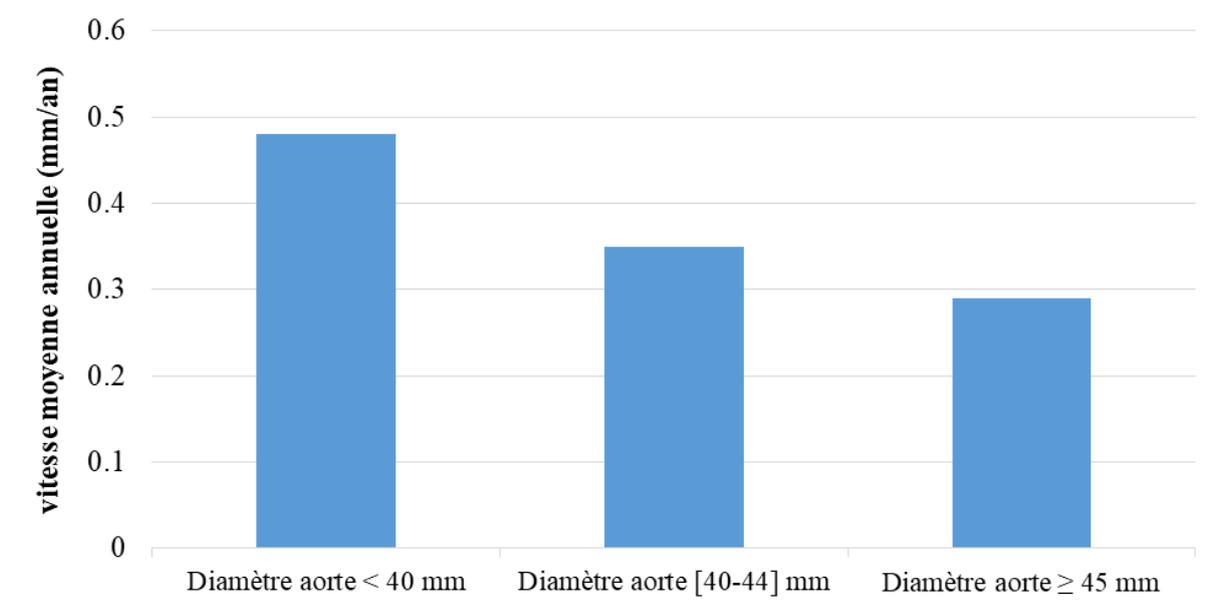


Figure 13. Vitesse moyenne annuelle de progression du diamètre du MA en fonction du diamètre de l'aorte au moment du diagnostic de BAV.

La comparaison de la vitesse de progression annuelle moyenne des diamètres entre les SV et le MA est représentée dans la Figure 14.

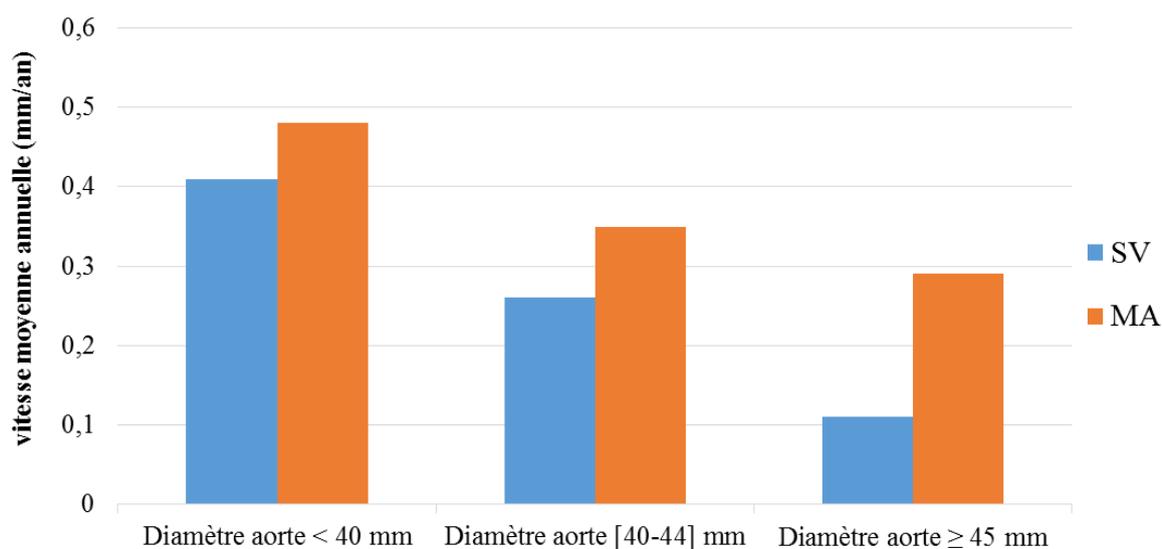


Figure 14. Comparaison de la vitesse moyenne annuelle de progression du diamètre du MA et des SV en fonction du diamètre de l'aorte au moment du diagnostic de BAV.

La vitesse de progression moyenne annuelle du diamètre de l'aorte au niveau du MA, quel que soit le diamètre de l'aorte au moment du diagnostic, était supérieure à celle de la progression du diamètre des SV.

## **DISCUSSION**

Notre étude portant sur 350 patients porteurs d'une bicuspidie sans indication chirurgicale au moment du diagnostic, a retrouvé une nette prédominance masculine, un âge moyen de 53 ans et une découverte faite le plus souvent de façon fortuite. 40% des patients présentaient une dilatation aortique au moment du diagnostic et la principale valvulopathie était le RA. Au cours du suivi, le taux de complications (endocardites et dissections) était relativement faible, tout comme la mortalité, mais une indication de chirurgie au cours du suivi a été porté pour 29% de la population.

### **Histoire naturelle**

Deux études prospectives (3, 4) se sont intéressées à l'histoire naturelle de la bicuspidie concluant à une mortalité faible mais à une morbidité importante (Figure 15 et Figure 16).

La 1<sup>ère</sup> étude menée par l'équipe de la Mayo Clinic (4) portant sur 212 patients d'âge moyen de 32 ans suggère que la mortalité est semblable à celle de la population générale après 20 ans de suivi (taux de survie au terme du suivi à  $90 \pm 3\%$ ) mais que la morbidité est conséquente puisque 24% des patients ont bénéficié d'une chirurgie de remplacement de la valve aortique et 5% d'une chirurgie de l'aorte ascendante au cours du suivi (Figure 15). Les patients inclus dans cette étude étaient ceux vivants à Olmsted County et dont le diagnostic de bicuspidie avait été porté par échographie et ce quel que soit l'âge. A l'inclusion, ils devaient être asymptomatiques et sur le plan échographique, ne devaient présenter tout au plus une IA < grade II ou un RA lâche (gradient moyen  $\leq 20$  mmHg) avec une FEVG  $\geq 50\%$ . Ceux présentant de trop lourdes comorbidités ou une cardiopathie congénitale complexe étaient exclus (Tableau 11).

La 2<sup>ème</sup> étude réalisée au Canada (3) a inclus 642 patients bicuspidés d'âge moyen de 35 ans dont le diagnostic avait été porté par échographie cardiaque. Ont été exclus les patients présentant une cardiopathie congénitale complexe ou ceux ayant une indication de chirurgie cardiaque (Tableau 11). Cette étude a montré que la mortalité n'était pas différente de celle de la population générale après 9 ans de suivi (taux de survie au terme du suivi à  $96\% \pm 1$ ,  $p = 0,71$ ) mais que la morbidité était importante puisque 22% des patients ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque (Figure 16).

Les caractéristiques et résultats des principales études en rapport avec l'histoire naturelle de la BAV sont présentés dans les Figure 15, Figure 16 et Figure 17 ainsi que dans le Tableau 11.

Dans notre population, 34 décès ont été constatés dont 12 d'origine cardiovasculaire. Le taux de survie à 10 ans était relativement bon ( $88 \pm 2\%$ ) tout comme le taux de survie sans évènement (décès, endocardite ou dissection) à 5 et 10 ans (respectivement  $92 \pm 2\%$  et  $86 \pm 2\%$ ). Par ailleurs, 29% des patients ont bénéficié d'un geste chirurgical au cours du suivi, donnée proche de celle issue des 2 études nord-américaines (Tableau 11).

Tableau 11. Comparaison des caractéristiques et résultats issus des principales études ayant analysé l'histoire naturelle de la BAV (d'après Michelena, et al. (22))

Critères	Michelena, et al. (4)	Tzemos, et al. (3)	Michelena, et al. (18)	Notre étude
<b>Année de publication</b>	2008	2008	2011	-
<b>Contexte clinique</b>	Population générale	Centre de référence Tertiaire	Population générale	Population générale
<b>Critères d'inclusions</b>	Patients bicuspidés : – vivants à Olmsted – tout âge – FEVG $\geq$ 50% – asymptomatiques – avec au maximum une dysfonction valvulaire minime (IA < grade II ou un RA lâche (gradient moyen $\leq$ 20 mmHg))	Patients bicuspidés : – vivants en Ontario – quelle que soit la fonction valvulaire	Patients bicuspidés : – vivants à Olmsted – quelle que soit la fonction valvulaire	Patients bicuspidés : – diagnostiqués au CHU d'Amiens – tout âge – quelle que soit la fonction valvulaire
<b>Critères d'exclusions</b>	– comorbidités sévères au moment du diagnostic de BAV – cardiopathie congénitale – prisonniers	– indication chirurgicale posée dès le diagnostic de BAV – cardiopathies complexes – soins obstétricaux	– prisonniers	– insuffisance mitrale $\geq$ 2 – prothèse valvulaire – cardiopathie congénitale – sténose aortique sous valvulaire/ supravulvaire – obstruction dynamique intraventriculaire gauche – indication chirurgicale d'emblée ou à 6 mois du diagnostic – Diagnostic de BAV au décours d'une endocardite ou dissection aortique – Refus du patient
<b>N</b>	212	642	416	350
<b>Age moyen à l'inclusion (années <math>\pm</math> écart-type)</b>	32 $\pm$ 20	35 $\pm$ 16	35 $\pm$ 21	53 $\pm$ 16
<b>Homme (%)</b>	65%	68%	69%	71%
<b>Suivi (années <math>\pm</math> écart-type)</b>	15 $\pm$ 6	9 $\pm$ 5	16 $\pm$ 7	6.5 $\pm$ 4
<b>Survie (années)</b>	90% à 20 ans	96% à 10 ans	80% à 25 ans	88% à 10 ans
<b>Décès au cours du suivi d'origine cardiovasculaire</b>	3	17	28	34
<b>Insuffisance cardiaque</b>	7% à 20 ans	2%	-	2%
<b>Chirurgie valvulaire aortique</b>	24% à 20 ans	22%	53% à 25 ans	29%
<b>Endocardites</b>	2%	2%	2%	2.6%
<b>Dilatation de l'aorte thoracique ascendante (définition, en mm)</b>	39% à 10 ans (> 40 mm)	45% à 9 ans (> 35 mm)	26% à 25 ans ( $\geq$ 45 mm)	-
<b>Chirurgie de l'aorte (pour anévrisme de l'aorte)</b>	5% à 20 ans	7%	9%	13%
<b>Dissections aortiques</b>	0% à 20 ans	2% à 9 ans	0.5% à 25 ans	0%

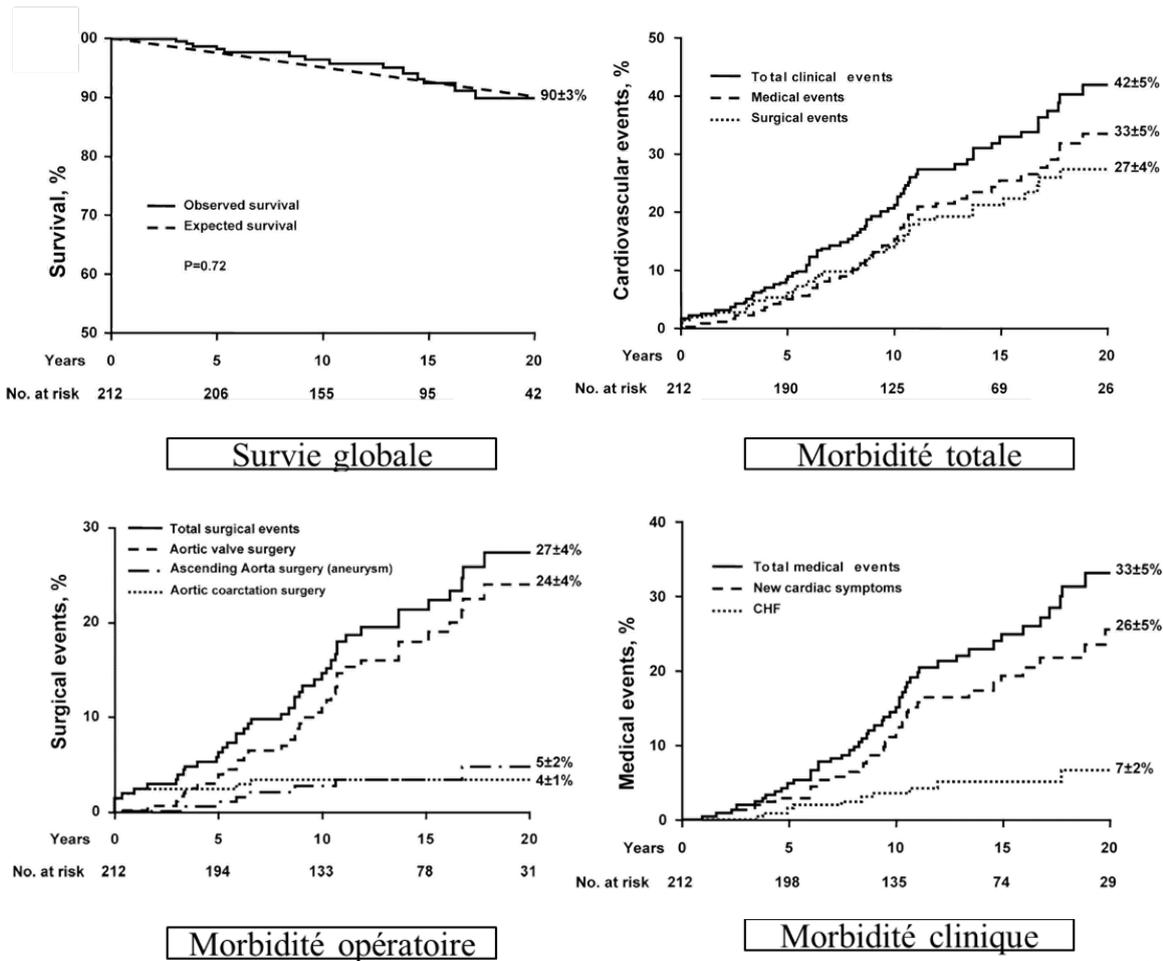


Figure 15. Courbes issues de l'étude de Michelena, et al. (4).

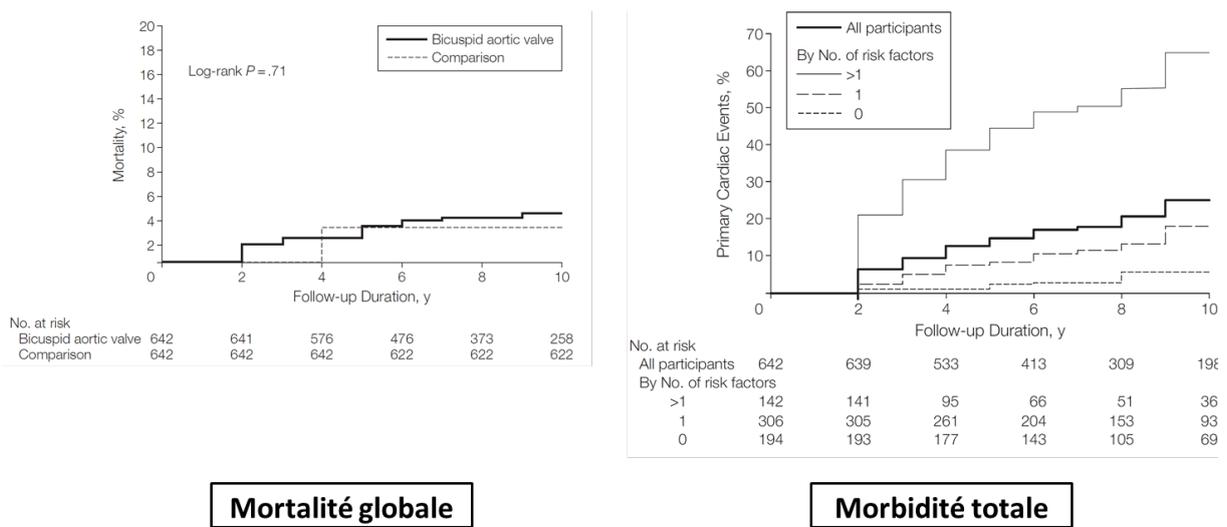
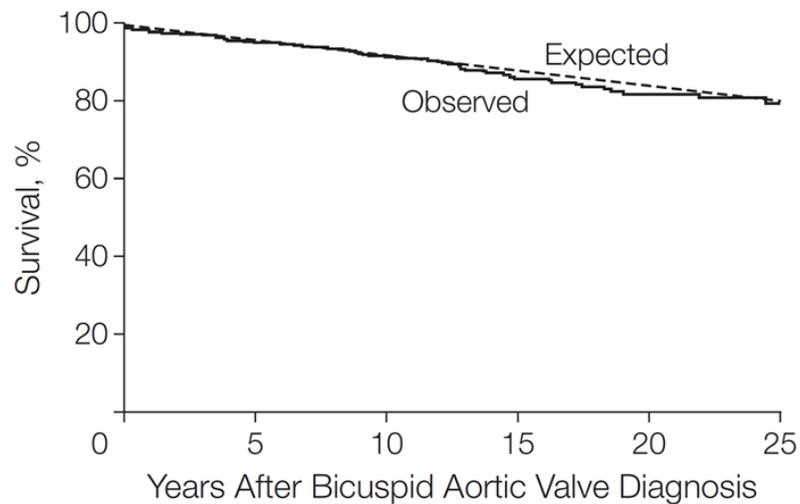


Figure 16. Courbes issues de l'étude de Tzemos, et al. (3).



No. at risk 416 388 349 209 110 53

### Survie globale

Figure 17. Courbe issue de l'étude de Michelena, et al. (18).

Récemment, Michelena, *et al.* (23) ont suggéré que la morbidité (incluant les chirurgies de remplacement valvulaire aortique et/ou de l'aorte thoracique ascendante, la présence d'une IA sévère et/ou d'un RA sévère, d'un anévrisme de l'aorte thoracique, de dissections aortiques ou d'endocardites) serait plus importante chez l'homme (HR à 1,52 : IC<sub>95%</sub>:[1,06-2,2];  $p = 0,02$ ) tandis que la mortalité serait plus importante chez les femmes (HR = 1,22 (IC<sub>95%</sub>:[1,02-1,45] ;  $p = 0,026$ ) et HR = 1,44 (IC<sub>95%</sub> : [1,15-1,79] ;  $p = 0,001$ )) dans les deux cohortes analysées. Ces données nécessitent d'être confirmées par d'autres études prospectives et pourraient avoir un impact sur les futures guidelines. Dans notre étude, nous avons également constaté une différence en termes de morbidité (incluant les chirurgies de remplacement valvulaire aortique et/ou de l'aorte thoracique ascendante, la présence d'une IA > 2 et/ou d'un RA sévère et également les dissections aortiques ainsi que les endocardites) avec une prédominance masculine aussi bien en analyse univariée (HR = 1,53 (IC<sub>95%</sub> : [1,1-2,31] ;  $p = 0,047$ )) qu'en analyse multivariée (HR = 1,54 (IC<sub>95%</sub> : [1,15-2,328] ;  $p = 0,041$ )) après ajustement à l'âge et au score de Charlson. Toutefois, nous n'avons pas montré de

différence de mortalité en fonction du sexe aussi bien en analyse univariée (HR = 1,55 (IC<sub>95%</sub> : [0,7-3,42];  $p = 0,28$ )) qu'en analyse multivariée ( $p = 0,81$ ) après ajustement à l'âge, au score de Charlson et à l'atteinte valvulaire et aortique.

### **Caractéristiques épidémiologiques**

Dans notre étude, le sexe ratio était de 2,5 hommes pour 1 femme, ce qui concorde avec les valeurs issues de la littérature, oscillant entre 1,9 et 3,7 (3, 4, 24).

L'âge moyen de nos patients ( $53 \pm 16$  ans) était plus élevé que celui des 2 séries Nord-Américaines (âge moyen de  $32 \pm 20$  ans pour la Mayo Clinic,  $35 \pm 16$  ans pour la cohorte canadienne (3)). Cette différence peut s'expliquer par le mode de recrutement de nos patients. En effet, ils ont été inclus lors d'un examen réalisé au laboratoire d'échocardiographie spécialisé dans l'étude de patients adultes (dans notre région, ceux de moins de 16 ans sont habituellement explorés en pédiatrie).

L'indice de comorbidité était bas avec 76% ( $n = 267$ ) des patients qui avaient un score de Charlson  $< 2$ . Toutefois, 68% des patients ( $n = 239$ ) avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire contre 31% dans la série canadienne (3). Ceci s'explique par la différence d'âge et de prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire en France par rapport à l'Amérique du Nord.

A noter que le taux de mortalité était plus important dans notre étude (taux de survie au terme du suivi de 10 ans à  $88 \pm 2\%$  contre  $90 \pm 3\%$  pour la Mayo Clinic et  $96\% \pm 1$  pour l'équipe de Toronto) ce qui peut s'expliquer en partie par des critères d'inclusions différents, notre étude ayant inclus toutes les bicuspidies ayant été diagnostiquées en pratique quotidienne au laboratoire d'échocardiographie.

## **Atteinte valvulaire**

### ***Calcification***

Dans notre étude, nous avons évalué le degré de calcification valvulaire aortique à l'aide de la classification de Rosenhek (20). Parmi les 350 patients, 47% ( $n = 165$ ) présentaient au moins des calcifications minimales. On sait que les patients bicuspidés sont plus sujets à la calcification de leur valve aortique (25) avec une progression plus rapide et une survenue plus précoce de ces dernières pouvant aboutir à une véritable sténose aortique (26). A ce jour, les mécanismes expliquant le développement de calcifications chez les patients bicuspidés sont imparfaitement compris même si une composante hémodynamique, génétique et environnementale (HTA, cholestérol) semblent y jouer un rôle (26, 27). Les données histologiques issues de pièces opératoires ont montré que les nodules de calcification (constitués d'hydroxyapatite de calcium) étaient souvent entourés par des infiltrats inflammatoires (macrophages et cellules T), par des dépôts lipidiques et par de nombreux néovaisseaux (26).

### ***Rétrécissement aortique***

Dans notre étude, le RA était la valvulopathie prédominante ( $n = 154$  soit 44%).

Le RA, phénomène progressif et continu, est dû à un processus accéléré de fibrose et de calcification valvulaire. Le travail de la Mayo Clinic (4) a montré que 13,2% ( $n = 26$ ) des patients développent un RA serré d'indication chirurgicale après  $11 \pm 6$  ans de suivi moyen contre 13% ( $n = 84$ ) après 9 ans de suivi pour l'équipe de Toronto (3). Dans notre série, des données similaires ont été retrouvées avec 13% des patients ( $n = 47$ ) qui ont été opérés pour cette indication au cours du suivi.

Une étude a montré que dans les pays industrialisés, l'examen des pièces opératoires qui était réalisé au décours de chirurgie de remplacement valvulaire pour RA serré retrouvait près de 50% de valves bicuspidés (25).

Au cours du suivi du sous-groupe des 106 patients chez qui l'on disposait des données de progression échocardiographiques, nous avons pu constater une augmentation significative du nombre de RA, passant de 39 à 55 patients ( $p < 0,001$ ). Dans l'étude canadienne (3), 50 patients ont vu développer de façon significative une atteinte valvulaire (IA ou RA) au cours du suivi et parmi eux, 10 avaient une valve normale ou presque à l'inclusion.

La progression moyenne annuelle de la vitesse maximale transaortique était plus importante lorsqu'un RA était présent au moment du diagnostic (16,6 cm/s/an en cas de RA contre 4,6 cm/s/an en l'absence de RA). Il en est de même pour la vitesse de progression du gradient moyen transaortique (3,5 mmHg/an en cas de RA au moment du diagnostic contre 0,6 mmHg en l'absence de RA). Au sein de l'ensemble du sous-groupe, la vitesse de progression du gradient moyen transaortique était de 1,2 mmHg/an. L'équipe de Toronto (3) estimait la vitesse moyenne de la progression du gradient moyen transaortique à 0,7 mmHg (parmi 619 patients sur les 642 étudiés initialement (96%) après un suivi moyen de 7 ans) tandis qu'une valeur plus proche de la nôtre a été trouvée par l'équipe de Beppu, *et al.* (28), estimée à 18 mmHg tous les 10 ans.

Cette équipe a par ailleurs démontré que la vitesse de progression de la sténose aortique était significativement plus importante chez le patient bicuspidé que chez le patient tricuspide bien qu'une fois constituée, la présentation clinique est la même (28).

Toutefois, Huntley, *et al.* (29) ont montré qu'il existait plus d'anomalies échocardiographiques, une prévalence plus importante de facteurs de risque cardiovasculaire ainsi qu'une survie moins bonne au décours du remplacement valvulaire aortique (pour RA significative) chez les patients tricuspides par rapport aux patients bicuspidés de même âge.

Les différences et similitudes des caractéristiques des patients bicuspidés et tricuspides porteurs d'un RA ont été récemment étudiées et résumées par Pibarot, *et al.* (30).

On peut ainsi dire que la bicuspidie est la principale étiologie du RA chez le sujet jeune, notamment chez l'homme, dont la vitesse de progression est plus importante que chez le

patient tricuspide et qui nécessite le plus souvent un remplacement valvulaire.

### ***Insuffisance aortique***

L'IA peut être secondaire à la dilatation aortique et/ou à un prolapsus d'une ou des deux sigmoïdes ou peut compliquer une endocardite.

Dans notre travail, 87 patients (soit 25%) avaient une IA significative avec une majorité de grade 2 (60%,  $n = 52$ ). Dans cette sous population d'étude, le nombre de patients présentant une IA significative était passé de 33% à 40% ( $p = 0,008$ ). Parmi eux, 19 patients ont vu leur IA progresser (18 patients gagnant un grade et 1 patient gagnant deux grades au cours de ce suivi). Nos résultats semblent proches de ceux de la série canadienne où 132 patients (20% de la population globale) étaient porteurs d'une IA significative (modérée ou sévère) à l'inclusion. Dans cette série, 37 patients (28% des IA significatives) ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Dans la série de la Mayo Clinic, la prévalence de l'IA significative au cours du suivi était relativement faible (8/212 patients soit 3,8%) et tous ont été opérés. Cela peut s'expliquer par la différence de choix des critères d'inclusion et d'exclusion utilisés par l'équipe américaine, rendant par ailleurs plus difficile la comparaison des résultats avec ceux de notre cohorte où 31% ( $n = 27$ ) des patients présentant une IA significative à l'inclusion (soit 7% de l'effectif total) ont bénéficié d'un geste chirurgical. Toutes valvulopathies confondues, l'équipe canadienne a montré une progression de l'atteinte valvulaire au cours du suivi (50 patients sans valvulopathie significative à l'inclusion ont vu leur valvulopathie progresser et devenir modérée ou sévère).

Ainsi, l'hétérogénéité des valeurs de la vitesse de progression de l'atteinte fonctionnelle valvulaire prouvent l'intérêt du suivi échocardiographie des patients asymptomatiques (ou avec atteinte fonctionnelle valvulaire minime).

### ***Endocardite au cours du suivi***

Neuf cas d'endocardites (2,6%) ont été diagnostiqués au cours du suivi (dont 3 opérés). Il s'agissait de la complication la plus fréquente de notre série. Un seul décès est survenu chez

un patient non opéré. Dans la série américaine (4), un faible taux d'endocardite a été constaté (2% après 20 ans de suivi moyen). Un cas s'est avéré fatal, les 3 autres ont été opérés.

Dans la cohorte canadienne (3), 13 endocardites sont survenues au cours du suivi (incidence de 0,3% par patient et par année de suivi). Huit patients ont été opérés et deux ont bénéficié d'un traitement médical. Ainsi, son incidence semble faible mais elle présente une morbidité importante, et nécessite souvent un traitement chirurgical.

Plus récemment, Michelena, *et al.* (31) ont estimé, au sein de leur cohorte de 416 patients vivants à Olmsted et après un suivi médian de  $16 \pm 7$  ans, que l'incidence de l'endocardite sur valve aortique bicuspidie native (incluant les endocardites dont le diagnostic était certain et/ou probable) était de 9,9 pour 10000 patients-années (IC<sub>95%</sub> : [4,4-22]) associé à un risque relatif ajusté à l'âge pour ces mêmes patients à 16,9 (IC<sub>95%</sub> : [7,6-37,6]) par rapport à la population générale d'Olmsted ( $p < 0,0001$ ). De la même façon, l'incidence totale des endocardites (diagnostic certain et/ou probable et survenant aussi bien sur valve native que sur prothèse valvulaire) a été évaluée à 13,9 pour 10000 patients-années (IC<sub>95%</sub> : [7,3-26,8]) avec un risque relatif ajusté à l'âge à 11,4 (IC<sub>95%</sub> : [4,7-27,4]) comparativement à la population globale de Olmsted ( $p < 0,0001$ ). Dans notre étude, 5 endocardites infectieuses sont survenues sur valve bicuspidie native correspondant à un risque d'événement à 5 ans et 10 ans de  $2\% \pm 1\%$  et à  $3\% \pm 2\%$ .

En analysant 54 patients bicuspidies compliqués d'endocardite, Lamas, *et al.* (32) ont montré une forte incidence de complications sévères (72% d'insuffisance cardiaque, 30% d'abcès péri annulaire). Dans le travail conduit par Tribouilloy, *et al.* (33), une bicuspidie était notée dans 16% des cas d'endocardites sur valve aortique (conduisant à une chirurgie dans 75% de cas). Fait important, l'endocardite infectieuse sur valve bicuspidie se complique plus souvent d'abcès annulaire (dans 50% des cas contre un peu moins de 20% des cas de valves tricuspides) avec toutefois un pronostic vital non aggravé, probablement en raison d'un âge de survenu plus jeune, chez des patients ayant souvent moins de comorbidités.

## Atteinte aortique

### *Dilatation de l'aorte thoracique ascendante*

En cas de bicuspidie, une dilatation de l'aorte touche en moyenne 50% des patients (prévalence variable selon les études), surtout au niveau de l'aorte tubulaire (60-70% des patients) (34). Elle apparaît indépendante de l'atteinte valvulaire et peut exister très tôt, chez le nourrisson voire in utéro. L'analyse de pièces opératoires aortiques montre une charpente musculaire et élastique disloquée, proche de celle trouvée en cas de Marfan, responsable d'une fragilisation de la paroi de l'aorte initiale, d'une dilatation et de la constitution d'un anévrisme de sa racine exposant au risque de dissection ou de rupture. Sa physiopathologie est encore imparfaitement comprise. Une probable part génétique, hémodynamique et environnemental semblent y participer.

40% de nos patients ( $n = 139$ ) avaient une dilatation de l'aorte (SV et/ou MA  $> 40$  mm) et 13% d'entre eux ( $n = 45$ ) ont bénéficié d'une chirurgie aortique au cours du suivi.

En cas de dilatation des SV, une IA significative était plus souvent associée ( $p < 0,05$ ).

Au cours du suivi échographique, le diamètre des SV et du MA avait augmenté de taille passant respectivement de  $38 \pm 6$  mm à  $40 \pm 6$  mm et de  $38 \pm 6$  mm à  $41 \pm 6$  mm ( $p < 0,001$ ).

Par ailleurs, la progression annuelle moyenne du diamètre des SV était inférieure à celle du MA qui était estimée respectivement à 0,35 mm/an contre 0,47mm/an dans l'ensemble de la sous population d'étude, à 0,41 mm/an contre 0,48mm/an chez ceux qui avaient une aorte  $< 40$  mm, à 0,26 mm/an contre 0,35 mm/an chez les patients présentant un diamètre de l'aorte compris entre 40 et 44 mm, à 0,11 mm/an contre 0,29 mm/an chez ceux présentant une dilatation de l'aorte  $\geq 45$  mm.

Parmi les 143 patients de la Mayo Clinic (4) ayant bénéficié d'un suivi échocardiographique, le diamètre de l'aorte ascendante était passé en moyenne de 35 mm à 39 mm après 10 ans de suivi (39% de la population avait un diamètre  $> 40$  mm à 10 ans pour 15% à l'inclusion).

Dans l'étude canadienne (3), une augmentation moyenne du diamètre aortique au niveau des SV de 0,2 mm par an était rapportée avec à l'inclusion, 28% de dilatation des SV (diamètre > 40 mm) pour près de la moitié de la population (45%) au terme du suivi.

L'équipe de la Mayo Clinic a rapporté en 2011 une 2ème étude centrée sur les complications aortiques de 461 patients bicuspidés d'âge moyen de 35 ans (18). Le risque relatif d'apparition d'un anévrisme de l'aorte ascendante (défini par un diamètre > 45 mm) en présence d'une bicuspidie a été estimé à 86 et l'incidence de cet événement à 25 ans calculée à 26%. Ainsi, le taux de chirurgie de l'aorte ascendante dans cette série était de 25% à 25 ans. Selon les études, la vitesse moyenne de progression du diamètre de l'aorte est comprise entre 0,2 et 1,2 mm/an et est plus importante au niveau du MA (contrairement à la maladie de Marfan où cette dilatation prédomine aux SV) (35, 36).

Il existe toutefois une entité particulière qui a été décrite pour la première fois par Della Corte, *et al.* (37), nommée « root phenotype », qui était présente dans 25% des cas et dont le phénotype clinique correspondait à un homme bicuspidé de type 1 L-R associant une dilatation préférentiellement des SV, une IA en rapport à cette dilatation ainsi qu'une progression plus rapide du diamètre de l'aorte.

Par le passé, l'estimation de ces vitesses de progression était beaucoup plus importante, comprise entre 0,5mm/an et 0,86 mm/an pour les SV et de 0,86 mm/an à 1,9 mm/an pour le MA (38-41).

A présent, ces estimations sont plus proches des valeurs retrouvées dans notre étude, oscillant entre 0,17 et 0,3 mm/an pour les SV et entre 0,32 et 0,6 mm/an pour le MA (35, 37, 42).

L'amélioration du matériel échographique (35) et la réalisation d'études sur de plus grand effectif avec un suivi plus conséquent a permis d'affiner l'estimation de ces paramètres (42).

L'existence de progresseurs rapides est un enjeu capital car ce sont eux qui sont le plus à risque de complications vasculaires (43). Dans les dernière recommandations de septembre

2017, L'ESC (44) définit un progresseur rapide lorsque la vitesse de dilatation de l'aorte est  $\geq 3$  mm/an tandis que l'AHA (45-47) le définit par une vitesse de progression de l'aorte  $\geq 5$  mm/an.

Compte tenu de la réévaluation récente des vitesses de croissance de l'aorte chez le patient bicuspidé, le « cut-off » utilisé pour définir un progresseur rapide, notamment par l'AHA, s'embles excessif (dans l'étude de Della Corte, *et al.* (37), seul 7 patients (5,3%) avaient une vitesse de progression  $> 2$  mm/an). La valeur proposée par l'ESC semble en ce sens plus raisonnable.

De nombreuses études ont essayé d'apporter des précisions sur l'histoire naturelle de la dilatation de l'aorte en cas de bicuspidé en précisant les facteurs prédictifs associés à cette dilatation. Récemment, Detaint, *et al.* (35) ont montré que la vitesse de croissance de l'aorte serait indépendante du phénotype de la bicuspidie ainsi que de la présence ou non d'une dysfonction valvulaire (en dehors d'une association entre IA  $\geq 2$  et vitesse de dilatation des SV) et ne serait pas proportionnelle au diamètre de l'aorte mesuré par la 1<sup>ère</sup> échographie (pour ces trois paramètres,  $p > 0,40$ ).

La vitesse de croissance de l'aorte au SV serait plus importante chez le patient plus jeune (OR (par an) = 0,97 (IC<sub>95%</sub>: [0,96-0,99] ;  $p = 0,007$ )) et serait également corrélée au degré de l'IA au moment de la réalisation du diagnostic de bicuspidé (OR (Vena Contracta en mm) = 1,1 (IC<sub>95%</sub>: [1,01-1,3] ;  $p = 0,003$ )).

Quant à la vitesse de progression au MA, elle serait d'autant plus importante que le diamètre de l'aorte serait plus petit à l'inclusion (OR (mm) = 0,95 (IC<sub>95%</sub>: [0,91-0,98] ;  $p = 0,008$ )).

Ainsi, le fait d'avoir au moment du diagnostic une aorte non dilatée ne prédirait pas une vitesse plus faible de progression de l'aorte (et vice versa).

Dans notre étude, la vitesse de progression des diamètres de l'aorte (aussi bien aux SV qu'au MA) était plus importante lorsque l'aorte était peu ou pas dilatée au moment de l'inclusion

(pour le SV : 0,11 mm/an en cas d'aorte  $\geq$  45 mm contre 0,41 mm/an en cas d'aorte non dilatée et pour le MA : 0,29 mm/an contre 0,48 mm/an).

En utilisant l'IRM en contraste de phase (4 dimensions flow) pour analyser les flux circulants au sein de l'aorte de 48 patients bicuspidés qui présentaient une sténose aortique ainsi qu'un petit diamètre de l'aorte au moment de l'inclusion, l'équipe de Farag, *et al.* (48) a mis en évidence la présence d'un stress pariétal plus important au sein de ces aortes responsable d'une majoration de sa dilatation.

Ces régions soumises à de fortes contraintes pariétales subissent une dérégulation de la matrice extracellulaire et une dégénération des fibres élastiques provoquant cette dilatation. En cas d'aorte dilatée, les auteurs laissent supposer qu'il existerait un mécanisme adaptatif de cette dernière afin d'éviter le plus possible sa progression en diminuant les forces de cisaillement qui s'exercent sur elle.

Par ailleurs, l'existence de patients bicuspidés dits « non progressifs » (correspondant à une absence de dilatation de l'aorte quel que soit le segment considéré au cours du suivi) et estimée à 32% dans l'étude de Della Corte, *et al.* (37) et à 43% dans l'étude de Detaint, *et al.* (35), montre encore une fois le caractère complexe et hétérogène de la bicuspidie.

### ***Dissection aortique au cours du suivi***

Dans notre étude, aucune dissection aortique n'est survenue au cours du suivi.

Selon les séries récentes, la dissection aortique compliquerait rarement la bicuspidie. Sur 212 patients, la Mayo Clinic ne dénombrait aucune dissection après un suivi moyen de 20 ans.

Dans la 2<sup>ème</sup> étude la Mayo clinic, 2 cas de dissection parmi les 461 patients (0,4%) sont survenus après un suivi moyen de 16 ans. Le premier cas de dissection était de type A et était survenu chez un homme qui avait bénéficié au préalable d'un remplacement valvulaire aortique et qui avait un diamètre de l'aorte à 46 mm au moment du diagnostic de BAV contre 52 mm sur la dernière échographie cardiaque de suivi avant la dissection. La seconde

dissection était de type B et était survenue chez un homme qui présentait une valve aortique bicuspidie native et qui avait un diamètre de l'aorte au moment du diagnostic de BAV à 47 mm contre 50 mm sur la dernière échographie de suivi avant la dissection.

Son risque relatif en présence d'une bicuspidie était estimé à 8,4 et l'incidence à 25 ans calculée était à 0,5% traduisant un risque absolu faible (18). Dans la cohorte canadienne, 2% ( $n = 11$ ) des patients ont constitué une dissection aortique avec une incidence de 0,1% par patient et par année de suivi (9 ans de suivi moyen).

### **Chirurgie valvulaire et aortique**

Au total, 29% ( $n = 102$ ) des patients ont bénéficié d'un geste opératoire au cours du suivi, en moyenne à 37 mois après la 1<sup>ère</sup> échographie et 13% ( $n = 45$ ) des patients ont eu un geste sur l'aorte. Ces résultats sont proches de ceux de la série canadienne où 22% des patients ont été opérés après un suivi de 9 ans et de ceux de la Mayo Clinic où 24% des patients ont bénéficié d'une chirurgie de remplacement valvulaire aortique et 5% d'une chirurgie de l'aorte ascendante après 20 ans de suivi. La comparaison de ces données avec celles issues de notre cohorte est toutefois difficile en raison d'une différence de choix dans les critères d'inclusion (notamment l'âge des patients inclus) et d'exclusion.

### **Limites**

Les informations sur le suivi ont été recueillies de façon rétrospective. Notre étude a donc les limites classiques de ce type de travail. Par ailleurs, nous ne disposions pas de l'ensemble des paramètres échographiques de progression de l'atteinte valvulaire et/ou vasculaire chez tous les patients de la série. Le diagnostic et le suivi ont été réalisés par des cardiologues ayant une expertise dans le domaine des valvulopathies et les indications chirurgicales ont été posées après concertation médico-chirurgicale en accord avec les recommandations de la société européenne de cardiologie faisant référence au moment de l'inclusion et du suivi.

Au cours du temps, la valeur seuil du diamètre de l'aorte pour laquelle une chirurgie était préconisée a évolué chez les patients bicuspidés. Avant 2012 (49), cette valeur était de 50 mm pour tous patients bicuspidés et ce, indépendamment de la valvulopathie associée. Après 2012 (50), l'ESC a préconisé une chirurgie de l'aorte en cas de diamètre  $\geq 55$ mm.

Les dernières recommandations issues de l'ESC 2017 (44) sont les suivantes:

- En cas de chirurgie valvulaire aortique programmée, il est conseillé d'effectuer un geste sur l'aorte ascendante dès que son diamètre est  $> 45$  mm.
- La chirurgie prophylactique de l'aorte est recommandée :
  - quand le diamètre maximal de l'aorte ascendante est  $\geq 55$  mm (classe IIaC).
  - quand ce diamètre est  $> 50$  mm (classe IIaC) et qu'il existe des facteurs de risque (antécédent familial ou personnel de dissection, IA ou insuffisance mitrale sévère, désir de grossesse, HTA, augmentation du diamètre aortique  $> 3$  mm par an).

## **CONCLUSION**

Après un suivi médian de 78 mois de 350 patients porteurs d'une bicuspidie sans indication chirurgicale au moment du diagnostic, nous pouvons considérer que les résultats obtenus sont rassurants en termes de mortalité avec toutefois une morbidité qui n'est pas négligeable (taux de chirurgie à 29%). Au cours du suivi médian de 79,5 mois effectué au sein du sous-groupe de 106 patients, nous avons pu constater une progression de l'atteinte valvulaire (RA et IA) ainsi qu'une progression de l'atteinte vasculaire, cette dernière restant toutefois modérée au cours du temps et prédomine principalement sur le manchon ascendant. Ces résultats sont en accord avec ceux issus des précédentes études ayant analysé l'histoire naturelle de la bicuspidie aortique. Les surveillances clinique et échographique sont les éléments fondamentaux pour prévenir au mieux ces complications.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2789-800.
2. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83(1):81.
3. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2008;300(11):1317-25.
4. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, Pellikka PA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*. 2008;117(21):2776-84.
5. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Current problems in cardiology*. 2005;30(9):470-522.
6. Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *The American journal of cardiology*. 1994;73(5):400-4.
7. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, Mariani M, Festa P, Botto N, Vecoli C, Andreassi MG. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Medical Genetics*. 2013;14:44-.
8. Freeze SL, Landis BJ, Ware SM, Helm BM. Bicuspid Aortic Valve: a Review with Recommendations for Genetic Counseling. *Journal of genetic counseling*. 2016;25(6):1171-8.
9. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, Grossfeld PD, Srivastava D. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437(7056):270-4.
10. Brien KD. Epidemiology and Genetics of Calcific Aortic Valve Disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2015;55(6):284.
11. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50(10):662-5.
12. Laforest B, Nemer M. Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiology research and practice*. 2012;2012:180297.
13. Keramati AR, Sadeghpour A, Farahani MM, Chandok G, Mani A. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus. *BMC Med Genet*. 2010;11:143.
14. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M, Shooner K, Keddache M, Benson DW. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Human genetics*. 2007;121(2):275-84.
15. Fedak PWM, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve. *Circulation*. 2002;106(8):900-4.
16. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007;133(5):1226-33.
17. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation*. 2009;119(6):880-90.
18. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2011;306.
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, CR. M. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
20. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Mild and moderate aortic stenosis Natural history and risk stratification by echocardiography. *European Heart Journal*. 2004;25(3):199-205.
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the

- European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.
22. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, Bosse Y, Limongelli G, Bossone E, Benson DW, Lancellotti P, Isselbacher EM, Enriquez-Sarano M, Sundt TM, 3rd, Pibarot P, Evangelista A, Milewicz DM, Body SC. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014;129(25):2691-704.
  23. Michelena HI, Suri RM, Katan O, Eleid MF, Clavel MA, Maurer MJ, Pellikka PA, Mahoney D, Enriquez-Sarano M. Sex Differences and Survival in Adults With Bicuspid Aortic Valves: Verification in 3 Contemporary Echocardiographic Cohorts. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(10).
  24. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *American Heart Journal*. 2005;150(3):513-5.
  25. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920-5.
  26. Mathieu P, Bosse Y, Huggins GS, Corte AD, Pibarot P, Michelena HI, Limongelli G, Boulanger MC, Evangelista A, Bedard E, Citro R, Body SC, Nemer M, Schoen FJ. The pathology and pathobiology of bicuspid aortic valve: State of the art and novel research perspectives. *The journal of pathology Clinical research*. 2015;1(4):195-206.
  27. Moreno PR, Astudillo L, Elmariah S, Purushothaman KR, Purushothaman M, Lento PA, Sharma SK, Fuster V, Adams DH. Increased macrophage infiltration and neovascularization in congenital bicuspid aortic valve stenosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;142(4):895-901.
  28. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *American Journal of Cardiology*. 1993;71(4):322-7.
  29. Huntley GD, Thaden JJ, Alsidawi S, Michelena HI, Maleszewski JJ, Edwards WD, Scott CG, Pislaru SV, Pellikka PA, Greason KL, Ammash NM, Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT. Comparative study of bicuspid vs. tricuspid aortic valve stenosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;jex211-jex.
  30. Pibarot P, Clavel M-A. Outcome of aortic valve replacement in aortic stenosis: the number of valve cusps matters. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(1):9-11.
  31. Michelena HI, Katan O, Suri RM, Baddour LM, Enriquez-Sarano M. Incidence of Infective Endocarditis in Patients With Bicuspid Aortic Valves in the Community. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(1):122-3.
  32. Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid Aortic Valve—A Silent Danger: Analysis of 50 Cases of Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(2):336-41.
  33. Tribouilloy C, Rusinaru D, Sorel C, Thuny F, Casalta JP, Riberi A, Jau A, Gouriet F, Collart F, Caus T, Raoult D, Habib G. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in adults with bicuspid aortic valves: a multicentre observational study. *Heart*. 2010;96(21):1723.
  34. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, Khojenezhad A, Siu SC, Verma S, Hope MD, Cameron DE, Hammer DF, Coselli JS, Moon MR, Sundt TM, Barker AJ, Markl M, Della Corte A, Michelena HI, Elefteriades JA. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;156(2):e41-e74.
  35. Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart*. 2013;100(2):126.
  36. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RSv, Vrints CJM, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol Ç, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S,

- Nihoyannopoulos P, Tendera M, Czerny M, Deanfield J, Mario CD, Pepi M, Taboada MJS, Sambeek MRV, Vlachopoulos C, Zamorano JL, Grimm M, Musayev O, Pasquet A, Kušljugić Z, Cikes M, Georgiou GP, Stasek J, Molgaard H, Kõvask, Sirje, Kytö V, Jondeau G, Bakhutashvili Z, von Kodolitsch Y, Tsioufis C, Temesvári A, Rubinshtein R, Antonini-Canterin F, Lunegova O, Stradins P, Chammas E, Jonkaiiene R, Cassar A, Bjørnstad K, Widenka K, Sousa Uva M, Lighezan D, Perunicic J, Madaric J, Vilacosta I, Bäck M, Mahdhaoui A, Demirbag R, Kravchenko I. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35(41):2873-926.
37. Della Corte A, Bancone C, Buonocore M, Dialetto G, Covino FE, Manduca S, Scognamiglio G, D’Oria V, De Feo M. Pattern of ascending aortic dimensions predicts the growth rate of the aorta in patients with bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6.
38. Ferencik M, Pape LA. Changes in size of ascending aorta and aortic valve function with time in patients with congenitally bicuspid aortic valves. *American Journal of Cardiology*. 2003;92(1):43-6.
39. La Canna G, Ficarra E, Tsagalau E, Nardi M, Morandini A, Chieffo A, Maisano F, Alfieri O. Progression Rate of Ascending Aortic Dilation in Patients With Normally Functioning Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves. *American Journal of Cardiology*. 2006;98(2):249-53.
40. Beroukhim RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, Yetman AT. Progression of Aortic Dilation in Children With a Functionally Normal Bicuspid Aortic Valve. *American Journal of Cardiology*. 2006;98(6):828-30.
41. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, Gallo A, Botta DM, Jr., Elefteriades JA, Coady MA. Natural History of Ascending Aortic Aneurysms in the Setting of an Unreplaced Bicuspid Aortic Valve. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(4):1338-44.
42. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K, Jamorski M, Webb G, Siu SC, Therrien J. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008;5:821.
43. Michelena HI, Della Corte A, Prakash SK, Milewicz DM, Evangelista A, Enriquez-Sarano M. Bicuspid aortic valve aortopathy in adults: Incidence, etiology, and clinical significance. *International journal of cardiology*. 2015;201:400-7.
44. Helmut B, Volkmar F, J. BJ, Michele DB, Christian H, Johan HP, Bernard L, Patrizio L, Emmanuel L, Daniel RM, Raphael R, Johan S, Pilar TM, Alec V, Thomas W, Olaf W, Stephan W, Luis ZJ. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2017;ehx391:1-53.
45. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen W-K, Stevenson WG, Yancy CW. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;148(1):e1-e132.
46. Hiratzka LF, Creager MA, Isselbacher EM, Svensson LG, Nishimura RA, Bonow RO, Guyton RA, Sundt TM. Surgery for aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2016;151(4):959-66.
47. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM, Jacobs AK, Smith SC, Anderson JL, Adams CD, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: Executive Summary. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;76(2):E43-E86.
48. Farag ES, van Ooij P, Planken RN, Dukker KCP, de Heer F, Bouma BJ, Robbers-Visser D, Groenink M, Nederveen AJ, de Mol BAJM, Kluin J, Boekholdt SM. Aortic valve stenosis and aortic

diameters determine the extent of increased wall shear stress in bicuspid aortic valve disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;0(0).

49. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Zamorano JL, Angelini A, Antunes M, Fernandez MAG, Gohlke-Baerwolf C, Habib G, McMurray J, Otto C, Pierard L, Pomar JL, Prendergast B, Rosenhek R, Uva MS, Tamargo J. Guidelines on the management of valvular heart disease The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28(2):230-68.

50. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Ž, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitter J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2012;33(19):2451-96.

## ANNEXE I

### Score de Charlson (19)

<b>Nombre de points</b>	<b>Critères</b>
<b>1 point</b>	Infarctus du myocarde
<b>1 point</b>	Insuffisance cardiaque
<b>1 point</b>	Insuffisance vasculaire périphérique
<b>1 point</b>	Maladie cérébro-vasculaire
<b>1 point</b>	Démence
<b>1 point</b>	Maladie pulmonaire chronique
<b>1 point</b>	Maladie du tissu conjonctif
<b>1 point</b>	Maladie ulcéreuse
<b>1 point</b>	Hépatopathie
<b>1 point</b>	Diabète
<b>2 points</b>	Hémiplégie
<b>2 points</b>	Maladie rénale modérée à sévère
<b>2 points</b>	Diabète avec lésions organiques
<b>2 points</b>	Tumeurs de toutes origines
<b>3 points</b>	Hépatopathie modérée à sévère
<b>6 points</b>	Tumeurs solides métastatiques
<b>6 points</b>	SIDA