Une histoire de la recherche clinique en cardiologie

Colette Veyrat¹, Christiane Bruel²

> Il y a moins de cinquante ans, la détection par l'effet Doppler des sens antéro- et rétrogrades du courant sanguin appliquée à l'étude des flux cardiaques a été rendue possible par une petite équipe confidentielle, constituée en majeure partie de cardiologues cliniciens. Elle a révolutionné l'approche de la physiopathologie cardiovasculaire et imposé une nouvelle méthodologie d'examen répandue dans le monde entier. Sous la forme d'un entretien réalisé par le Dr Christiane Bruel, médecin général de santé publique, le Docteur Colette Veyrat, cardiologue, chargé de recherches honoraire au CNRS, ex-directeur du laboratoire d'Écho-Doppler, service de cardiologie de l'Hôpital Bicêtre, se souvient... <

¹ Chercheur honoraire au CNRS, 7, villa Jules Laforgue, 75019 Paris, France ;

² Agence régionale de santé (ARS) Île-de-France, 35, rue de la Gare, 75935 Paris Cedex 19, France.
colette.veyrat.resedal@noos.fr
christiane.brue@ars.santé.fr

cations originales entre 1965 et 1967, ma candidature a été acceptée en 1967 sur proposition du Professeur Lenègre.

C.B. : Votre dernier article paru en mai 2015 [2] figure dans la rubrique « Histoire de la médecine ». Certes, le Doppler cardiaque est un classique incontournable aujourd'hui, mais cette introduction n'est-elle pas un peu rapide ?

C.V. : Votre question contient en filigrane la réponse ! En 1967, de quoi disposait-on pour explorer un patient ? Certes, le cathétérisme et l'angiographie, introduits par les deux prix Nobel Forssmann et Cournand représentaient une grande avancée de l'après-guerre. Venons-en aux méthodes non traumatiques développées à cette période. L'électrocardiographie, indispensable à l'analyse du rythme cardiaque et de ses anomalies par l'analyse globale de l'activité électrique du cœur, ne s'adressait pas aux problèmes liés à la fonction cardiaque. L'auscultation, objectivée par la phonocardiographie, était quant à elle, une méthode purement descriptive.

Il faudra attendre les travaux de Inge Edler à partir de 1953 [3], pour débiter l'analyse des structures myocardiques et valvulaires du cœur avec les ultrasons, et une pionnière, Mireille Chapelle [4], qui étudia le diamètre ventriculaire gauche sur un appareillage historique en 1969. Qu'en était-il de l'effet Doppler ? L'étude de la vélocimétrie sanguine instantanée des vaisseaux périphériques par les ultrasons avait suscité quelques travaux dès 1959 au Japon [5], puis aux États-Unis [6] et enfin en Europe, avec Léandre Pourcelot [7]. Mais les tracés, non directionnels, lui ôtaient toute signification physiologique pour les médecins. Toutes ces épreuves ne constituaient jamais un élément de décision pour les

> **Christiane Bruel** : Colette Veyrat, chacun sait que vous êtes la première femme à avoir introduit, étudié et appliqué le Doppler des flux cardiaques, et que vous avez fêté vos cinquante ans de publications (1965-2015). Mais pouvez-vous nous en dire plus sur votre cheminement de la médecine à la cardiologie, puis et surtout, à la recherche ?

Colette Veyrat : Ma formation en médecine chez d'éminents cliniciens avec des passages prolongés chez Fred Siguier et chez le Professeur Soulié m'ont sûrement rendue très exigeante dans la recherche des critères diagnostiques en pratique médicale ; après avoir obtenu ma qualification de cardiologue et une médaille d'argent qui a couronné ma thèse de médecine à la faculté de Paris, le Professeur Chiche m'a proposé de venir dans son service développer la phonocardiographie. Nous avons été les premiers en Europe à étudier l'effet des drogues vaso-actives sur les souffles cardiaques [1]. Chiche m'a incitée à proposer ma candidature au CNRS. On ne se bousculait pas pour entrer au CNRS, ce qui n'empêchait pas les dossiers d'être soigneusement examinés. Grâce à mes cinq communi-

Vignette (1995, le Dr Colette Veyrat, Visiting Professor, en conférence à Takamatsu, Kagawa university, Japon).

Figure 1. A. Premiers essais d'enregistrement des courbes de vélocité artérielle instantanée en mode Doppler directionnel grâce au prototype Sophia VUS 135, à partir de 1966, ici en 1967. Noter la connexion avec un phonocardiographe et le port d'un casque pour amplifier le faible signal. **B. Rapports de la courbe de vélocité instantanée avec le gradient de pression artérielle.** Imaginons un écoulement le long de l'axe artériel représenté sur l'axe horizontal : le déplacement de l'onde de pression du premier (P1) au deuxième point (P2) entraîne un gradient de pression qui s'inscrit d'abord avec une valeur positive puis négative pour le premier point lorsque l'onde de pression a atteint le deuxième point (voir les explications dans le texte) (d'après [9]).

cardiologues, médecins ou chirurgiens. Aujourd'hui, l'écho-Doppler a pris la première place en cardiologie, avec son incontournable enregistrement du flux mitral, effectué lors de chaque examen dans les laboratoires du monde entier ! L'article rapporté par notre équipe dans le *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* le 21 janvier 1968 [8] a initié une révolution liée au recueil directionnel des flux cardiovasculaires. Véritable détonateur, bouleversant la routine des examens cardiologiques, il a créé un « avant » et un « après » ; d'où son entrée dans l'histoire de la médecine aujourd'hui !

C.B. : Comment ce projet est-il né ?

C.V. : Des besoins des cliniciens avec le développement de la chirurgie cardiaque. Les chirurgiens constataient nombre de discordances entre les données de l'hémodynamique et les lésions opératoires. Certains cliniciens, comme le Professeur Chiche, s'exaspéraient en outre que la lecture des courbes de pression n'apporte pas d'explication à certains signes cliniques, comme le troisième bruit cardiaque ;

- « Monsieur, le recueil du flux sanguin cardiaque, seul, vous en apportera l'explication » lui objecta le Dr Kalmanson ;

- Mais le concept de flux est très controversé, vous n'aurez jamais de crédit pour un projet pareil !

- Nous travaillons chaque dimanche avec un ingénieur, Gérard Toutain, sur un prototype qui détecte la direction du flux dans les vaisseaux ; il sera bientôt au point. »

Le Professeur Chiche avait raison, nous n'avons obtenu aucun crédit pour ce prototype qui laissait indifférent la plupart des organismes de recherche. Cependant le CNRS qui venait de me recruter comme attachée de recherches a autorisé le Professeur Chiche, mon directeur scientifique, à m'affecter dans le service du Dr Kalmanson, tout juste créé à la *Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild*. Dès 1967, j'y étais donc « chercheur isolé » dans un établissement privé, où exerçaient à temps partiel cliniciens et cardiologues libéraux. Mais je disposais d'un laboratoire de recherches et j'étais étroitement contrôlée par les Professeurs Daniel Laurent et Jean Lenègre, mes « parrains », rapporteurs auprès du CNRS.

C.B. : Vous dites que le développement de votre prototype n'intéressait personne, mais pourtant les cardiologues avaient déjà admis l'importance des ultrasons pour l'échographie.

C.V. : Oui, mais les ultrasons étaient dédiés à l'imagerie des structures cardiaques et n'ont pas subi le même front de refus que le Doppler des flux, car ils illustraient des données anatomiques bien connues des cardiologues. Par contre, le contenu des cavités cardiaques res-

tait inexploré et les tracés des vaisseaux périphériques, ne détectant pas le sens du courant sanguin, ne convainquaient personne.

C.B. : *Quelles pouvaient donc être les modifications des appareillages Doppler existants ?*

C.V. : À partir de l'intuition géniale du Dr Kalmanson, le projet nécessitait une ingénierie inventive. Le VUS 135¹ incluait deux quartz piézoélectriques opérant à une fréquence ultrasonique de 8 MHz et un détecteur de phase capable d'indiquer le sens du courant sanguin, affecté du signe « + » pour les flux antérogrades et « - » pour les reflux (Figure 1 A). La ligne du zéro était obtenue par simple déconnexion du capteur. À l'analyse spectrale rudimentaire du signal de sortie, nous avons substitué une courbe analogique démodulée, aisément interprétable en clinique. Représentant la vitesse instantanée moyenne, nous l'avons exprimée en centimètres/seconde, et non en Hertz, peu familiers aux médecins. La controverse la plus durable a été suscitée par notre adoption immédiate d'une piste unique sur laquelle s'inscrivaient successivement les vitesses positives puis négatives par rapport à la ligne du zéro, alors que les tenants de la double piste privilégiaient l'inscription séparée de chaque vitesse, toutes deux affublées du signe « + », ce qui leur ôtait toute signification physiologique ! Notre présentation l'a finalement emporté sur tous les appareillages dès 1974, ce qui permettait de l'interpréter en fonction de la physiologie cardiaque et de ses données physiopathologiques.

Nos débuts restaient confidentiels, se heurtant à de profondes réticences. Nos observations étaient souvent qualifiées de pure phénoménologie. En réalité nous avons adopté une démarche heuristique aboutissant à une méthode diagnostique rigoureuse, basée sur les déviations des tracés normaux grâce à la précieuse « ligne du zéro » ; c'était une nouvelle approche de la cardiologie !

C.B. : *Comment se fait-il que ce projet n'ait pas sensibilisé davantage les équipes de recherche ?*

C.V. : Outre qu'il s'agissait d'une application clinique de l'effet Doppler, « retombée » d'une recherche scientifique fondamentale, plusieurs raisons coexistaient : le coût des capteurs de flux plus élevé que celui des capteurs de pression, le désintérêt des investisseurs - « Le Doppler en cardiologie, aucun avenir ! » me répondait-on après démonstration du prototype - et, surtout, la non-intégration des phénomènes de flux dans le raisonnement des cardiologues, si familiers des pressions. Nos premières descriptions des axes artériels étaient tellement nouvelles, voire iconoclastes ! Ainsi en un an, nous avons décrit les caractéristiques suivantes chez l'homme : l'aspect oscillatoire des courbes de flux artériels, leurs morphologies et vitesses variables avec la localisation artérielle, et la possibilité d'un reflux sanguin intra-artériel. Imaginez la réaction des cardiologues habitués à l'aspect monomorphe et toujours positif des courbes de pression artérielle face à ces caractéristiques ! Nous-mêmes avons pris un repère physiologique indispensable tel que les bruits du cœur, en plus de l'électrocardiogramme, pour étudier les courbes. McDonald, avec le gradient de pression, et Womersley à l'aide de la transformée de Fourier, au laboratoire de physiologie de St Bartholomew Hospital, à Londres, en avaient pourtant donné la clé dès 1955. J'imagine

avec une vive émotion la soirée de labeur du 31 août 1954 quand ils ont, tous deux, envoyé leurs articles, le même soir, au *Journal of Physiology* [9, 10] !

C.B. : *Pouvez-vous rappeler pour les non-spécialistes les rapports entre écoulement sanguin et gradient de pression intra-artériel ?*

C.V. : L'écoulement sanguin dépend du gradient de pression entre deux points proches P1 et P2, situés le long de l'axe d'un vaisseau de section constante, et non de la valeur absolue de la pression en un point (Figure 1 B). Le caractère pulsatile de la pression artérielle induit l'aspect oscillant du flux sanguin. La courbe de gradient de pression obtenue a une similitude frappante avec la dérivée de pression (dp/dt), bien qu'elle soit plus exactement liée au gradient de pression par rapport à l'espace (dp/dz) ; mais ces deux dérivées de pression sont en relation par la formule : $dp/dz = 1/c \cdot dp/dt$, c étant la vitesse de propagation de l'onde de pression.

C.B. : *La méthode Doppler a-t-elle gagné en popularité du fait de ces travaux ?*

C.V. : Non, la traversée du désert a continué, mises à part quelques équipes sporadiques. La question se posait encore, en 1984 dans un article français, d'associer ou non le Doppler à l'échocardiographie ! Les congrès n'étaient consacrés qu'à l'échocardiographie ! À la société de Cardiologie, nos communications étaient toujours placées en dernier, face à un amphithéâtre qui se vidait lorsque nous montions à la tribune.

C.B. : *Votre équipe reste célèbre pour vos descriptions princeps des flux intracardiaques mais comment avez-vous pu investiguer les cavités cardiaques ?*

C.V. : C'était un vrai défi que nous avons relevé à partir de l'année 1969, ininterrompu jusqu'en 1975. Pour cela, il fallait modifier le prototype pour obtenir le VUS 180. Les deux céramiques du VUS 135 ont été remplacées par une seule de 8,4 MHz qui agissait en tant qu'émetteur et receveur en bout de sonde de cathéter de pression. Le capteur relevait les vitesses sanguines instantanées par focalisation à 5 mm en avant de la sonde. Les travaux expérimentaux avaient montré la linéarité des débits et des vitesses jusqu'à 100 cm/sec. Aucun problème pour la valvule tricuspide, d'atteinte facile (Figure 2A) mais pour la valvule mitrale, la voie transeptale adoptée nous a obligés à modifier la tête en bout de cathéter pour traverser la paroi septale en la rendant orientable pour s'adapter à sa configuration (VUS 185, Figure 2B). Les courbes chez l'homme normal et pathologique ont succédé aux tracés expérimentaux [11-15].

C.B. : *C'est dès 1969, je crois, que vous avez défini les caractéristiques des courbes intracardiaques...*

C.V. : En effet, dès nos premières descriptions, nous avons signalé le caractère stéréotypé des

¹ Développé par VUS Sophia, Mantes-la-Ville, France.

A 1969

**Filiation
des courbes
de
vitesse
intra-
cardiaque**

B 1970

Figure 2. A. 1969 : en haut à gauche, le Sophia VUS 180, premier cathéter Doppler vélocimétrique directionnel des cavités droites. Les courbes sont représentées dans le cartouche bleu. Au-dessus, les courbes telles que nous les découvrons en avançant la sonde de la veine cave à l'artère pulmonaire : à l'entrée des oreillettes, deux ondes positives, l'une en systole, l'autre en diastole, suivies d'une onde présystolique de reflux liée à la contraction auriculaire, négative pour la première fois ! Dans l'oreillette en s'approchant de l'anneau auriculo-ventriculaire, l'onde systolique diminue d'amplitude, et l'onde négative présystolique se redresse et devient positive ; à l'anneau, l'onde systolique positive a disparu et seules deux grandes ondes positives s'inscrivent en diastole. Dans le ventricule, les ondes diastoliques diminuent d'amplitude en s'approchant de l'orifice des gros vaisseaux de la base du cœur, alors que l'onde systolique devient majeure ; son signe dépend de la direction du flux par rapport au capteur, en accord avec l'équation Doppler, mais, au début, nous avons assigné, une positivité aux flux antérogrades par convention et sous l'action d'un simple commutateur. **B. 1970, à droite, le Sophia VUS 185, cathéter Doppler vélocimétrique directionnel à tête orientable pour l'exploration des cavités gauches par voie trans-septale.** Schéma de la voie trans-septale et abord de la mitrale au centre et latéralement (en haut). Les mouvements de la tête orientable sont commandés de l'extérieur (centre, en bas). À droite, schéma de la courbe de vitesse instantanée du flux mitral : aux mêmes critères morphologiques qu'à droite s'associent des critères chronologiques rigoureux et spécifiques représentés pour chaque composante des courbes par rapport aux différentes phases du cycle cardiaque y compris les plus minimes, tels la contraction isovolumique, la relaxation ou les mouvements valvulaires. ci : contraction isométrique ; mo : ouverture mitrale ; S : onde systolique ; D : onde protodiastolique de remplissage rapide (la dénomination *E* pour échographie, a été adoptée ultérieurement) ; A : onde présystolique liée à la contraction auriculaire ; ECG : électrocardiogramme ; PCG : phonocardiogramme ; S1, S2, S3, S4 : bruits du cœur ; LA, LV : oreillette et ventricule gauches ; MFV : mitral flow velocity (reproduit d'après [11] et [15] avec la permission de l'Académie des Sciences de Paris et du British Medical Journal).

courbes intracardiaques et leur similitude des deux côtés, gauche et droit. Parmi les caractéristiques que nous avons décrites, figurent des caractéristiques morphologiques : la spécificité de chaque composante de la courbe pour une cavité donnée et leur transformation progressive pendant la traversée cardiaque sur l'enregistrement continu (Figure 2A). À ces critères morphologiques, sont associées des caractéristiques chronologiques, rigoureuses et spécifiques de chaque composante des courbes par rapport aux différentes phases du cycle cardiaque y compris les plus minimes comme la contraction isovolumique, qui sont représentées sur le tracé vélocimétrique instantané du flux mitral (Figure 2B).

C.B. : En dépit de ce grand pas en avant, un cathétérisme était encore nécessaire ?

C.V. : Oui, il a fallu attendre l'avènement du Doppler à émission pulsée, qui permettait d'échantillonner les vitesses le long d'une ligne de tir avec précision et à la profondeur voulue, par voie transcutanée. Seule manquait l'imagerie, indispensable ! Fin 1973, l'équipe de Donald Baker, à Seattle², a présenté le premier appareillage « écho-Doppler » associant une imagerie

² Center for bioengineering and Department of medicine (Division of cardiology), university of Washington, school of medicine, Seattle, Washington, États-Unis.

Figure 3. A. 1975, premier appareillage « Echo-Doppler » associant une imagerie M-Mode unidimensionnelle et un vélocimètre ultrasonique à émission pulsée de 3 MHz. La fréquence de répétition était de 2 à 15 kHz, faite d'impulsions très brèves de 1,0 à 1,5 μ s dans un même capteur de 1 cm de diamètre. Noter la taille réduite du capteur. **B. 1978, capteur Doppler pulsé combiné à l'échocardiographie bidimensionnelle, appareillage également appelé « Scanner-Doppler pulsé » ou « Duplex-Scanner ».** Le capteur est constitué de trois céramiques rotatives dont deux assurent l'imagerie, tandis que la troisième assure l'émission du Doppler pulsé. L'échantillon Doppler peut être localisé au moyen de la manette extérieure au niveau désiré sur la ligne de tir.

cié ! La situation internationale était la suivante : pas d'appareil en France⁴, un équipement au Japon mais avec imagerie et vélocimétrie en temps séparés, moins fiable ! Là encore, pionniers du flux, nous avons été les premiers en France à recevoir le *Duplex scanner* encore conçu par Don Baker à Seattle (Figure 3B). Il n'y avait plus qu'à travailler !

Depuis 1978, était posée la question du siège futur de mon activité après le départ en retraite du professeur Chiche en 1979. On m'a enjoint de regagner une équipe du CNRS. Le 6 juin 1978, la commission 24 de thérapeutique expérimentale, présidée par le Professeur Meyniel, s'est rangée à l'avis de mes rapporteurs fondé sur mon activité de pionnière. J'ai donc pu effectuer à la fondation Rothschild, entre 1980 et 1990, la cartographie Doppler des jets qualifiée de *flow mapping* dans nos articles internationaux. Je précise, avec fierté, que ces recherches ont été effectuées sur une imagerie en noir et blanc, avant l'avènement du codage couleur ! Notre recherche a d'abord concerné les fuites puis les sténoses (Figure 4-1). Pour examiner les fuites dans la cavité réceptrice (Figure 4-1A), nous avons proposé une approche nouvelle, tridimensionnelle, en combinant axes longitudinal et transverse dans la cavité réceptrice du jet, avec sa mesure en cm. Pour les sténoses aortiques et mitrales (Figure 4-1B), nous nous sommes affranchis des méthodes d'évaluation effectuées à distance de la lésion, trop dépendantes du mode évolutif. Nous avons adopté une visualisation directe en vue transverse bidimensionnelle au niveau même de la lésion. Cela s'appliquait aussi à l'insuffisance aortique. La mesure planimétrique de l'aire de signaux anormaux, détectés en mm² et correspondant à l'émergence du jet à l'orifice, était une méthode, cette fois, quantitative [17-21].

unidimensionnelle à un vélocimètre ultrasonique à émission pulsée (Figure 3A). Cette équipe nous a contactés et une collaboration fructueuse a suivi, avec nos premiers enregistrements de flux mitral transcutanés publiés en 1976 [16]. La courbe analogique démodulée en cm/s y remplaçait l'analyse spectrale médiocre du signal de sortie utilisant le « croisement du zéro ». La visualisation de la structure cardiaque où se trouvait l'échantillon ou *porte* Doppler représentait une grande avancée diagnostique, que nous avons baptisée « étape diagnostique », même si la limite de Nyquist³, inhérente aux émissions pulsées, empêchait toujours le calcul des vitesses maximales. En revanche, l'imagerie unidimensionnelle ne permettait pas de suivre le jet dans la cavité réceptrice, donc d'évaluer la sévérité des lésions.

C.B. : Pourtant cette question d'évaluation de sévérité était cruciale pour les cliniciens ?

C.V. : L'attente n'a pas été longue ! Dès 1977, apparaissaient les débuts de l'échocardiographie bidimensionnelle. La possibilité de coupler les vues longitudinales et transversales à différents niveaux nous ouvrait même une perspective de mesure des jets en trois dimensions, pour l'application que j'avais en projet pour les dix années suivantes ! Mais il a fallu attendre 1978 pour que le Doppler pulsé y soit asso-

³ La limite de Nyquist est la limite de la vitesse maximale mesurable ; elle ne peut être supérieure à la moitié de la fréquence d'échantillonnage (*pulse repetition frequency*) des émissions pulsées ($PRF / 2$), sous peine de se présenter sur le tracé avec une valeur inversée, nommée *repliement* (ou *aliasing*). En Doppler à codage couleur, l'*aliasing* est représenté par une inversion des couleurs, pouvant parfois être une aide au diagnostic localisateur d'une lésion sur le trajet d'un jet.

⁴ Les premiers appareillages de ce type sont arrivés en France en 1983.

1 1983 - 1987

2 1980

DB : Doppler beam ; S : septum ; W : largeur du jet en vue transverse ; G : Doppler gate ; L, H, W : length, height et width measurements of the jet ; LA : left atrium ; LCC, NCC, RCC : left, non coronary et right coronary cusps ; LVOT : left ventricular outflow tract ; M : mitral valve ; P : pulmonary valve ; PW : posterior wall ; RAVA : regurgitant aortic valvular area ; RA : right atrium ; RVOT : right ventricular outflow tract (d'après [17, 21] avec permissions).

Enfin, dès 1980, l'identification du mécanisme lésionnel, notamment pour le prolapsus mitral, a été établie sur des critères Doppler reposant sur la direction des jets, évitant les pièges de l'imagerie souvent trompeuse, habituellement utilisée (Figure 4-2) [22]. Nos descriptions princeps en noir et blanc, ont été confirmées en Doppler à codage coloré par la communauté internationale. Une grande avancée de l'imagerie bidimensionnelle associée au Doppler a comporté le calcul des débits cardiaques et de leur automatisation [23, 24] et celui des shunts et de la fraction de régurgitation [25, 26].

C.B. : Quel a été l'impact du Doppler à codage couleur sur l'évolution de la méthode Doppler ?

Figure 4. Évaluation des lésions par « Duplex scanner » combinant une imagerie noir et blanc bidimensionnelle avec une exploration Doppler pulsé, cartographie Doppler ou flow mapping.

1A. Fuites valvulaires. Les anomalies spectrales sont explorées de proche en proche à l'aide de deux plans orthogonaux dans la cavité réceptrice, en calculant des indices de sévérité tridimensionnels, à partir des mesures en cm de la longueur et hauteur en vue longitudinale et de la largeur du jet en transverse. **1B.** Pour éviter les erreurs liées à l'exploration « à distance » d'une lésion, on l'explore à l'orifice même, en imageant l'orifice directement par voie transversale avec planimétrie des anomalies détectées. Cette méthode quantitative a été appliquée aux lésions aortiques (fuite et sténose) et aux sténoses mitrales. **2. Identification du siège lésionnel par l'étude de la direction des jets.** Représentation schématique des jets de régurgitations liées au prolapsus mitral (aires pointillées blanches) et évaluation sur la base de mesures tridimensionnelles. AML : anterior mitral leaflet ; AO : aorta ; AVOA : aortic valvular orifice ;

C.V. : Le premier avantage du Doppler à codage couleur est d'avoir vaincu les dernières réticences des cardiologues ! En voyant les jets dans les cavités cardiaques, ils ont « cru » au Doppler ! Vous serez quelque peu surprise d'entendre que, pour nous, ce n'était pas une révélation telle que l'avait été l'étape précédente !

Ceci dit, le Doppler à codage couleur ouvrait la porte à la validation de nos études à grande échelle ! De plus, avec le suivi des variations temporelles, une quatrième dimension s'est ajoutée à notre approche tridimensionnelle [27]. Nous avons mieux pris en compte la variabilité physiologique et mieux approché les jets

Figure 5. 1990, avantages du Doppler pulsé à codage coloré, nouveaux critères physiopathologiques déterminant où et quand planimétrer une surface sténosée (ici sténose aortique). **A. Où ?** Première étape en axe longitudinal (image centrale), on saisit sur la trajectoire du jet l'endroit où les flux s'accroissent (flèche pointillée et couleur rouge des vitesses), pour devenir de couleur bleue (flèche blanche pleine : traduction de l'*aliasing* lié à l'augmentation des vitesses due à la sténose) ; ainsi est déterminée la zone orificielle où mesurer. Deux manœuvres peuvent balayer un doute subsistant : la visualisation de la sténose en Doppler M-mode (image dans la partie gauche avec flèche blanche pleine), et le tracé spectral Doppler (image dans la partie droite) montrant les deux bruits du cœur (A1, A2) exclusivement recueillis à l'orifice valvulaire, de part et d'autre du spectre du jet, prouvant le siège orificiel requis pour la deuxième étape, l'examen en vue transverse. **B. Quand ?** (à gauche), après avoir déterminé l'intervalle de temps t entre l'onde R et le gradient de pression maximum du jet (R-DP Max) par Doppler continu, on gèle l'image en vue transverse à ce temps t (flèche rouge sur l'ECG), qui est corrélé positivement avec l'aire maximale de la sténose, ici 36 mm^2 (flèche blanche -AVA- sur l'orifice aortique). AVA : aortic valvular area.

inhabituels, tels ceux des bicuspidies aortiques⁵ par exemple, et plus généralement les jets liés aux lésions congénitales [28, 29]. Cependant, à côté d'incontestables avantages, cette grande facilitation d'examen comportait certains risques (illustrés par la figure 2 de notre référence [2]) soulignant la nécessité du couplage de deux plans pour évaluer les fuites. L'application à la mesure des sténoses valvulaires n'a, elle, que des avantages illustrés par la Figure 5 [30] ; le codage couleur a enrichi la cartographie « noir et blanc » de critères

liés à la dynamique des fluides, concernant deux paramètres cruciaux obtenus par deux étapes de recherche : où mesurer et quand mesurer. La première, en localisant la sténose sur la trajectoire du jet en vue longitudinale, lors de l'inversion de couleur liée à l'*aliasing* (Figure 5A, image centrale, flèche pleine), et en s'aidant, en cas de doute, de manœuvres simples comme la visualisation de la sténose en Doppler en mode M (*M-mode*, ou *motion mode*) (image de gauche) et/ou le tracé spectral Doppler (image de droite) montrant les deux bruits du cœur (A1, A2) ; la deuxième est résolue par

⁵ Une malformation congénitale du cœur se caractérisant par la présence de deux valves sigmoïdes au lieu de trois habituellement.

la corrélation temporelle étroite entre la surface maximale du jet en imagerie et celle du pic de vitesse sur la courbe recueillie en Doppler continu, permettant de planimétrer la sténose sur une image gelée (flèche sur l'électrocardiogramme) à cet instant t (Figure 5B) [31]. Ces deux critères permettent la quantification, le suivi des lésions et les comparaisons d'études inter-laboratoires.

Enfin, peut-être encore plus important pour faire vivre cette technique, le Doppler à codage couleur a fait éclore des voies de recherche très différentes des nôtres, y compris nombre d'études fondamentales pour caractériser la *vena contracta*⁶, le comportement des jets dans une cavité limitée et de nouveaux traitements du signal [32, 33]. De nouvelles applications sont apparues pour quantifier les lésions, telle la zone de convergence du flux (*pisa, proximal isovelocity surface area*) [34]. L'étude de la fonction cardiaque ainsi que le flux des artères coronaires et l'hémodynamique non invasive permettant le recueil d'informations sur les pressions intracardiaques, ont servi de base à la future *diastologie*⁷ en même temps qu'elles réduisaient les indications du cathétérisme cardiaque [35-37].

C.B. : Vous venez de parler du Doppler continu, qu'a-t-il représenté dans l'évolution générale des techniques Doppler ?

C.V. : Nous devons un immense tribut à l'équipe norvégienne, elle aussi confidentielle, qui nous a rejoints en 1976, alors qu'aucune alternative valable à nos travaux n'avait été présentée. À part la planimétrie orificielle, la méthode liée à la cartographie Doppler répondait bien aux besoins cliniques mais elle était semi-quantitative. Deux ingénieurs sont à l'origine d'un autre développement de la méthode Doppler basé sur la dynamique des fluides et la quantification des vitesses maximales qu'elle a permise en Doppler continu. Avec de nouveaux capteurs de plus basse fréquence, Jarle Holen⁸ [38], suivi de Bjorn Angelsen⁹, ont pu réaliser une exploration cardiaque transcutanée. Holen fut le premier en 1976 à utiliser l'équation de Bernouilli¹⁰ pour calculer le gradient de pression de part et d'autre de la valve mitrale sténosée. Le mérite d'Angelsen est d'avoir proposé une formule simplifiée de cette équation : $4 V_2^2$. Liv Hatle et cette équipe norvégienne ont publié une série d'articles qui ont gagné l'acceptation de la communauté scientifique en raison de la simplicité et de l'efficacité de la formule [39]. Le calcul des gradients de pression, dépendant du débit cardiaque, avait une limite que la combinaison du Doppler continu à l'imagerie bidimensionnelle a surmontée à partir de 1985 en permettant le calcul des surfaces valvulaires [40].

⁶ La mesure de la *vena contracta* correspond au plus petit diamètre sur le trajet du jet des lésions valvulaires.

⁷ La diastologie est définie comme la capacité à appréhender la relaxation et le remplissage du ventricule gauche et à les intégrer dans la pratique clinique.

⁸ University hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norvège.

⁹ Section of cardiology, Regional hospital, and Institute of biomedical engineering, University of Trondheim, Norvège.

¹⁰ L'équation de Bernoulli s'applique à l'écoulement stationnaire d'un fluide incompressible et non visqueux et permet de mesurer le gradient instantané de pression (ΔP) de part et d'autre d'un orifice ; en négligeant certains facteurs (accélération locale), on obtient l'équation suivante modifiée : $\Delta P = 4 (V_2^2 - V_1^2)$, où V_1 est la vitesse sanguine en amont et V_2 en aval de l'orifice. B. Angelsen la simplifiera en négligeant la vitesse d'amont, présumée faible, ce qui donne : $\Delta P = 4 (V_2^2)$, V_2 étant la vitesse maximale.

C.B. : Comment avez-vous accueilli ces nouvelles voies de recherche ?

C.V. : Avec enthousiasme. Nous étions heureux de l'arrivée de ces nouvelles études. Se diversifiant, la méthode Doppler offrait au clinicien une validation de ses mesures par deux ou trois procédures différentes dans les cas difficiles. Mais, près de cinquante ans plus tard, une méthodologie plus ou moins dérivée de celle que nous avons proposée, le *flow mapping*, est encore utilisée pour la classification du matériel d'étude par la plupart des chercheurs. Simple, rapide, ne reposant pas sur des hypothèses, elle a finalement conquis une large acceptation [41] !

C.B. : Comment assuriez-vous votre charge d'enseignement incombant aux chercheurs CNRS ?

C.V. : Je n'ai jamais négligé ma charge d'enseignement du Doppler aux plus jeunes, que ce soit par la formation des étudiants affectés à notre laboratoire, ou par mes cours dans les différentes facultés parisiennes ; sur le plan international, l'enseignement était mon souci constant en tant que directeur, puis présidente de l'*International Cardiac Doppler Society* (ICDS) ; nous y avons développé des échanges fructueux entre laboratoires.

C.B. : Avez-vous regretté, parfois, de n'avoir pas rejoint une équipe du CNRS ?

C.V. : Quand je regarde le passé, je ne vois qu'une longue trace cohérente dans mes recherches qui se prolongeaient en s'épurant, sans avoir d'impression d'immobilisme grâce à l'évolution technologique et aux contacts interdisciplinaires que notre petite équipe a noués tout autour de la terre. Les échanges que nous avions avec ces collègues étaient très enrichissants. Privilégiant mon travail de recherche, j'ignorais tout des échelons à gravir dans le cadre d'une institution telle que le CNRS. N'ayant animé qu'une équipe de cliniciens sans rejoindre d'équipe du CNRS, j'étais consciente que mon avancement de carrière était limité. Je ne regrette rien et suis gré au CNRS d'avoir toléré mon parcours de *chercheur isolé* si inhabituel et, comme m'ont dit certains, « vestigial » ! La méthode que nous avons développée justifie pleinement leur décision.

C.B. : Est-ce un plaidoyer pour les chercheurs isolés ?

C.V. : Nullement, car les recherches nécessitent aujourd'hui une pluridisciplinarité telle, que seul un groupe important peut la réunir. Simplement, je veux rappeler qu'il y a encore place pour une initiative individuelle si l'individu est motivé et peut s'intégrer dans une équipe, si humble soit-elle, mais capable de porter à terme un projet ambitieux.

C.B. : Pour résumer, quelles recommandations feriez-vous à un jeune chercheur ?

C.V. : Mon expérience est limitée à une petite équipe et vise surtout les médecins. En sortant des sentiers battus, que l'incrédulité ou le scepticisme de ses pairs le stimule ! Que sa recherche soit fondamentale ou appliquée, il doit rechercher une équipe pluridisciplinaire. Une équipe réduite permet de travailler avec des collègues dont on connaît la compétence et a l'avantage d'être flexible permettant de recruter le physicien, mathématicien ou informaticien le mieux adapté à son projet. En pratique, je suggère de privilégier les examens comparatifs, cœur droit/cœur gauche, les valeurs de paramètres relatives plutôt qu'absolues, et de ne jamais oublier qu'il examine un patient et non un organe isolé ! Acquis clinique et technologie Doppler doivent être intriqués ! Les imageries enthousiasmantes les plus récentes font gagner du temps d'examen, mais attention aux images construites ! En cas de doute sur une lésion, les modalités antérieurement décrites, apparemment obsolètes, sont de merveilleux outils d'identification, tels l'imagerie *M-mode Doppler* ou le tracé spectral.

À chaque progrès technologique, la méthode Doppler doit être actualisée. Ces modifications - encore et toujours - doivent cependant être confrontées à la physiopathologie cardiovasculaire par un repérage rigoureux, une règle intangible pour élaborer un raisonnement face à une donnée nouvelle.

C.B. : Et que fait un chercheur lorsqu'il est en retraite ?

C.V. : Il réfléchit à la chance qu'il a eue tout au long de cette vie passionnante, chaque jour renouvelée, et entourée de collègues enthousiastes ! Et s'il a la chance d'être accueilli dans une unité de recherches, pourquoi ne pas aller vers de nouveaux horizons... ?¹¹ ♦

SUMMARY

A history of the clinical research in cardiology

On January 21 1968, nearly an half-century ago, a small Parisian group of cardiologists presented a directional Doppler prototype making possible the detection of forward and backward flows in the arteries. This princeps report, rapidly followed by the Directional Doppler recording of intracardiac flows, has upset the traditional approach to cardiovascular pathophysiology and launched a new examination method that will spread upon the whole word. Single CNRS researcher among this group of clinical cardiologists, Dr Colette Veyrat recalls this early period... ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

Les références complètes, au nombre de 179, se trouvent dans [41].

1. Chiche P, Kalmanson D, Veyrat C. Applications de certains agents pharmacodynamiques à l'auscultation cardiaque. *Sem Hop Paris* 1966 ; 42 : 275-88.
2. Veyrat C. Doppler des flux intracardiaques : les trente glorieuses des débuts à la maturité, *Arch Mal Cœur Vaiss Prat* 2015 ; n° 238 : 60-2.
3. Edler I, Hertz CH. Use of ultrasonic reflectoscope for continuous recording of movements of heart walls. *Kung Fysiograf Sallsk Lund Forthandl* 1954 ; 24 : 40.

4. Chapelle M, Mensch B. Étude des variations du diamètre ventriculaire gauche chez l'homme par échocardiographie transthoracique. *Arch Mal Cœur* 1969 ; 62 : 1505-17
5. Kaneko Z, Komuta K, Kotani H, et al. Studies on peripheral circulation with ultrasonics (1). 65th Meeting of Kinki Psychiat Neuro Society. *Psychiat Neurol Jpn* 1959 ; 61 : 2140 (abstract).
6. Franklin DL, Schliel W, Rushmer RF. Blood flow measured by Doppler frequency-shift of back-scattered ultrasound. *Science* 1961 ; 134 : 564-5.
7. George P, Pourcelot L, Fourcade C, et al. The Doppler effect and measurement of the blood flow. *CR Acad Sci Hebd Seances D* 1965 ; 261 : 253-6.
8. Chiche P, Kalmanson D, Veyrat C, Toutain G. Enregistrement transcutané du flux artériel par fluxmètre directionnel à effet Doppler. Description d'un appareillage et premiers résultats. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1968 ; 119 : 87-95.
9. McDonald DA. The relation of pulsatile pressure to flow in arteries. *J Physiol* 1955 ; 127 : 533-52.
10. Womersley JR. Method for the calculation of velocity rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. *J Physiol* 1955 ; 127 : 553-66.
11. Kalmanson D, Novikoff N, Chiche P, Deraï C. Study and physiologic interpretation of right intracardiac blood velocity curves by directional ultrasonic probes with Doppler effect. *CR Acad Sci Hebd Seances D* 1969 ; 269 : 1097-100.
12. Kalmanson D, Toutain G, Novikoff N, Deraï C. Cathétérisme rétrograde des cavités cardiaques gauches par sonde ultra-sonique directionnelle à tête orientable. Description d'un appareillage et premiers résultats chez le chien. *Arch Mal Cœur* 1970 ; 63 : 142-3.
13. Kalmanson D, Savier CH, Bernier A, et al. Enregistrement vélocimétrique du flux mitral par cathétérisme transseptal. Rapport préliminaire et premiers résultats chez l'homme. *Nouv Presse Med* 1972 ; 1 : 2693-4.
14. Kalmanson D, Bernier A, Veyrat C, et al. Normal pattern and significance of mitral flow velocity recorded using transseptal directional Doppler ultrasound catheterisation. *Br Heart J* 1975 ; 37 : 249-56.
15. Kalmanson D, Veyrat C, Bernier A, et al. Diagnosis and evaluation of mitral valve disease using transseptal directional Doppler ultrasound catheterisation. *Br Heart J* 1975 ; 37 : 257-71.
16. Kalmanson D, Veyrat C, Degroote A, et al. Enregistrement par voie transcutanée des courbes de vélocité sanguine mitrales et pathologiques par la technique Doppler à émission pulsée et réception démodulée associée à l'échocardiographie. *CR Acad Sci Paris*, 1976 ; 282 : 937-40.
17. Veyrat C, Lessana A, Abitbol G, et al. New indexes for assessing aortic regurgitation with two-dimensional Doppler echocardiographic measurement of the regurgitant aortic valvular area. *Circulation* 1983 ; 68 : 998-1005.
18. Veyrat C, Ameur A, Bas S, et al. Pulsed Doppler echocardiographic indices for assessing mitral regurgitation. *Br Heart J* 1984 ; 51 : 130-8.
19. Veyrat C, Ameur A, Gourtchiglouan C, et al. Calculation of pulsed Doppler left ventricular outflow tract regurgitant index for grading the severity of aortic regurgitation. *Am Heart J* 1984 ; 108 : 507-15.
20. Veyrat C, Gourtchiglouan C, Dumora P, et al. A new non-invasive estimation of the stenotic aortic valve area by pulsed Doppler mapping. *Br Heart J* 1987 ; 57 : 44-50.
21. Veyrat C, Gourtchiglouan C, Sainte Beuve D, et al. Application of Doppler flow mapping in assessing the severity of mitral stenosis. *Eur Heart J* 1987 ; 7 : 216-23.
22. Kalmanson D, Veyrat C. Détection des régurgitations mitrales au cours du prolapsus par écho-Doppler pulsé. *Journées de Cardiologie de Nancy* 1980 ; 29-30 mars.
23. Goldberg SJ, Sahn DJ, Allen HD, et al. Evaluation of pulmonary and systemic blood flow by 2-dimensional Doppler echocardiography using fast Fourier transform spectral analysis. *Am J Cardiol* 1982 ; 50 : 1394-400.
24. Kalmanson D, Veyrat C, Pallot G, et al. Procédé Doppler pulsé automatisé en vue de mesurer le débit cardiaque : étude expérimentale *in vitro*. *Med Sci (Paris)* 1989 ; 5 : 112-6.
25. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Noninvasive evaluation of the ratio of pulmonary to systemic flow in atrial septal defect by duplex Doppler echocardiography. *Circulation* 1984 ; 69 : 73-9.
26. Kitabatake A, Ito H, Inoue M, et al. A new approach to noninvasive evaluation of aortic regurgitant fraction by two-dimensional Doppler echocardiography. *Circulation* 1985 ; 72 : 523-9.
27. Veyrat C, Bas S, Sebaoun G, et al. Color Doppler grading of mitral regurgitation on the basis of a four-dimensional approach: a pertinent answer to clinical needs. *J Cardiovasc Diagn Proced* 1993 ; 11 : 189-96.

¹¹ Le Professeur Bernard Lévy m'a gentiment accueillie dans l'unité de l'Inserm 141, lors du départ du Dr Kalmanson. J'ai pu démarrer des recherches cliniques sur le Doppler tissulaire que j'ai appliquées dans le service de cardiologie du Professeur Witchitz ! Merci à tous deux !

RÉFÉRENCES

28. Veyrat C, Gandjbakhch I, Cabrol C, Kalmanson D. Assessment of number of cusps in aortic lesions by Doppler imaging: surgical correlations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 107 : 319-21.
29. Veyrat C, El Yafi W, Gourtchiglouan C, et al. Characteristics of jets in adult bicuspid aortic valve by color Doppler imaging. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1991 ; 84 : 1803-8.
30. Veyrat C, Sainte Beuve D, Gourtchiglouan C, et al. Quantification of left-sided valvular stenoses by color Doppler imaging of jets. *Angiology* 1990 ; 41 : 352-64.
31. Veyrat C, El Yafi W, Gourtchiglouan C, et al. Respective timing of maximal color Doppler jet areas and of peak velocity of jets in left-sided valvular lesions: clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 1991 ; 4 : 258-66.
32. Gilon D, Cape EG, Handschumacher MD et al. Insights from three-dimensional echocardiographic laser stereolithography. Effect of leaflet funnel geometry on the coefficient of orifice contraction, pressure loss, and the Gorlin formula in mitral stenosis. *Circulation* 1996 ; 94 : 452-9.
33. Cape EG, Yoganathan AP, Weyman AE, Levine RA. Adjacent solid boundaries alter the size of regurgitant jets on Doppler color flow maps. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 17 : 1094-102.
34. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, et al. A new method for quantification of mitral regurgitation based on color flow Doppler convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation* 1991 ; 84 : 1481-9.
35. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 420-32.
36. Chen C, Rodriguez L, Levine RA, et al. Non invasive measurement of the time constant of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity profile of mitral regurgitation. *Circulation* 1992 ; 86 : 277-8.
37. Veyrat C, Sebaoun G, Fitoussi M, et al. Detection of diastolic mitral regurgitation using pulsed Doppler and its implications. *Eur Heart J* 1987 ; 8 : 878-87.
38. Holen J, Aaslid R, Landmark K, Simonsen S. Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a noninvasive ultrasound Doppler technique. *Acta Med Scand* 1976 ; 199 : 455-60.
39. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1980 ; 43 : 284-92.
40. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1985 ; 72 : 810-18.
41. Veyrat C. The glorious years leading Doppler flow to the heart, the odyssey of the pioneers. *Acta Cardiologica* 2014 ; 69 : 351-65.

TIRÉS À PART

C. Veyrat

Toujours d'actualité

volume 25

www.medecinesciences.org

ANTICORPS MONOCLONAUX EN THÉRAPEUTIQUE

De la conception à la production
La réalité clinique
Un futur en développement

Coordinateurs : Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans M/S

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable – et croissante – dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :
Adresse :
Code postal : Ville :
Pays :
Fonction :

Je souhaite recevoir **M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique)** : 25 € + 3 € de port = **28 € TTC**
en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences** ☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Signature :