



HAL
open science

Impact pronostique du débit cardiaque dans la sténose valvulaire aortique

Florent Le Ven

► **To cite this version:**

Florent Le Ven. Impact pronostique du débit cardiaque dans la sténose valvulaire aortique. Physiologie [q-bio.TO]. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2016. Français. NNT : 2016BRES0116 . tel-01540816

HAL Id: tel-01540816

<https://theses.hal.science/tel-01540816>

Submitted on 16 Jun 2017

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 de bretagne
occidentale

UNIVERSITE
BRETAGNE
LOIRE

THÈSE / UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Mention : BIOLOGIE SANTÉ

Spécialité : Physiologie

École Doctorale SICMA

présentée par

Florent LE VEN

Préparée au sein du laboratoire

Optimisation des Régulations Physiologiques (EA
4324 ORPHY)

Thèse soutenue le 13 décembre 2016

devant le jury composé de :

Anne Bernard

MCU-PH, CHRU Tours / *Rapporteur*

Erwan Donal

PU-PH, CHRU Rennes / *Rapporteur*

Jacques Mansourati

PU-PH, CHRU Brest / *Directeur de thèse*

Eric Larose

Professeur Associé, Institut Universitaire de Cardiologie et de
Pneumologie de Québec – Canada / *Co-Directeur de thèse*

Martine Gilard

PU-PH, CHRU Brest / *Examineur*

Philippe Pibarot

Professeur, Institut Universitaire de Cardiologie et de
Pneumologie de Québec – Canada / *Examineur*

Impact pronostique du débit
cardiaque dans la sténose
valvulaire aortique.

Table des matières

CHAPITRE I : LA STENOSE VALVULAIRE AORTIQUE.....	9
1.1 Epidémiologie.....	9
1.2 Physiopathologie.....	10
1.2.1 Rôle du stress mécanique	12
1.2.2 Rôle de l'inflammation médiée par les lipides	12
1.2.3 Facteurs de risque cardiovasculaires	14
1.2.4 Prédilection génétique.....	15
1.3 Conséquences cliniques	17
CHAPITRE II : STRATEGIE DIAGNOSTIQUE.....	21
2.1 Interrogatoire et examen physique	21
2.2 Electrocardiogramme	21
2.3 Biologie	23
2.3.1 Hémoglobine	23
2.3.2 Brain Type Natriuretic Peptide (BNP)	24
2.4 Echocardiographie	25
2.4.1 Analyse morphologique et fonctionnelle.....	25
2.4.2 Analyse Doppler	27
2.5 Test d'effort.....	30
2.6 Cathétérisme cardiaque	31
CHAPITRE III : STRATEGIES THERAPEUTIQUES	33
3.1 Traitement médical	33
3.2 Traitement chirurgical.....	33
3.2.1 Technique chirurgicale	33
3.2.2 Prothèses mécaniques.....	35
3.2.3 Prothèses biologiques	36
3.2.4 Intervention de Ross	38
3.3 Techniques percutanées	38
3.3.1 Valvuloplastie aortique au ballon	38
3.3.2 Implantation de valve aortique par voie percutanée (Trans-catheter Aortic Valve Implantation – TAVI).....	39
3.4 Indications.....	53
CHAPITRE IV : STENOSE AORTIQUE A BAS DEBIT	60

4.1 La sténose aortique à bas débit avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche	60
4.1.1 Intérêt de l'échocardiographie de stress à la dobutamine pour évaluer la réserve de débit ventriculaire gauche et la sévérité de la sténose valvulaire aortique	61
4.1.2 Intérêt du score calcique valvulaire obtenu par scanner	67
4.1.3 Intérêt potentiel de la quantification de la fibrose myocardique par échographie et par IRM	71
4.1.4 Prise en charge thérapeutique de la sténose valvulaire aortique à bas débit avec altération de la fraction d'éjection	86
4.2 La sténose aortique à bas débit « paradoxal »	88
4.2.1 Caractéristiques de la sténose aortique à bas-débit « paradoxal »	90
4.2.2 Démarche diagnostique devant la suspicion de sténose aortique avec bas débit « paradoxal »	93
4.2.3 Aspect thérapeutique de la prise en charge des patients atteints de sténose aortique avec bas débit « paradoxal »	95
CHAPITRE V : OBJECTIFS ET HYPOTHESES	97
5.1 Objectifs	97
5.2 Hypothèses	98
CHAPITRE VI: ARTICLE I	100
CHAPITRE VII: ARTICLE II	116
CHAPITRE VIII: ARTICLE III	142
CHAPITRE IX: CONCLUSION ET PERSPECTIVES	164
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	171

REMERCIEMENTS

Je remercie Jacques Mansourati d'avoir accepté d'encadrer ce travail, de me faire confiance, et de m'aider dans le périple de la voie hospitalo-universitaire ; Anne Bernard et Erwan Donal pour me faire l'honneur d'évaluer ce travail ; Martine Gilard, pour son important soutien et pour avoir accepté d'être membre du jury. Je remercie aussi vivement l'équipe du centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec dans laquelle j'ai passé deux années formidables. J'y ai beaucoup appris, que ce soit en recherche ou en pratique clinique. Ce séjour est avant tout une aventure humaine à l'origine de rencontres exceptionnelles. Je tiens à témoigner mon respect à Philippe Pibarot qui prouve tous les jours que la passion et l'optimisme sont contagieux, ainsi qu'à Eric Larose qui m'a offert l'opportunité de me perfectionner dans le domaine de l'IRM cardiaque et de la méthodologie en recherche clinique.

Un gros merci à tous les collègues/amis de l'IUCPQ : Romain, Marie Annick, Aziz, Haifa, Marlène, Sébastien, Maxime, Christo Dépot, Andreas, Justine, Martine, Lionel, Martine, Yvette, Marina, Henrique, Josep, Jocelyn, Mr Dumesnil, Mélanie, Sergio, Elisabeth, Jonathan, Gerald Barbeau, Luce, Bernard, Mathieu, Sébastien, les résidents de radiologie et de cardiologie...

Enfin, je remercie la Fédération Française de Cardiologie et la Société Française de Cardiologie. Sans leur support financier, ce fellowship n'aurait jamais pu avoir lieu, ainsi que le laboratoire ORPHY pour m'avoir accueilli à mon retour.

Je dédie cette thèse à ma petite famille : Chinh, Joan et Elijah, merci de me supporter, je sais que ce n'est pas toujours facile !

« C'est bien, tu as des diplômes. Maintenant va faire quelque chose de ta vie ! »

Mon beau père « Yaya », parole empreinte de sagesse vietnamienne.

LISTE DES ACRONYMES ET ABBREVIATIONS

AVA : Aire Valvulaire Aortique

AVAproj : Aire Valvulaire Aortique Projetée à débit normal

BD : Bas Débit

BD-BG : Bas Débit - Bas Gradient

BD-C : Bas Débit - Classique

BD-HG : Bas Débit - Haut Gradient

BD-P : Bas Débit - Paradoxal

BNP : Peptide Natriurétique de type B

CCVG : Chambre de Chasse du Ventricule Gauche

ΔP : Gradient

DN : Débit Normal

DN-BG : Débit Normal - Bas Gradient

DN-HG : Débit Normal - Haut Gradient

ESD : Échocardiographie de Stress à la Dobutamine

FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITV : Intégrale Temps Vitesse

GM : Gradient Moyen

Q : Débit transvalvulaire moyen

RVA : Remplacement Valvulaire Aortique

SA : Sténose Aortique

TAVI : Implantation Transcathéter de Valve Aortique

V : Vitesse

VD : Ventricule Droit

VES : Volume d'Éjection Systolique

VG : Ventricule Gauche

VM : Valve mitrale

RÉSUMÉ

La sténose aortique (SA) est la maladie valvulaire cardiaque ayant la plus forte prévalence dans les pays occidentaux[1]. Le remplacement valvulaire aortique est la chirurgie cardiaque la plus fréquemment pratiquée après les pontages aorto-coronaires. Les principales indications d'intervention sont, chez les patients présentant une SA serrée, la présence de symptômes, ou l'apparition de signes de dysfonction du ventricule gauche[1], [2]. Néanmoins, on s'aperçoit que, malgré le respect de ces indications, certains patients présentent des évolutions très variables après chirurgie : certains patients restent symptomatiques, décèdent précocement, ou présentent une dysfonction ventriculaire gauche persistante. Il est crucial d'évaluer le risque opératoire afin de sélectionner les patients qui pourront être proposés à la chirurgie, et ceux pour lesquels il faudra s'en tenir à un traitement médical seul. Depuis l'avènement de l'implantation des valves aortiques percutanées (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI), il est aussi nécessaire d'appréhender les risques et les bénéfices spécifiques de cette technique pour bien orienter les patients vers la chirurgie ou cette modalité moins invasive.

Il a été montré que les patients présentant à la fois une SA en bas débit (c'est-à-dire un volume d'éjection bas), une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée et un gradient de pression entre le ventricule et l'aorte abaissé avaient un pronostic péjoratif, avec un risque opératoire majoré lorsqu'ils subissaient un remplacement valvulaire chirurgical[3]. Il a aussi été récemment démontré que, dans le contexte de la SA, un bas débit peut survenir alors que la FEVG est normale[3], et que ces patients avaient un meilleur pronostic lorsqu'ils se faisaient opérer par rapport au traitement médical, bien qu'ils présentaient une mortalité opératoire plus élevée que les patients présentant un volume d'éjection normal et gradients élevés. De plus, cette situation de bas débit est source d'incertitude quant à la réelle sévérité de la sténose : l'aire

valvulaire calculée est-elle le reflet de l'impossibilité pour le ventricule gauche d'ouvrir complètement la valve (SA pseudo sévère) ou bien la présence d'un réel obstacle valvulaire ? Le débit cardiaque par battement, aussi appelé volume d'éjection systolique semble donc être un paramètre clef tant du point de vue diagnostique que pronostique dans la SA.

Les objectifs généraux de ce doctorat sont d'étudier l'impact du débit (plus précisément le volume d'éjection ventriculaire gauche) sur le pronostic des patients atteints de SA, ainsi que l'évolution du débit après intervention et les déterminants de son évolution. Grâce à ce travail, j'espère pouvoir apporter des outils supplémentaires pour la stratification du risque opératoire chez ces patients, afin d'optimiser le choix des options thérapeutiques.

CHAPITRE I : LA STÉNOSE VALVULAIRE AORTIQUE

1.1 Épidémiologie

La sténose valvulaire aortique (SA) est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays développés[1][4], et est la 3^{ème} pathologie cardiaque en terme de fréquence après la coronaropathie et l'hypertension artérielle[4][5], [6].

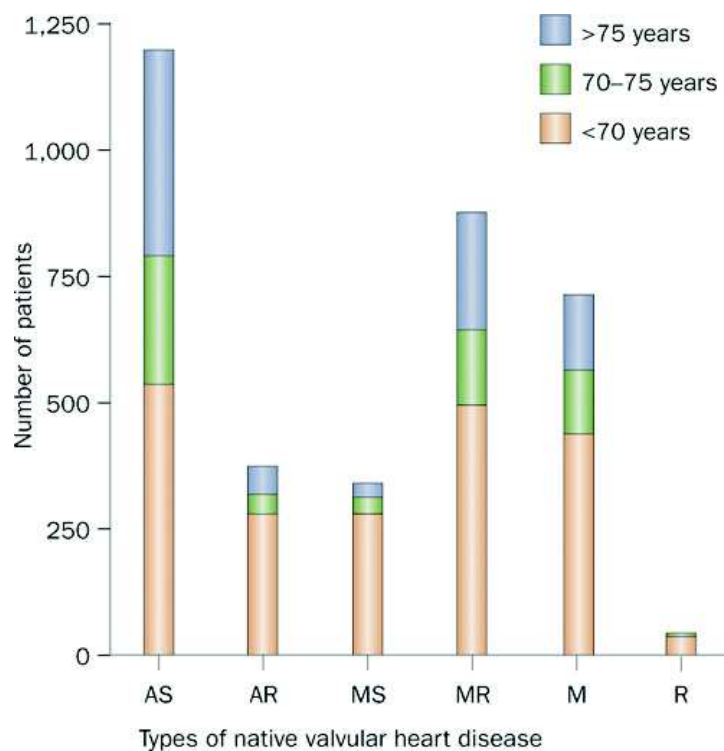


Figure 1. Distribution des différents types de valvulopathies natives chez 2547 patients de l'étude Euro Heart Survey[4]

AR : insuffisance aortique, AS : sténose aortique, MR : insuffisance mitrale, MS : sténose mitrale

L'étiologie la plus fréquente est l'atteinte dégénérative (environ 80% des patients). Les autres étiologies comprennent l'atteinte rhumatismale (11%), les causes congénitales (5%), l'endocardite (1%), les atteintes inflammatoires, médicamenteuses, post-radiques, insuffisance rénale... (<1%)[4].

Dans le cas de la forme dégénérative, il s'agit d'un processus très progressif, avec comme étape préliminaire un épaissement et une calcification des valvules appelée sclérose aortique. Cette dégénérescence est souvent accélérée lorsqu'il existe une anomalie congénitale type uni ou bicuspidie.

La sclérose aortique a une prévalence importante dans la population âgée : environ un quart de la population ayant plus de 65 ans et la moitié des plus de 80 ans en sont atteints[7]–[9]. Pour ce qui est de la SA avérée, sa prévalence est estimée entre 2 et 4% des adultes de plus de 65 ans[10] et de 2.6 à 22% chez les plus de 75 ans. La forme sévère serait présente chez 3.4% de ces derniers[5]. Ceci représente environ 4.9 millions de patients atteints de SA en Europe et 2.7 millions en Amérique du Nord. Il est estimé que 1.3 millions de patients seront atteints de SA sévère symptomatique pour 2025 en Europe (2.1 millions en 2050)[5]. Pour l'Amérique du Nord cela représente 0.8 et 1.4 millions respectivement. Ces nombres soulignent l'impact majeur de cette pathologie en terme de santé publique dans un avenir proche[5].

1.2 Physiopathologie

Le développement de la SA passe par l'épaississement progressif et la calcification des feuillets valvulaires. Contrairement aux théories initiales sur le sujet, ce phénomène n'est pas passif et n'est pas du uniquement dû à la dégénérescence liée à l'âge. Il s'agit d'un processus actif, multifactoriel, partageant de nombreux points communs avec l'athérosclérose[7]. Les paramètres impliqués sont d'ordres génétiques, anatomiques, hémodynamiques, et associés aux facteurs de risque cardiovasculaires. Ces éléments vont provoquer une atteinte de la membrane basale, une infiltration de cellules inflammatoires, source d'inflammation chronique, une accumulation et une oxydation de lipides, associés à une activation des ostéoblastes qui va aboutir à une minéralisation active de la valve[7], [11]–[20].

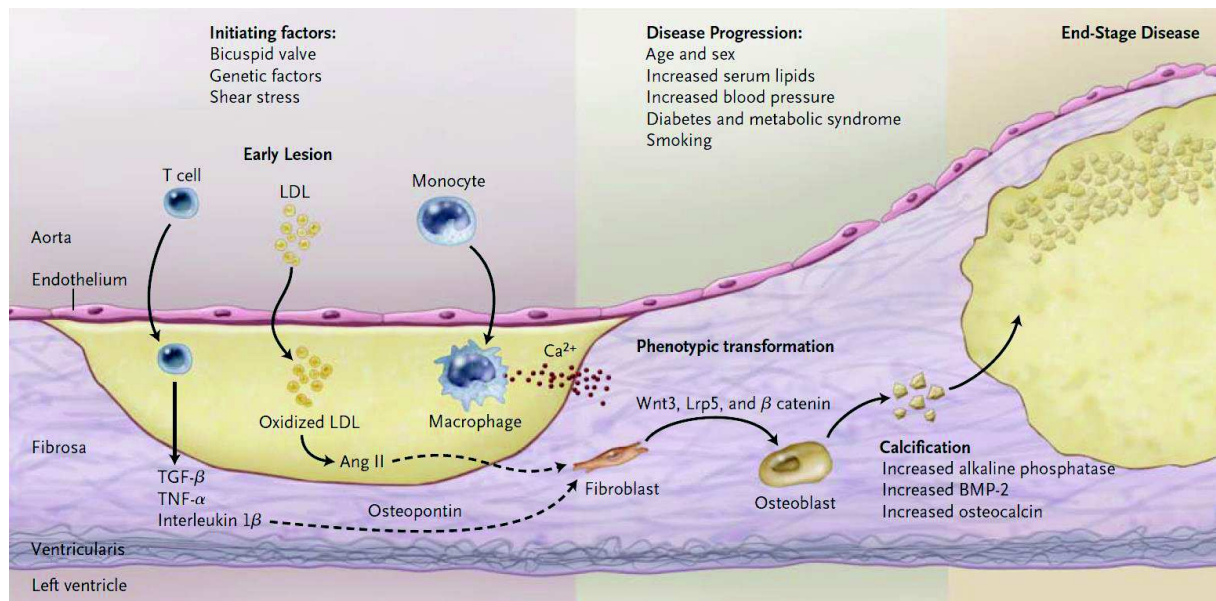


Figure 2. Modifications histologiques survenant lors de la progression de la valvulopathie aortique dégénérative[20].

La lésion histologique la plus précoce est l'accumulation sub-endothéliale de lipoprotéines de basse densité oxydées. Puis survient la production d'angiotensine II, et de l'inflammation faisant intervenir des lymphocytes T et des macrophages. La progression de la pathologie fait suite à une production locale de protéines comme l'ostéopontine, l'ostéocalcine, le bone morphogenic protein 2 (BMP-2), qui modulent la calcification tissulaire ; une activation de cascades de signalisations inflammatoires, comme tumor necrosis factor α (TNF α), tumor growth factor β (TGF β), le système du complément, la protéine C réactive et interleukine 1 β ; et des changements dans la matrice tissulaire, incluant l'accumulation de tenascine C, et de l'activation de metalloprotéinase 2 et de phosphatases alcalines. De plus, les fibroblastes des feuillets valvulaires subissent une transformation phénotypique en ostéoblastes, régulée par la voie de la caténine Wnt3-Lrp5- β . L'accumulation de calcifications microscopiques extracellulaires (Ca^{2+}) apparaissent précocement dans la pathologie, avec une calcification progressive donnant de véritables calcifications macroscopiques dans les stades évolués.

1.2.1 Rôle du stress mécanique

Plusieurs arguments plaident en faveur de l'importance des forces mécaniques dans la genèse de la SA. Les atteintes précoces de sclérose aortique sont localisées préférentiellement sur la face aortique des feuillets valvulaires, où les forces de cisaillement sont les plus faibles du fait des turbulences générées après le passage du sang en aval de la valve[21]. De plus, la présence d'une bicuspidie aortique (chez environ 0.5 à 0.8% de la population) est retrouvée chez une grande proportion de patients atteints de SA, et les atteintes sont plus précoces par rapport aux patients ayant des valves tricuspides. La forme non optimale des valves bicuspide fait qu'elles sont soumises à un stress mécanique majoré[7]. L'association d'une augmentation du stress mécanique, et d'une diminution des forces de cisaillement du flux sanguin est à l'origine d'une atteinte de l'endothélium valvulaire[7], [9]–[11], [22]–[24].

1.2.2 Rôle de l'inflammation médiée par les lipides

L'endothélium lésé permet une infiltration de lipides dans l'espace extracellulaire au niveau sous-endothélial du feuillet valvulaire[7], [25]. L'analyse de valves aortiques explantées a montré la présence d'Apo lipoprotéine B et de lipoprotéine de basse densité (LDL) oxydées, suggérant l'existence d'un phénomène actif d'oxydation[12]. Les LDL oxydés favorisent la prolifération endothéliale de molécules d'adhésion qui vont entraîner l'infiltration de lymphocytes T et de monocytes qui vont se différencier en macrophages. Les LDL oxydées sont ensuite phagocytées par les macrophages qui vont devenir des cellules spumeuses, comme ce qui est aussi observé dans les lésions d'athérosclérose[26], [27]. La phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2) va utiliser les LDL oxydées comme substrat, et produit des acides gras libres et de la lysophosphatidylcholine, un puissant facteur pro-inflammatoire et pro-calcifiant[28], qui induit aussi une calcification des cellules interstitielles valvulaires in

vitro[29]. Lp-PLA2 est exprimé de façon importante dans les valves aortiques chez les patients atteints de SA, et une activité Lp-PLA2 élevée est associée à une progression plus rapide de la sténose[30]. D'autre part, l'expression de la lipoprotéine (a), Lp (a), semble aussi associée avec la SA[31]. Cette lipoprotéine transporte les phospholipides oxydés avec une quantité importante de lysophosphatidylcholine. L'Autotaxin transforme la lysophosphatidylcholine en acide lysophosphatidique. L'Autotaxine est transporté dans la valve aortique par Lp(a) et est aussi secrété par les cellules interstitielles valvulaires. L'Autotaxin-acide lysophosphatidique favorise l'inflammation et la minéralisation de la valve aortique. D'autre part, les macrophages produisent du tumor necrosis factor α (TNF- α), pro-inflammatoire et pro-calcifiant[32], [33]. Les lymphocytes T activés dans les lésions d'athérosclérose libèrent des cytokines Th-1, comme l'activateur de macrophages interféron γ . Ce dernier augmente la synthèse de TNF- α et d'interleukine 1 β , ce qui favorise l'inflammation et le développement de l'athérosclérose[34], [35]. L'action des cytokines, couplée à celle des LDL oxydés va favoriser la production de protéines morphogéniques et de métallo-protéinases via les myofibroblastes de la matrice extracellulaire. Ces derniers vont être transformés en ostéoblastes sous la régulation par voies de signalisations (Wnt3-Lrp5- β catenin et Runx2) et favoriser ainsi le remodelage valvulaire et la minéralisation [36]–[38].

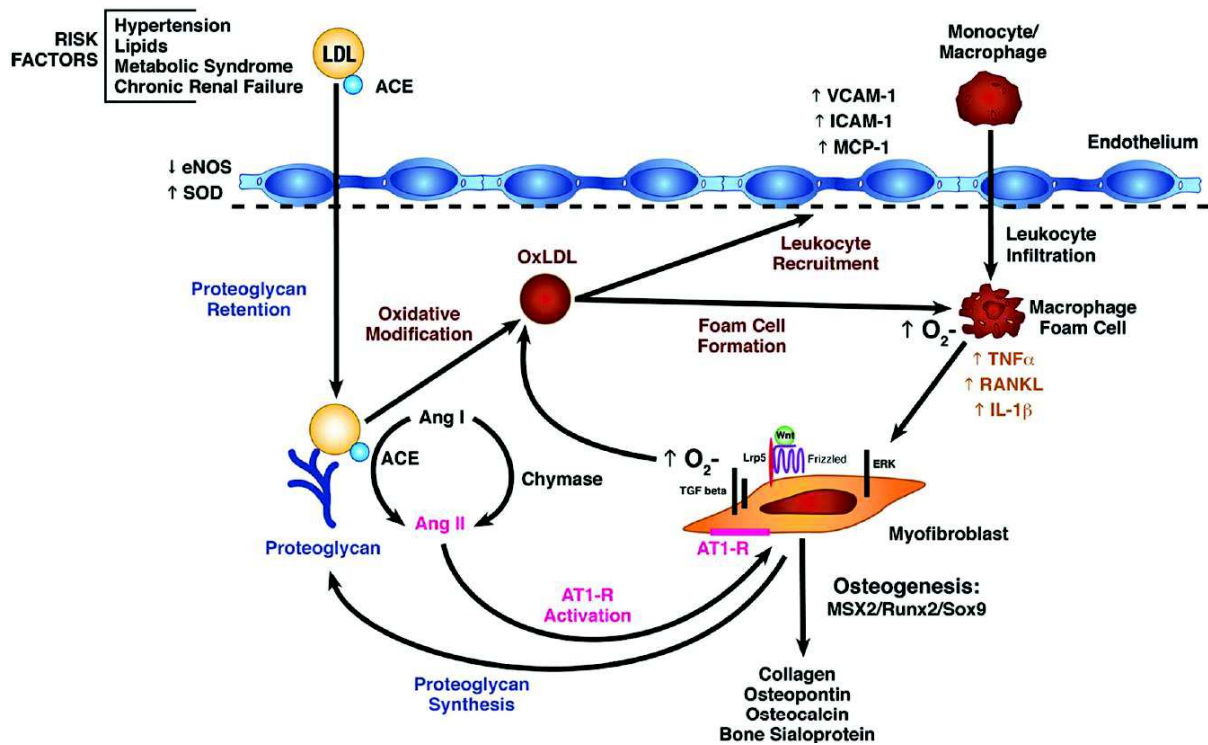


Figure 3. Rôles potentiels de la rétention et de la signalisation des lipoprotéines, du stress oxydatif et de l'activation du système rénine-angiotensine dans la pathogénèse de la valvulopathie aortique dégénérative

LDL : lipoprotéines de faible densité, ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine, VCAM-A : molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1, ICAM-1 : molécule d'adhésion intercellulaire 1, MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1, eNOS : endothelial nitric oxide synthase, AT1-R : récepteur de l'angiotensine 1, OxLDL : lipoprotéine de faible densité oxydée, SOD : superoxyde dismutase, TNF : tumor necrosis factor alpha, Ang : angiotensine, TGF beta : transforming growth factor beta, RANKL, activateur du récepteur au ligand du facteur nucléaire κ B[39].

1.2.3 Facteurs de risque cardiovasculaires

La sclérose aortique est associée aux facteurs de risque d'athérosclérose, comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète et le syndrome métabolique [40]–[50]. Cela a été démontré dans des études échocardiographiques comme la Cardiovascular Health Study, dans laquelle on observe des associations statistiques indépendantes entre la sclérose aortique, l'âge, le sexe masculin, le taux de Lp(a), le taux de LDL, le tabagisme et l'hypertension. Des résultats similaires ont été mis en évidence dans l'étude de Framingham Heart Study Spring Cohort, où les calcifications valvulaires étaient associées à l'âge, l'hypertension et le diabète[40], [50].

Dans l'étude Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), la prévalence de calcifications valvulaires aortiques, authentifiées par scanner, était plus importante chez les personnes avec un syndrome métabolique, ou un diabète par rapport à celles sans facteur de risque [51]. Les patients atteints de dyslipidémie familiale sont à risque de développer une SA sévère précoce [31], [52].

Bien que la physiopathologie de la sclérose aortique partage de nombreux points communs avec l'athérosclérose, il n'existe aucune preuve tangible d'une hypothétique efficacité des statines sur la SA, même lorsque le gradient trans-valvulaire n'est pas encore très élevé. L'impact des statines sur les lésions d'athérosclérose est quant à lui bien démontré[53]–[55]. L'insuffisance rénale chronique semble aussi favoriser le développement de sclérose et de calcifications valvulaires. Dans l'étude MESA, il est montré que chaque augmentation de 1 mg/dl de phosphate plasmatique, était associé à une augmentation de 25 % de l'incidence de calcifications aortiques[56], et ce après avoir ajusté pour les autres facteurs de risque cardiovasculaires, le taux de parathormone et de vitamine D sériques.

1.2.4 Prédisposition génétique

Le lien entre des facteurs génétiques et la SA ont été suggérés par des études de grande envergure comme le consortium CHARGE (Cohorte for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology), qui inclue des patients des études Framingham Heart Study, MESA study et l'étude Age, Gene/Environment Susceptibility-Reikjavik [31], [52]. Une étude de type « genome wide association » réalisée dans cette cohorte a permis d'identifier un polymorphisme de nucléotide isolé (SNP) situé dans un intron du gène de LP(a) qui est associé à la présence de calcifications aortiques (Odds ratio par allèle, 2.05)[31]. Ce même polymorphisme est associé au taux de LP(a) circulant ainsi qu'au développement de la SA. De plus, il existerait une association entre le score de risque génétique pondéré du LDL Cholestérol

1.3 Conséquences cliniques

L'épaississement et la calcification de la valve aortique altèrent progressivement les mouvements normaux des feuillets et sont responsables d'un obstacle à l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte. Comme expliqué précédemment, la première étape consiste en un épaississement des feuillets sans réelle obstruction et correspond à une « sclérose » aortique. Cette phase est asymptomatique, mais la présence d'une sclérose semble être un marqueur de décès précoce d'origine cardiovasculaire[8]. La prévalence de la sclérose aortique dans la population générale est importante, de l'ordre de 25% entre 65 et 75 ans, et de 50% après 85 ans[8], [9], [40]. Chez environ 16% de ces personnes, une véritable sténose valvulaire avec obstruction va apparaître, sur une période d'environ 8 ans[61], [62]. Les patients avec une SA sont généralement asymptomatiques pendant plusieurs années, bien que le ventricule gauche doive faire face à une post-charge majorée. Il existe une variabilité importante selon les patients entre le degré de sténose et les symptômes rapportés, pouvant s'expliquer par des paramètres comme la taille du patient, son degré d'activité physique et les conditions de charge. De ce fait, il n'existe pas de valeur seuil de vitesse maximale transvalvulaire, de gradient transvalvulaire moyen ou de surface valvulaire aortique qui permettent de prévoir la survenue de symptômes. Il est rare que les symptômes apparaissent sans que la SA soit considérée comme sévère (surface valvulaire aortique $< 1\text{cm}^2$ ou $0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$, gradient moyen $\geq 40\text{ mmHg}$, vitesse maximale transaortique $\geq 4\text{m/s}$)[1].

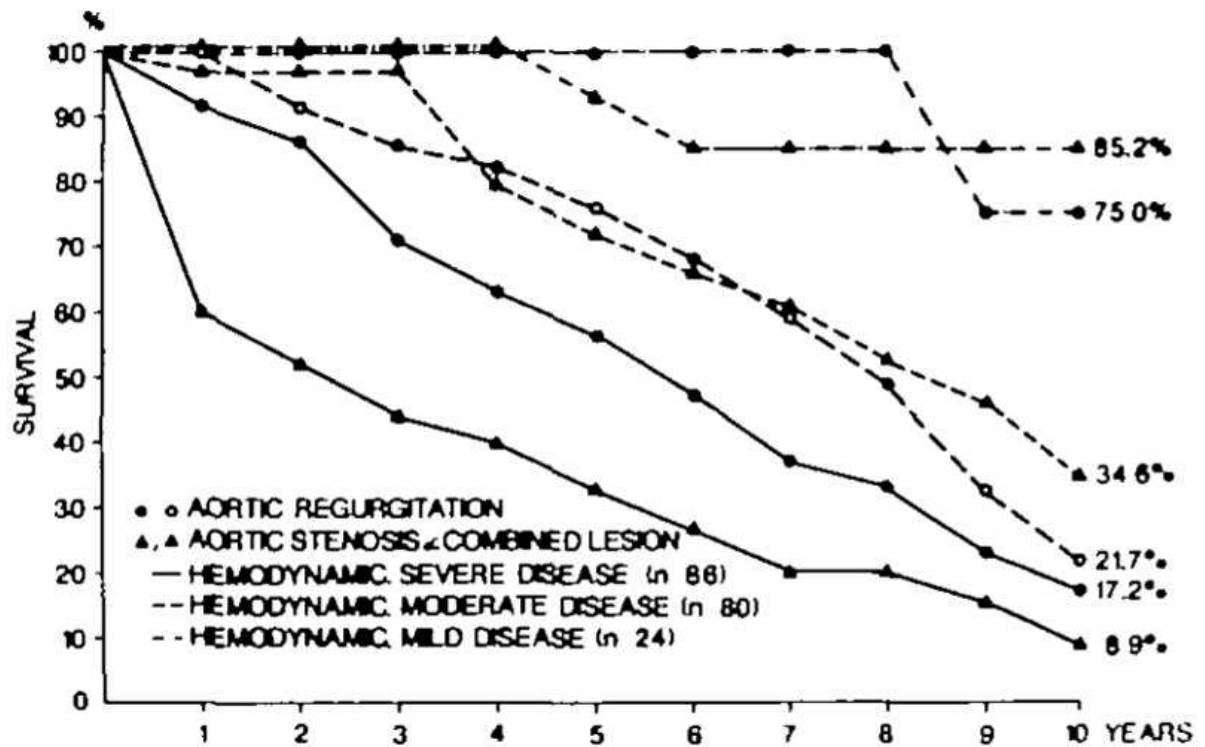


Figure 5. Survie sans évènement chez 153 patients atteints de sténose aortique ou d'insuffisance aortique sans chirurgie cardiaque effectuée[63].

Quand les symptômes apparaissent, le pronostic de la pathologie en l'absence de traitement devient très péjoratif avec une moyenne de survie de 3 ans et un risque majoré de mort subite [1], [63], [64].

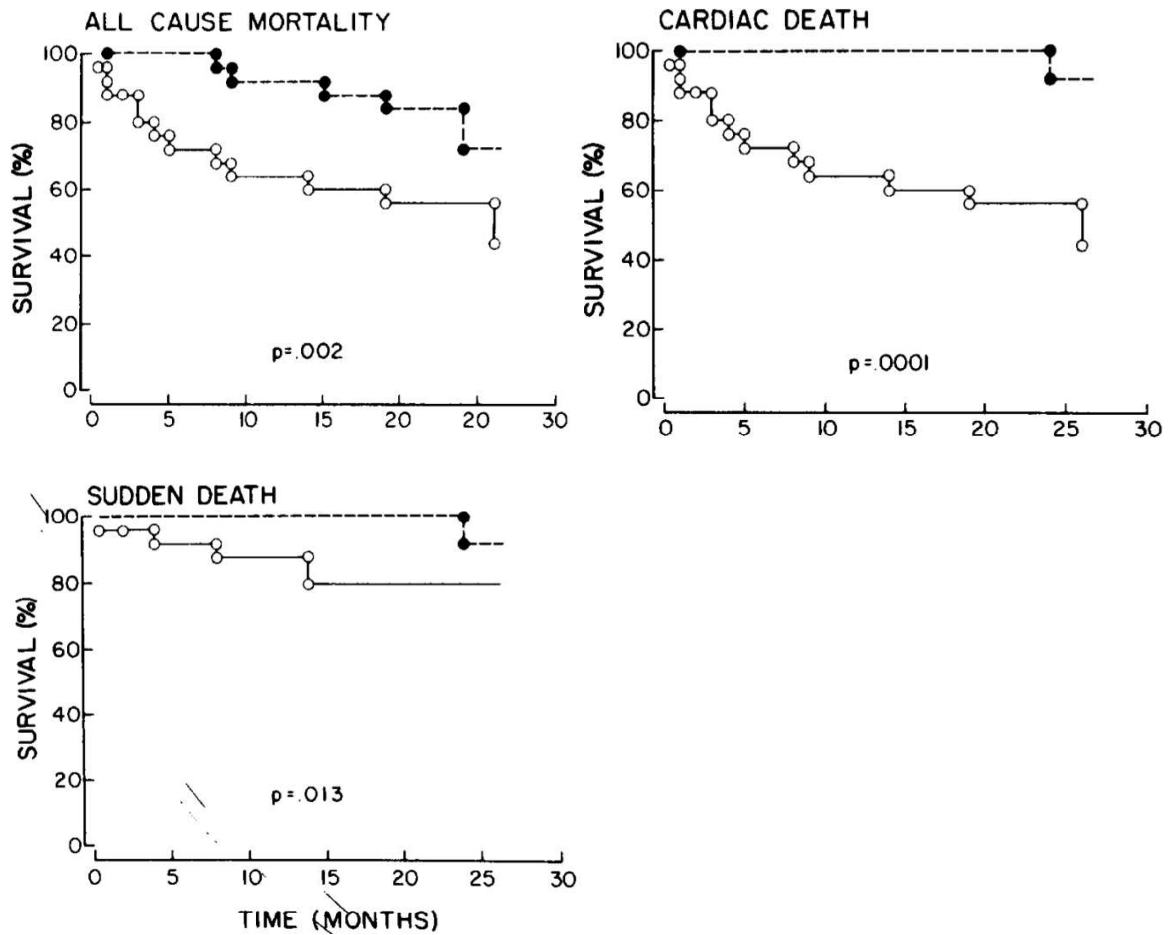


Figure 6. Comparaison des courbes de survie de patients atteints de sténose aortique modérées à sévères symptomatiques (n=39) et asymptomatiques (n=51), pour la mortalité toutes causes, causes cardiovasculaires et les morts subites[64].

Les ronds pleins représentent les patients asymptomatiques et les ronds vides les patients symptomatiques.

Ceci est d'autant plus problématique qu'il est parfois difficile de bien déceler les symptômes chez les patients, souvent âgés, qui ne vont pas les exprimer et plutôt diminuer leur activité physique. Les premiers symptômes sont une fatigabilité et une dyspnée à l'effort. A des stades plus avancés surviennent l'angor et les syncopes ou lipothymies d'efforts, puis l'insuffisance cardiaque congestive qui va aboutir au décès [63]. La dyspnée est expliquée par la dysfonction diastolique provoquant une augmentation des pressions de remplissage pendant l'effort, et par l'incapacité du ventricule gauche à augmenter suffisamment son débit. A un stade plus avancé, une dysfonction systolique peut aussi survenir. Les syncopes ou lipothymies d'effort

s'expliquent par une diminution transitoire de la perfusion cérébrale, qui peut être due à une inadéquation entre la vasodilatation lors de l'effort sans possibilité pour le cœur d'augmenter le débit du fait de l'obstruction. En effet, des anomalies au niveau des barorécepteurs et des troubles du rythme peuvent être favorisés par les efforts, principalement la fibrillation atriale. Pour ce qui est de l'angor d'effort, qui peut survenir même en l'absence de coronaropathie sous-jacente, le mécanisme serait lié principalement à l'hypertrophie myocardique, à une augmentation de la consommation en oxygène du fait de la masse ventriculaire augmentée, de la compression intra-myocardique des artères coronaires, de la réduction de la perfusion coronaire du fait d'une tachycardie compensatrice et d'une diminution de la réserve coronaire [65]. La prévalence de la pathologie coronaire est importante chez les patients atteints de SA : environ un patient sur deux présente des sténoses coronaires significatives [66]–[68]. En pratique, il est souvent difficile de faire la part des choses entre les symptômes provoqués par la SA elle-même, et les comorbidités (coronaropathie, pathologie pulmonaire, désentraînement...) dans cette population de patients âgés.

CHAPITRE II : STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

2.1 Interrogatoire et examen physique

L'interrogatoire doit s'attacher à bien préciser les symptômes décrits précédemment (dyspnée, angor, lipothymies/syncopes), et essayer de déterminer s'il existe un lien avec l'effort. La présence d'une dyspnée de repos, d'une orthopnée, ou de signes de bas débits font évoquer une forme évoluée de mauvais pronostic. Il faut aussi rechercher des éléments pouvant orienter vers certaines étiologies, comme un antécédent de rhumatisme articulaire aigu, un souffle connu ancien, la prise de médicaments valvulotoxiques... Le « maître-signes » est la présence d'un souffle caractéristique à l'auscultation cardiaque. Ce souffle est méso systolique, il commence suite à un intervalle libre après le premier bruit B1, monte crescendo puis decrescendo (souffle losangique) et se termine avant le second bruit B2. Le timbre est « râpeux ». Il est maximal au foyer auscultatoire aortique, du côté gauche du sternum et irradie aux carotides. Il est parfois difficile de faire la différence à l'examen clinique entre un souffle de SA, et d'autres étiologies comme une cardiomyopathie obstructive, une insuffisance mitrale, une communication interventriculaire ou un rétrécissement pulmonaire. Les critères en faveur d'une SA sévère sont l'abolition de B2, un souffle intense avec éventuel thrill, le pic plus tardif du souffle durant la systole ou un pouls carotidien retardé [69]–[71]. Aucun des signes cliniques n'est à la fois suffisamment sensible et spécifique pour se passer d'examens complémentaires lorsque l'on essaye de poser le diagnostic et de déterminer la sévérité de l'atteinte valvulaire ou de son retentissement[69]–[71].

2.2 Électrocardiogramme

L'anomalie électrocardiographique la plus fréquemment trouvée chez les patients atteints de SA est l'amplification des voltages des complexes QRS en rapport avec l'augmentation de

masse myocardique. Il s'y associe souvent une dépression du segment ST et une négativation de l'onde T qui correspondent à l'ischémie sous-endocardique chronique induite par la valvulopathie, ainsi qu'un aspect d'hypertrophie atriale gauche [72]. Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la SA, et leur absence est possible, même en cas de SA sévère[72]. Néanmoins, ils sont des marqueurs de mauvais pronostic lorsqu'ils sont présents chez les patients atteints de SA[73].

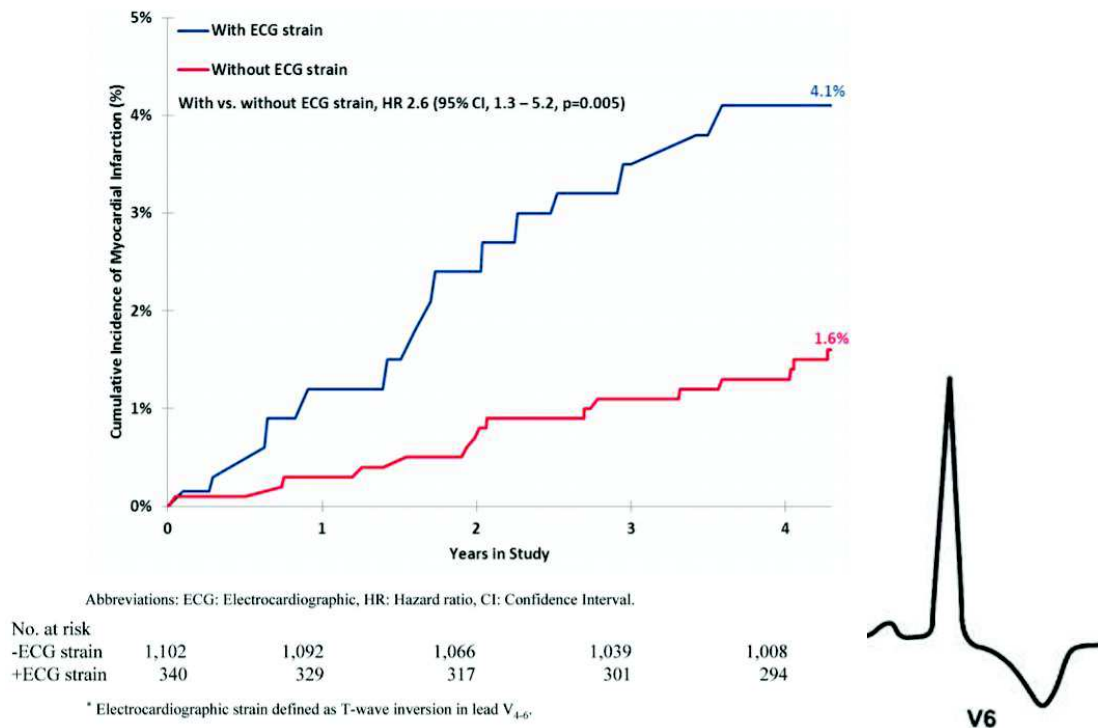


Figure 7. Incidence des infarctus du myocarde en fonction de la présence ou non d'une inversion de l'onde T sur les dérivation V4 à V6 chez des patients atteints de sténose valvulaire aortique

L'électrocardiogramme permet aussi de détecter des comorbidités comme les arythmies atriales ou une coronaropathie associées (même s'il est difficile en pratique de faire la part des choses avec les anomalies de repolarisation provoquée par l'hypertrophie ventriculaire). La présence de trouble de la conduction intra-ventriculaire ou atrio-ventriculaire sont le reflet d'une hypertrophie ventriculaire gauche importante, une calcification importante de l'anneau aortique s'étendant jusqu'à la région des faisceaux de conduction dans le septum interventriculaire. Les

arythmies, qu'elles soient ventriculaires ou supra-ventriculaires peuvent être le signe d'une dysfonction ventriculaire gauche[72].

2.3 Biologie

2.3.1 Hémoglobine

Une anémie ferriprive peut être liée à la SA. Les forces de cisaillements importantes induites par la sténose peuvent être responsables d'une diminution du taux sanguin de facteur Von Willebrand de haut poids moléculaire. Ce processus serait à l'origine d'angiodyplasies intestinales, sources de saignement digestifs et donc d'anémie (Syndrome de Heyde). Le traitement définitif de ces malformations nécessite un remplacement valvulaire chirurgical ou percutané[74], [75].

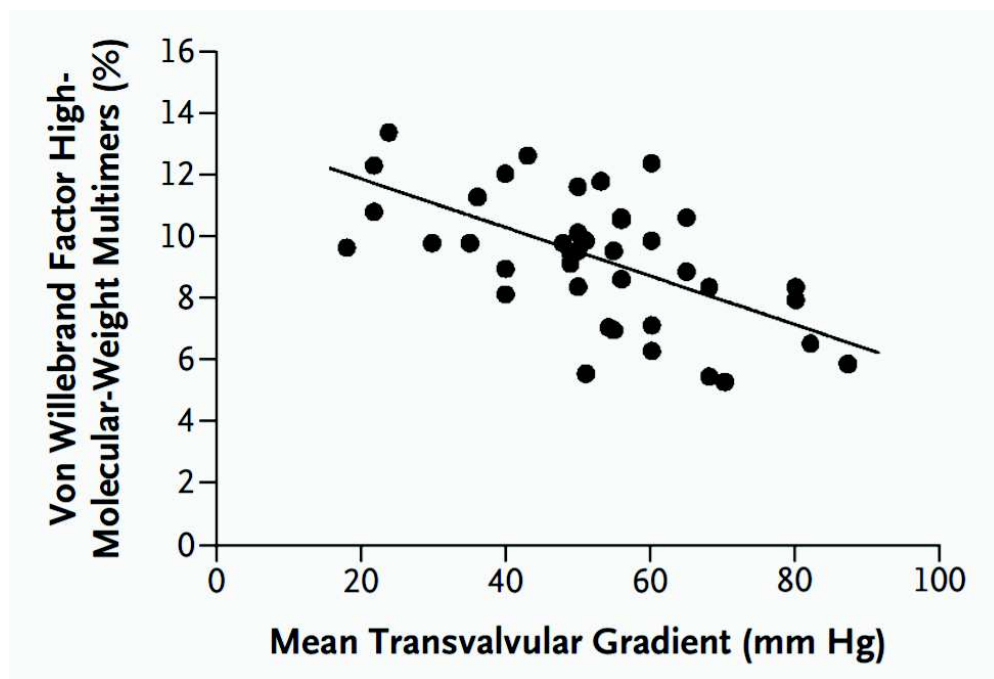


Figure 8 . Association entre les anomalies du facteur Von Willebrand et la sévérité de la sténose aortique[75].

En abscisse : gradient moyen transvalvulaire aortique ; en ordonnée : pourcentage de multimères de plus haut poids moléculaire de facteur Von Willebrand ($r=-0.56$, $p<0.001$).

2.3.2 Brain Type Natriuretic Peptide (BNP)

Le pro-BNP, précurseurs du BNP est secrété par les cardiomyocytes en réponse à une augmentation de la distension pariétale cardiaque. Le pro-BNP est clivé en BNP, qui a un effet diurétique et vasodilatateur, et NT-Pro-BNP, qui ne semble pas avoir d'action physiologique. Le dosage de ces 2 hormones est utilisé pour le diagnostic positif, ainsi que pour l'évaluation pronostique dans le cadre de l'insuffisance cardiaque [76]. Chez les patients atteints de SA sévère, les taux plasmatiques de BNP et NT-pro-BNP sont plus élevés chez les patients symptomatiques qu'asymptomatiques [77], [78]. Ces taux s'améliorent après chirurgie de remplacement valvulaire [79], et des valeurs élevées sont associées avec la survenue de symptômes et une survie diminuée [80], [81].

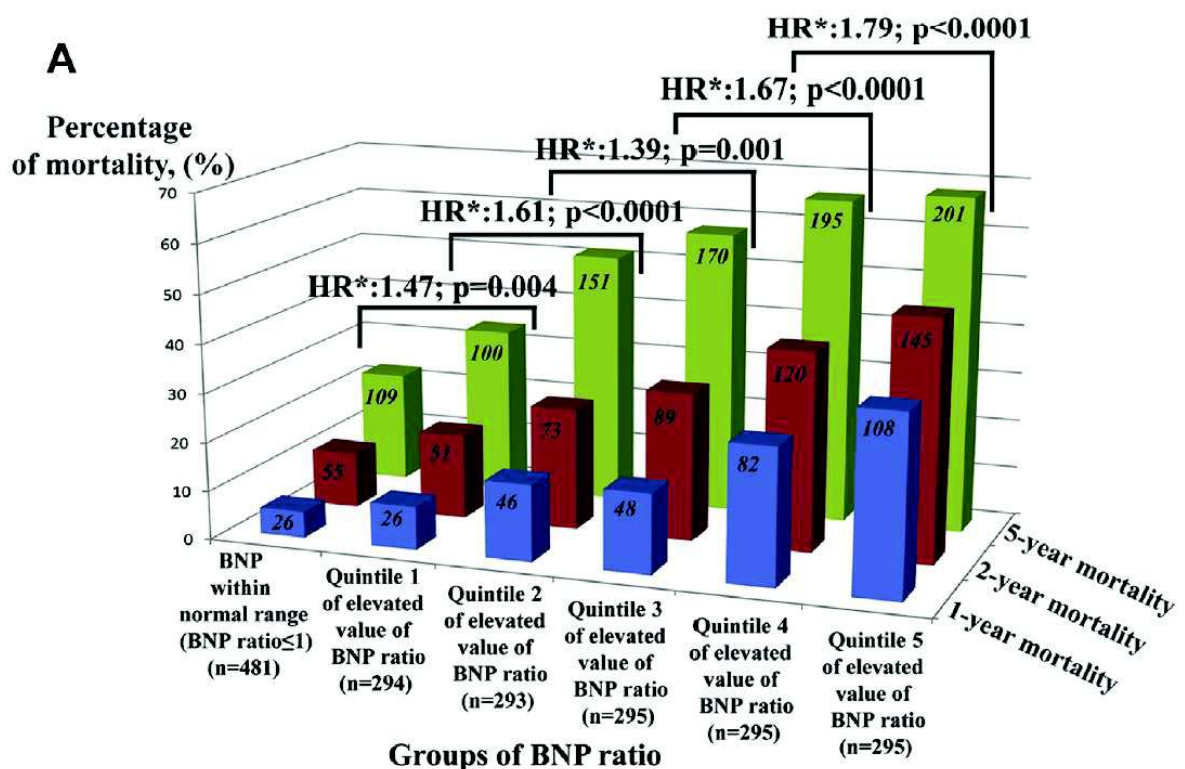


Figure 9. Mortalité en fonction du taux de BNP chez 1953 patients atteints de sténose aortique au moins modérée[81]

Les nombres au-dessus des barres représentent le nombre de décès par quintile. *ajusté pour l'âge, le sexe, la surface corporelle, la fibrillation atriale, l'index du score de Charlson, les symptômes, le taux de créatinine, le taux

d'hémoglobine, la pression artérielle systolique, l'aire valvulaire indexée, la FEVG, et le remplacement valvulaire aortique en variable temps-dépendante.

2.4 Échocardiographie

Il s'agit de l'examen clef dans l'évaluation de tout patient atteint de valvulopathie, du fait de son faible coût, sa disponibilité, son caractère non irradiant et non invasif. Elle permet une évaluation morphologique et hémodynamique de la sténose aortique, des conséquences sur le ventricule gauche, des pressions pulmonaires, la recherche d'autres anomalies associées comme d'autres valvulopathies, un épanchement péricardique, une dilatation aortique ...

2.4.1 Analyse morphologique et fonctionnelle

En bidimensionnel, la valve aortique apparaît épaissie, calcifiée, avec des mouvements restreints des feuillets. Une classification de ces calcifications a été proposée par Rosenheck et al. Stade I : pas de calcification, Stade II : des points de calcifications isolés, stade III : des points plus larges multiples, stade IV : calcifications importantes atteignant tous les feuillets valvulaires[82]. Cette classification semble corrélée à la sévérité hémodynamique et au pronostic des patients. Néanmoins, il arrive que la valve soit peu ou pas calcifiée, notamment chez les patients plus jeunes (SA congénitale ; bicuspidie aortique). L'échographie bidimensionnelle permet aussi dans certains cas d'identifier la présence d'une bicuspidie aortique. Ce diagnostic s'effectue préférentiellement en coupe para-sternale petit-axe, où l'on peut observer une ouverture évocatrice en « bouche de requin », avec uniquement 2 commissures au lieu de 3. Le diagnostic est plus aisé en systole, car, dans le cas d'un raphé entre deux valves, l'aspect en diastole est celui d'une valve tricuspide. La classification la plus utilisée en pratique est celle proposée par Sievers[83].

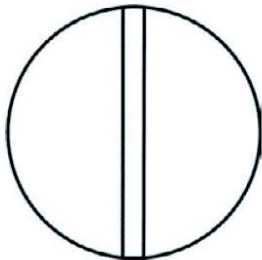








main category: number of raphes	0 raphe - Type 0		1 raphe - Type 1			2 raphes - Type 2		
								
	21 (7)		269 (88)			14 (5)		
1. subcategory: spatial position of cusps in Type 0 and raphes in Types 1 and 2	lat 13 (4)	ap 7 (2)	L - R 216 (71)	R - N 45 (15)	N - L 8 (3)	L - R / R - N 14 (5)		
								
2. subcategory:								
V A L V U L A R	F U N C T I O N	I	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
		S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
		B (I + S)		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
		No			3 (1)	1 (0.3)		

Figure 10. Classification des bicuspidies proposée par Sievers

Vue schématique chirurgicale avec le tronc commun gauche naissant à gauche. Les lignes en gras représentent les raphés. Le type 0 correspond à l'absence de raphé ; type 1, un seul raphé ; et type 2, deux raphés. Les nombres correspondent à la prévalence des sous-groupes dans la population étudiée par les auteurs. ap : antéro-postérieur, lat : latéral, L : sinus coronaire gauche, R : sinus coronaire droit, N : sinus non-coronaire, I : insuffisance aortique, S : sténose, B : lésions valvulaires mixtes, No : fonction normale, BAV : valve aortique bicuspide, X : non évaluable [83].

L'aire de l'orifice valvulaire peut être aussi estimée (aire géométrique) par planimétrie. En cas de difficulté par voie trans-thoracique, l'échographie cardiaque par voie œsophagienne peut être utile.

La fonction systolique du ventricule gauche est évaluée principalement par la FEVG qui correspond au volume sanguin éjecté à chaque systole divisé par le volume télé-diastolique ventriculaire gauche. Elle est souvent évaluée visuellement, ce qui est assez fiable lorsque l'observateur est expérimenté[84]. Il existe plusieurs méthodes objectives, dont la plus utilisée est celle de Simpson en biplan car elle est considérée comme la plus performante[85]:

La surface du ventricule gauche est délimitée en diastole et en systole dans 2 plans orthogonaux (coupes apicale 4 cavités et apicale 2 cavités en bidimensionnel). Par modélisation mathématique, un volume est déduit de ces surfaces et on obtient donc un volume télé-diastolique (VTD) et télé-systolique (VTS) du ventricule gauche. La FEVG correspond donc au rapport $(VTD-VTS)/VTD \times 100$.

2.4.2 Analyse Doppler

L'analyse Doppler couleur permet d'observer une accélération du flux au travers de la valve, voir un aliasing, témoignant de vitesses très élevées. Elle permet aussi de détecter une éventuelle fuite valvulaire associée. Les techniques de Doppler pulsé et continu offrent la possibilité d'évaluer la sévérité hémodynamique de la SA de manière non-invasive. Le degré de sténose est déterminé par des paramètres issus du principe de dynamique des fluides, que pour un débit donné, plus la sténose est serrée, plus la vitesse d'écoulement du sang au travers de l'orifice valvulaire est importante.

Le signal Doppler doit être recueilli parallèlement à la direction du flux sanguin (un angle supérieur à 20° donne des valeurs très abaissées). La vitesse du flux sanguin à travers la valve (V) permet le calcul du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte par l'équation de Bernoulli simplifiée :

$$\Delta P = 4 \times V^2$$

ΔP est le gradient de pression en mmHg et V est exprimée en m/s.

La vitesse du flux sanguin dépend du débit cardiaque, donc le gradient de pression l'est aussi. Pour une sévérité de sténose donnée, le gradient pourra être très variable selon que le volume d'éjection ventriculaire par cycle cardiaque est normal ou abaissé. L'équation de continuité est fondée sur le principe de dynamique des fluides de la conservation de la masse sanguine lors du passage de la valve. Elle permet le calcul de l'aire valvulaire aortique effective en divisant le volume d'éjection ventriculaire gauche par l'intégrale temps-vitesse de flux trans-valvulaire.

Si AVA correspond à l'aire valvulaire aortique en cm^2 , $CCVG$ correspond au diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche en cm , ITV_{Ao} correspond à l'intégrale temps-vitesse obtenue par Doppler continu à travers la valve aortique, ITV_{cc} correspond à l'intégrale temps-vitesse obtenue par Doppler pulsé dans la chambre de chasse du ventricule gauche et V_{ej} correspond au volume d'éjection ventriculaire gauche par cycle cardiaque, on obtient les formules suivantes :

$$1) \quad AVA = V_{ej}/ITV_{Ao}$$

$$2) \quad V_{ej} = \pi/4 \times CCVG \times ITV_{cc}$$

$$\text{De 1) et 2) on déduit que } AVA = (\pi/4 \times CCVG \times ITV_{cc})/ITV_{Ao}$$

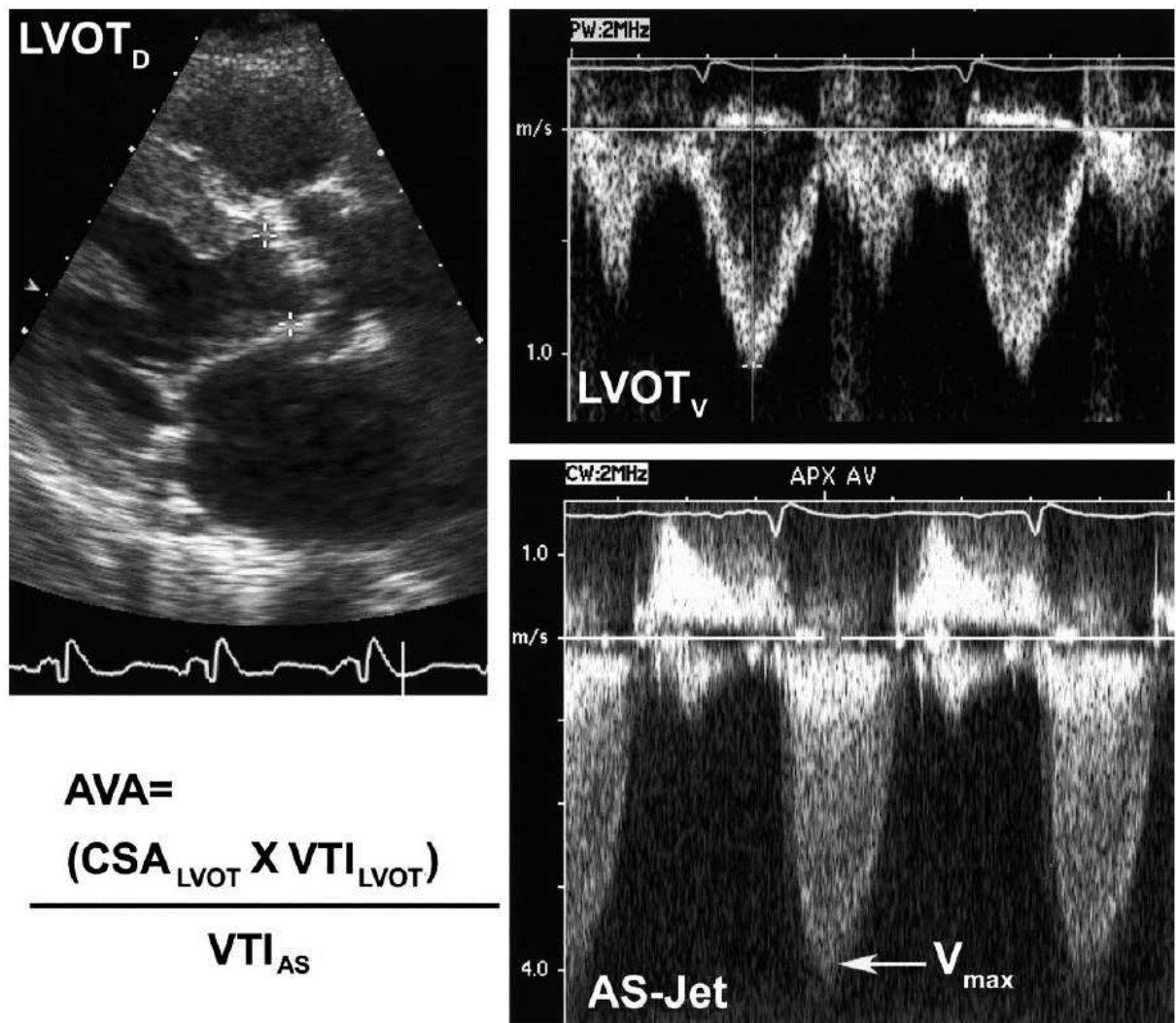


Figure 11. Calcul de l'aire valvulaire aortique (AVA) par l'équation de continuité

Mesure du diamètre de la chambre de chasse VG en coupe parasternale grand-axe ($CSA_{LVOT} = CCVG$ en haut à gauche) ; Doppler pulsé dans la chambre de chasse VG permettant de mesurer l'ITV sous aortique en coupe apicale 5 cavités ($VTI_{LVOT} = ITV_{cc}$; en haut à droite) ; Doppler continu à travers l'orifice valvulaire aortique en coupe apical 5 cavités ($VTI_{AS} = ITV_{AO}$ en bas à droite)[86].

Lors du passage du sang à travers la valve, le flux se contracte et l'aire qu'il occupe est inférieure à l'aire morphologique de l'orifice. Cette aire calculée correspond à l'aire effective et s'oppose à l'aire géométrique qui peut être obtenue par scanner, IRM ou même échocardiographie en réalisant une planimétrie. Les vitesses maximales peuvent être utilisées à la place des intégrales temps-vitesse, mais les résultats sont un peu moins précis. [87].

Les techniques Doppler permettent aussi le diagnostic positif d'autres atteintes valvulaires (sténoses et régurgitations). Une fuite aortique est associée à la SA dans environ 80% des cas (souvent légère). L'insuffisance mitrale est aussi fréquente, souvent liée à une atteinte dégénérative de la valve associée aux pressions ventriculaire gauche augmentées du fait de l'obstacle à l'éjection. L'analyse du flux mitral permet d'appréhender la fonction diastolique du ventricule gauche et l'analyse du flux de régurgitation de la valve tricuspide permet d'estimer les pressions pulmonaires. L'hypertension pulmonaire dans la SA sévère est relativement fréquente : environ 15% des patients présente une pression artérielle pulmonaire systolique supérieure à 50 mmHg [88]. Ceci peut s'expliquer par une élévation chronique des pressions de remplissage ventriculaire gauche, qui retentissent en amont.

L'échographie de stress à la dobutamine trouve aussi sa place dans l'évaluation des patients atteints de sténose aortique en bas débit, l'intérêt de cette méthode sera détaillé dans le chapitre V.

2.5 Test d'effort

L'épreuve d'effort est contre-indiquée chez les patients avec SA sévère symptomatique. Cependant, chez les patients se disant asymptomatiques, ou ayant des symptômes atypiques, une épreuve d'effort, avec ou sans échocardiographie, peut aider lors de leur prise en charge[89]–[91]. Les paramètres de sévérité échographiques au repos ne sont pas fortement corrélés à la réponse à l'effort, et selon certaines études [92], [93], le test d'effort serait un meilleur prédicteur d'évènements adverses[92]. Il a été démontré que les patients présentant des symptômes à l'effort, ou un décalage significatif du segment ST à l'ECG, une arythmie ou une chute de pression artérielle, avaient 7.6 fois plus de risque de présenter une mort subite ou de voir apparaître des symptômes[90]. Dans les recommandations américaines et européennes [1], [2], l'indication opératoire de remplacement valvulaire est retenue chez les patients atteints

de SA sévère asymptomatiques ou avec des symptômes équivoques s'ils présentent des symptômes ou une diminution de la pression artérielle durant l'effort.

L'épreuve d'effort peut être couplée à une échocardiographie. Dans deux études récentes [91][94], chez des patients asymptomatiques porteurs d'une sténose aortique modérée à sévère, l'augmentation du gradient moyen de 18mmHg[91] ou de 20mmHg [94] était associée à une survenue plus précoce des symptômes ou d'évènements adverses.

2.6 Cathétérisme cardiaque

Cette technique est de moins en moins souvent pratiquée actuellement, du fait de son caractère invasif, avec notamment des risques de complications au niveau de l'accès artériel, ou la survenue d'un accident embolique lors du passage du matériel au travers de la valve sténosée. L'indication du cathétérisme pour l'évaluation d'une SA est donc uniquement réservée aux situations où il existe une discordance ou une incertitude lors de l'évaluation par les méthodes non-invasives, et que cela va impacter significativement la prise en charge du patient [95], [96]. Le cathéter comportant deux micro manomètres est introduit par voie artérielle rétrograde fémorale ou radiale. Deux courbes de pressions sont enregistrées : une dans le ventricule gauche et une dans l'aorte, qui permettent de calculer les gradients de pressions transvalvulaire maximal, moyen et pic à pic, ainsi que l'aire valvulaire (AV) par la formule de Gorlin :

$$AV = Q / (44,3 \sqrt{\Delta P})$$

Avec Q correspondant au débit transvalvulaire en ml/s et ΔP le gradient moyen transvalvulaire. La constante de cette formule vise à donner l'aire valvulaire géométrique. Pour obtenir l'aire valvulaire effective, il convient d'utiliser la constante 50,4 au lieu de 44,3 [97].

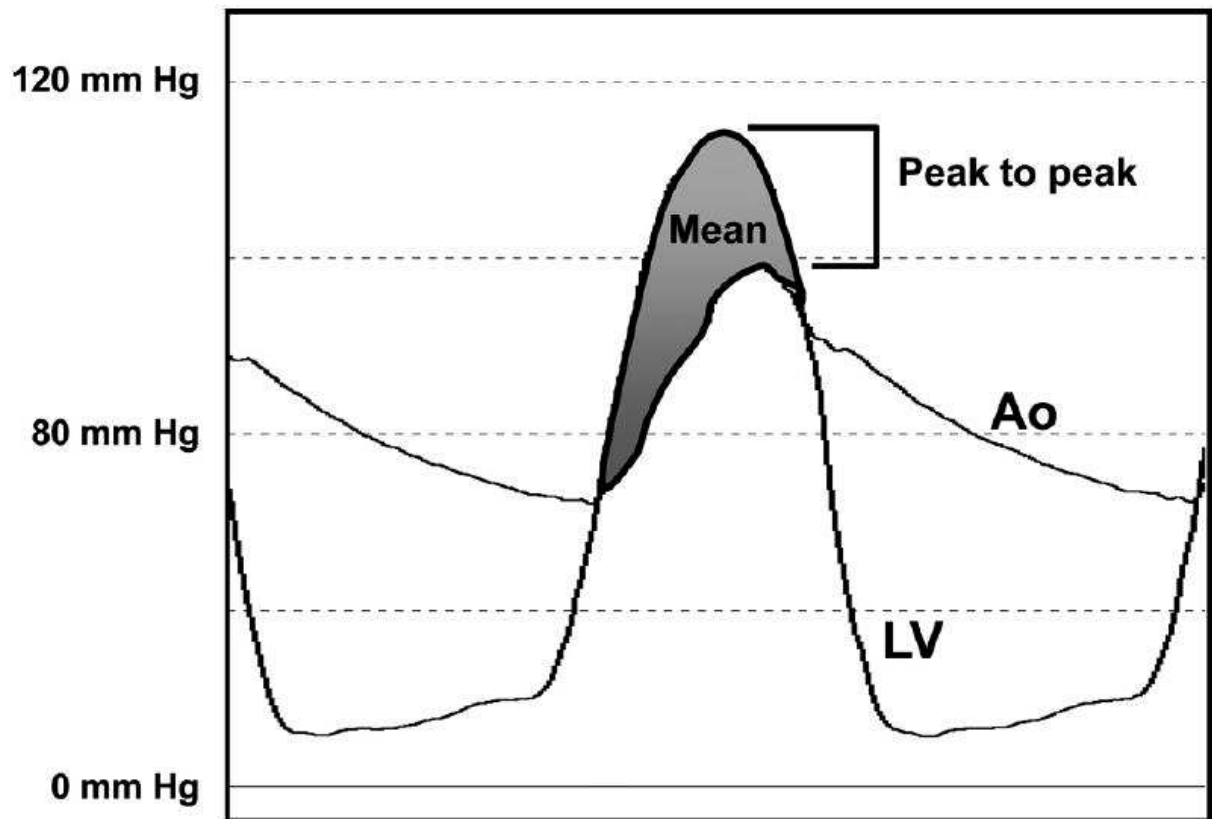


Figure 12. Mesure simultanée des courbes de pression ventriculaire et aortique par cathétérisme cardiaque chez un patient présentant une sténose aortique.

Le gradient pic-à-pic correspond à la différence entre la pression maximale ventriculaire gauche et aortique, ce qui n'est pas une mesure physiologique car ces pics ne surviennent pas au même instant du cycle cardiaque. Le gradient moyen (l'intégrale des différences de pressions entre le ventricule gauche et l'aorte durant toute l'éjection systolique) peut être utilisée pour déterminer la sévérité de la sténose aortique.

Le cathétérisme permet aussi de calculer le débit cardiaque. La méthode de thermo-dilution consiste en l'injection de sérum physiologique froid par la lumière proximale du cathéter, et de l'enregistrement de la température par une thermistance située à l'extrémité du cathéter. Le réchauffement est relatif au débit cardiaque et permet donc son estimation sur une série moyennée de mesures. Une autre méthode est celle de Fick, qui est fondée sur la différence artério-veineuse et la consommation d'oxygène. La réalisation d'un cathétérisme associé à un stress à la dobutamine peut être réalisé, mais est plus invasif et n'est pas exempt de difficultés techniques et d'imprécisions dans les mesures[98].

CHAPITRE III : STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

3.1 Traitement médical

Les patients atteints de SA sévère symptomatique ont un pronostic sombre. Environ la moitié des patients meurent au bout de 3 à 5 ans [99], [100] en l'absence de traitement chirurgical après l'apparition des symptômes. Pour le moment, aucun médicament n'a montré une efficacité pour ralentir la progression de la maladie. Bien que la SA dégénérative présente des mécanismes physiopathologiques communs avec l'athérosclérose, le traitement par statine ne semble pas avoir d'effet lorsque la valve aortique présente déjà des signes d'atteinte visibles par échographie [53], [54]. Le traitement consiste en la prise en charge des comorbidités, de l'hypertension artérielle, des éventuels signes congestifs par des diurétiques de l'anse, et d'une éventuelle dysfonction ventriculaire gauche avec altération de la FEVG par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, des bêtabloquants et des antagonistes des récepteurs à l'aldostérone. Néanmoins, il faut être prudent lors de l'utilisation des traitements diminuant la pré- ou la post-charge ventriculaire gauche chez les patients atteints de SA sévère[1].

3.2 Traitement chirurgical

En 1961, Starr et Edwards ont mis au point la première valve mécanique implantée chez l'homme en position mitrale. Actuellement, 300 000 prothèses sont implantées par an dans le monde, dont la moitié sont mécaniques et l'autre moitié biologiques [101].

3.2.1 Technique chirurgicale

L'abord consiste classiquement en une sternotomie médiane, mais certains centres pratiquent parfois une mini-sternotomie.

L'intervention nécessite la mise en place d'une circulation extracorporelle qui va permettre le maintien d'une perfusion et une oxygénation des tissus malgré l'arrêt du cœur. Une canule est positionnée au niveau du cœur droit et va aspirer le sang veineux systémique pour le réinjecter par une autre canule positionnée le plus souvent dans l'aorte ascendante après oxygénation. La protection myocardique est effectuée par un refroidissement du patient, une hypothermie topique et la mise en place de la cardioplégie. Cette dernière s'effectue par l'injection d'un liquide riche en potassium dans la racine de l'aorte qui va perfuser les coronaires et ainsi provoquer une fibrillation ventriculaire puis une asystolie. La suite de l'intervention consiste en un clampage de l'aorte, une résection de la valve native par voie aortique au-dessus des sinus de Valsalva. La prothèse aortique est enfin suturée, puis l'aorte refermée. La CEC va être progressivement arrêtée après purge gazeuse, déclampage partiel permettant le remplissage cardiaque, et normalisation de la température.

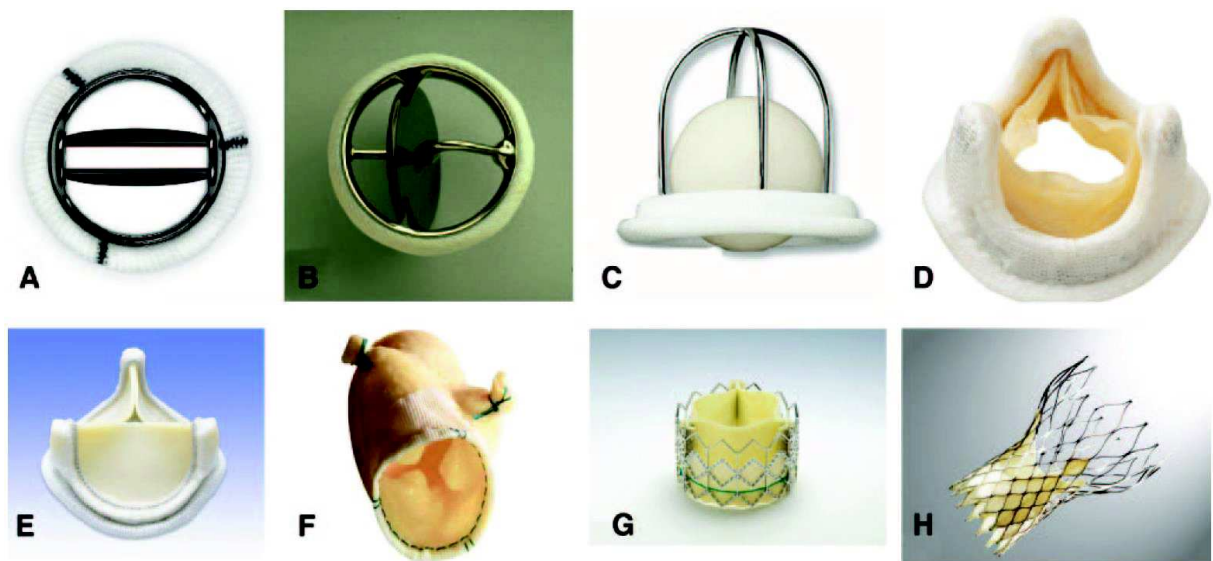


Figure 13. Différents types de prothèses valvulaires

A : Valve mécanique à 2 ailettes (type St Jude), B : Valve mécanique à disque unique (Medtronic Hall), C : Bille en cage (Starr-Edwards), D : bioprothèse porcine avec stent (Medtronic Mosaic), E : bioprothèse péricardique avec stent (Carpentier-Edwards Magna), F bioprothèse porcine sans stent (Medtronic Freestyle), G : bioprothèse pour implantation transcathéter par ballonnet (Edwards Sapien), H : bioprothèse pour implantation transcathéter auto-expansible (CoreValve)[101].

3.2.2 Prothèses mécaniques

Il s'agit du premier type de prothèses implantées. La prothèse de Starr-Edwards est la plus ancienne. Elle est constituée d'une cage et d'une bille métalliques. Lors de la systole, la bille est chassée au fond de la cage par le flux sanguin. Lors de la diastole, la bille vient occlure l'orifice aortique, empêchant le reflux dans le ventricule gauche[101]. Par la suite les prothèses à disque type Björk-Shiley furent développées à partir de 1969. Le système de fermeture consiste cette fois-ci en un disque pouvant s'ouvrir lors de la systole, et occlure l'orifice aortique pendant la diastole. L'articulation disque/anneau ne s'effectuait pas par pivot pour éviter l'usure prématurée du dispositif. Le système utilisé de nos jours est celui des prothèses à double ailettes (parfois aussi appelé type St Jude Medical). Deux héli-disques positionnés parallèlement permettent une ouverture en trois orifices, un central plus fin et deux latéraux plus larges. Les performances hémodynamiques de ces prothèses est meilleur et la thrombogénicité diminuée.

Le risque de thrombose est en effet l'inconvénient majeur des prothèses mécaniques. Les patients doivent donc prendre un traitement anticoagulant à vie, ce qui introduit un risque hémorragique, sans pour autant garantir complètement l'absence de thrombose. Il n'existe pas de différence dans l'incidence d'évènements thromboemboliques entre les patients porteurs de prothèses mécaniques et ceux porteurs de prothèses biologiques [102]–[105], qui se situe entre 0.4 et 3% par année-patient [89], [101]–[105]. Cependant, le taux d'évènements augmente en cas d'anticoagulation inefficace (environ 20 % par année-patient si l'INR est inférieur à 1.5 [104]). Les complications hémorragiques sont plus fréquentes avec les prothèses mécaniques (1 à 3 % par année-patient [101], [102], [104]). Cependant, ce n'est plus le cas lorsque l'anticoagulation est bien contrôlée chez les patients avec valves mécaniques, car comme le montrent certaines études, les patients porteurs de bioprothèses sont aussi souvent sous anticoagulants pour d'autres raisons (fibrillation atriale, maladie veineuse thromboembolique... [103], [105]).

3.2.3 Prothèses biologiques

Les plus utilisées actuellement sont les bioprothèses animales, ou hétérogreffes, fabriquées à partir de péricarde bovin ou de valves aortiques porcines. Plusieurs modèles existent avec ou sans armature métallique (stentless). Depuis quelques années, il existe aussi des valves qui ne nécessitent pas de suture au niveau de la racine aortique (sutureless).

Les homogreffes, d'origine humaine, ont une meilleure durabilité que les prothèses animales [106], [107], et présentent de bonnes performances hémodynamiques. Leur utilisation est limitée par leur disponibilité réduite et la nécessité d'une technique chirurgicale plus complexe [106], [108], [109]. Elles auraient une meilleure résistance à l'infection, ce qui, selon certains auteurs, en faisait la prothèse de choix chez les patients atteints d'endocardite, mais cette propriété est sujette à controverse [106], [108], [110]–[112].

Le principal avantage des bioprothèses est qu'elles ne nécessitent théoriquement pas de traitement anticoagulant au long cours. Ceci est contrebalancé par un risque de dégénérescence avec apparition d'une nouvelle sténose ou d'une fuite significative. L'incidence de ce phénomène est de l'ordre de 10 à 30 % à 10 ans et de 25 à 50 % à 15 ans [101], [104]. Cette variabilité selon les études peut s'expliquer par des définitions différentes de la « dégénérescence » prothétique. La durée de vie d'une prothèse est d'autant plus limitée que les patients sont jeunes. La nécessité de réintervention atteint donc environ 35% à 10 ans[105] et 89% à 20 ans si l'âge du patient au moment du remplacement valvulaire était inférieur à 60 ans[113]. Les dégénérescences de prothèses mécaniques sont bien plus rares, avec une réintervention nécessaire pour 0.5% patient par an[104].

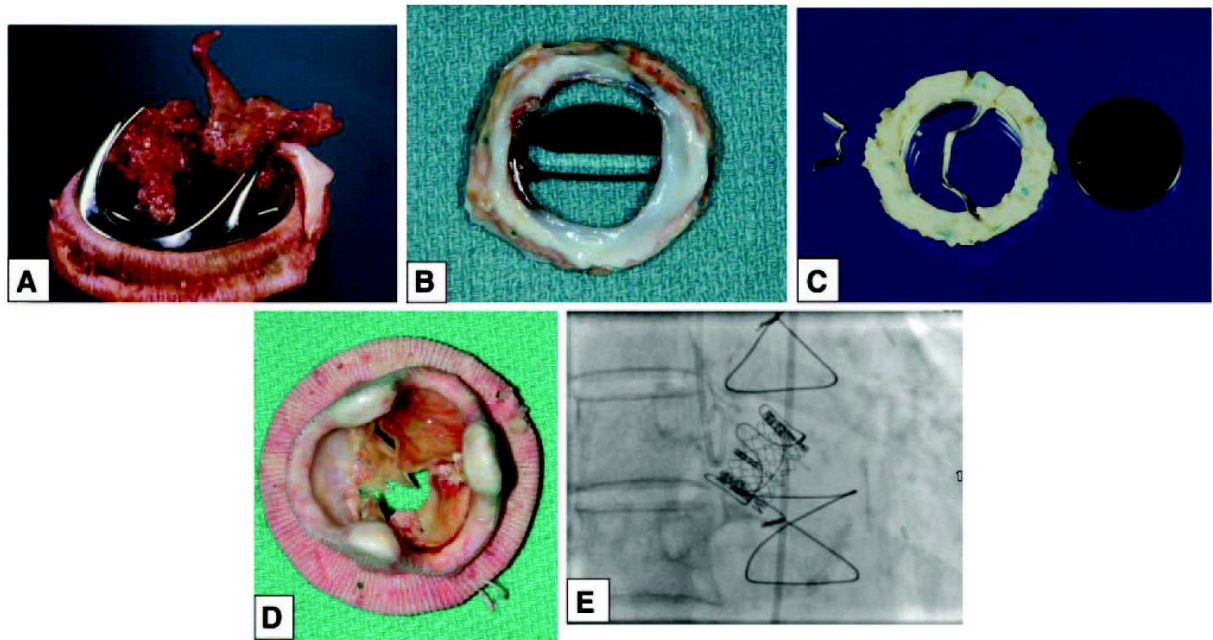


Figure 14. Prothèses explantées pour dysfonction sévère

A : thrombose obstructive d'une prothèse Lillehei-Kaster, B : Pannus gênant l'ouverture des ailettes d'une prothèse mécanique St Jude, C : rupture d'une structure métallique avec échappement du disque d'une prothèse mécanique Björk-Shiley, D : dégénérescence d'une bioprothèse porcine avec déchirure de feuillet et calcifications. E : Insertion d'une bioprothèse aortique percutanée de type Sapien-Edwards dans une bioprothèse Carpentier Edwards Perimount dysfonctionnant (Valve in valve)[101].

Le choix du type de prothèse (biologique ou mécanique) n'est pas toujours une décision facile, elle doit être individualisée en fonction de nombreux paramètres. L'âge du patient, et son espérance de vie sont des critères majeurs. Chez un patient jeune, le choix d'une prothèse mécanique est licite car la durabilité est bonne, et le risque hémorragique plus faible. Chez les patients âgés, une bio-prothèse est plus logique. Pour les sujets d'âge « moyen », les deux options se discutent. Il n'y a pas d'âge limite bien défini, même si le seuil de 65 ans est souvent évoqué[1], [2]. D'autres paramètres entrent en compte, comme une contre-indication au traitement anticoagulant, une mauvaise observance médicamenteuse, un métier à risque, un désir de grossesse... La décision finale revient au patient, après avoir bien été informé des avantages et inconvénients de chaque type de prothèses.

3.2.4 Intervention de Ross

En 1967, D. Ross effectue pour la première fois un remplacement de la valve aortique par la valve pulmonaire du même patient, en remplaçant cette dernière par une valve biologique [114]. Etant donné le régime de pressions plus faible dans le cœur droit, la durabilité de la prothèse biologique est plus importante en position pulmonaire qu'aortique avec un taux de dégénérescence de l'ordre de 55% à 17 ans [114], [115]. Cette intervention a subi de nombreux perfectionnements au cours du temps, et présente des avantages comme la faible thrombogénicité, une possible résistance aux infections, et la capacité de croissance des tissus autologues qui rendent cette intervention intéressante chez l'enfant ou l'adolescent [116], [117]. Sa pratique reste cependant controversée car la technique est complexe, longue, avec un risque opératoire majoré [118]. Les recommandations américaines réservent l'intervention de Ross aux patients jeunes présentant une contre-indication au traitement par anticoagulants [1] et les recommandations européennes, aux athlètes professionnels et aux jeunes femmes ayant un désir de grossesse[2].

3.3 Techniques percutanées

3.3.1 Valvuloplastie aortique au ballon

Cette technique consiste en l'introduction par voie artérielle rétrograde d'un ballon qui va être positionné dans la valve aortique. Son gonflement provoque un élargissement de l'orifice aortique, améliore le débit cardiaque et diminue les symptômes. Cependant, ces améliorations sont transitoires et ne durent que quelques mois [119], [120]. La resténose survient dans les 6 à 12 mois [119]–[123]. De plus cette procédure est associée à des risques emboliques, des ruptures d'anneau aortiques, des complications vasculaires au niveau de la voie d'abord. Cette procédure est de moins en moins réalisée, et les indications se limitent actuellement au traitement palliatif des patients ne pouvant pas subir d'intervention de remplacement valvulaire

ou d'implantation de valve aortique par voie percutanée, ou en « pont » pour améliorer l'hémodynamique du patient dans l'attente d'un traitement définitif [1], [2], [123].

3.3.2 Implantation de valve aortique par voie percutanée (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI)

Les premières implantations de valve percutanée chez l'animal furent réalisées dans les années 90 [124]. Chez l'homme, ce fut d'abord les valves pulmonaires par voie veineuse [125]. La première implantation de valve aortique percutanée chez l'homme fut réalisée par Alain Cribier en 2002[126]. L'abord était initialement antérograde veineux avec nécessité d'une ponction trans-septale, puis rétrograde par voie artérielle fémorale, ou par abord direct par l'apex ventriculaire gauche (ponction trans-apicale[127], [128]). Cette technique a tout d'abord été utilisée chez des patients dont le risque chirurgical était jugé trop élevé, et a abouti à la publication de registres avec de petits effectifs montrant la faisabilité de la technique [129], [130]. Par la suite, des registres multicentriques d'envergure [131]–[137] et les études prospectives randomisées multicentriques américaines PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves)[138], [139] et US-CoreValve [140], [141], ont montré la supériorité du TAVI par rapport au traitement médical chez des patients jugés inopérables, et sa non-infériorité par rapport au traitement chirurgical chez les patients à haut risque chirurgical.

Types de prothèses

De nombreux modèles de prothèses sont en cours de développement, néanmoins, deux types sont très majoritairement implantées :

- Les prothèse Edwards (Edwards Lifesciences, Irvine CA, Etats Unis) nécessitant une expansion par ballon
- Les prothèses CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, Etats Unis) autoexpansibles.

Valves nécessitant une expansion par ballon

La première version de ces prothèses est la Cribier-Edwards, qui était constituée de valves de péricarde équin montées sur une structure en acier[126]. L'amélioration des techniques d'implantation et de la prothèse elle-même ont abouti à la seconde génération appelée Edwards-SAPIEN THV. Elle était aussi composée d'une armature grillagée en acier mais cette fois-ci les feuillets valvulaires étaient en péricarde bovin. Une jupe de polyéthylène téréphtalate était aussi ajoutée pour tenter d'améliorer l'étanchéité de la jonction avec l'aorte native et diminuer ainsi les fuites péri-prothétiques. Des efforts ont ensuite été réalisés pour diminuer la taille de la prothèse lors de son passage vasculaire et diminuer le risque de contact entre les feuillets valvulaires natifs et prothétiques, ce qui a abouti à la 3ème génération nommée SAPIEN-XT.

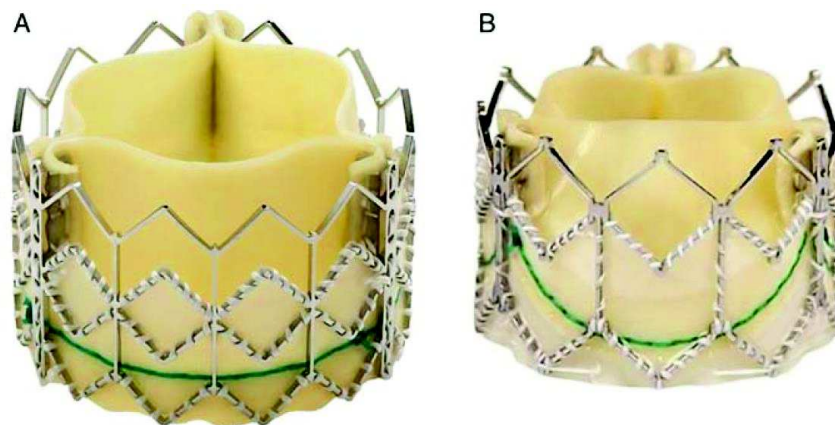


Figure 15. Exemple de prothèses aortiques implantées par voie percutanée à l'aide d'un ballonnet[142]

A : prothèse Edwards SAPIEN, B : prothèse Edwards SAPIEN-XT

La SAPIEN 3 THV est la dernière version de ces prothèses extensibles par ballon. L'armature est cette fois ci en cobalt-chromium, qui comprend une jupe externe pour essayer de diminuer encore les fuites péri-prothétiques[143], [144]. En parallèle, les systèmes pour monter et

déployer la prothèse se sont aussi perfectionnés, en devenant plus souples et de plus petit diamètre pour tenter de limiter les complications vasculaires[144].

Valves auto-extensibles

Les premières CoreValves étaient constituées d'une armature en nitinol avec des feuillets valvulaires en péricarde bovin.



Figure 16. Bioprothèse à implantation percutanée auto expansible de type CoreValve[142]

La deuxième génération était en péricarde porcine, avec des feuillets plus hauts pour un meilleur positionnement par rapport à l'anneau aortique. De plus, l'armature développe une force radiale plus importante dans la portion intra-ventriculaire, et s'étend plus dans l'aorte. La dernière génération est la CoreValve Evolut-R. La géométrie de l'armature est revue pour optimiser son positionnement et sa stabilité, ainsi que pour réduire les fuites péri-prothétiques[145]. Le nouveau design devrait aussi diminuer le stress sur la branche gauche du faisceau de His afin de limiter les troubles de conduction. Le cathéter EnVEo R permet d'insérer les valves de

petite taille chez les patients ayant des artères fémorales étroites (jusqu'à 5mm de diamètre environ).

Techniques d'implantation

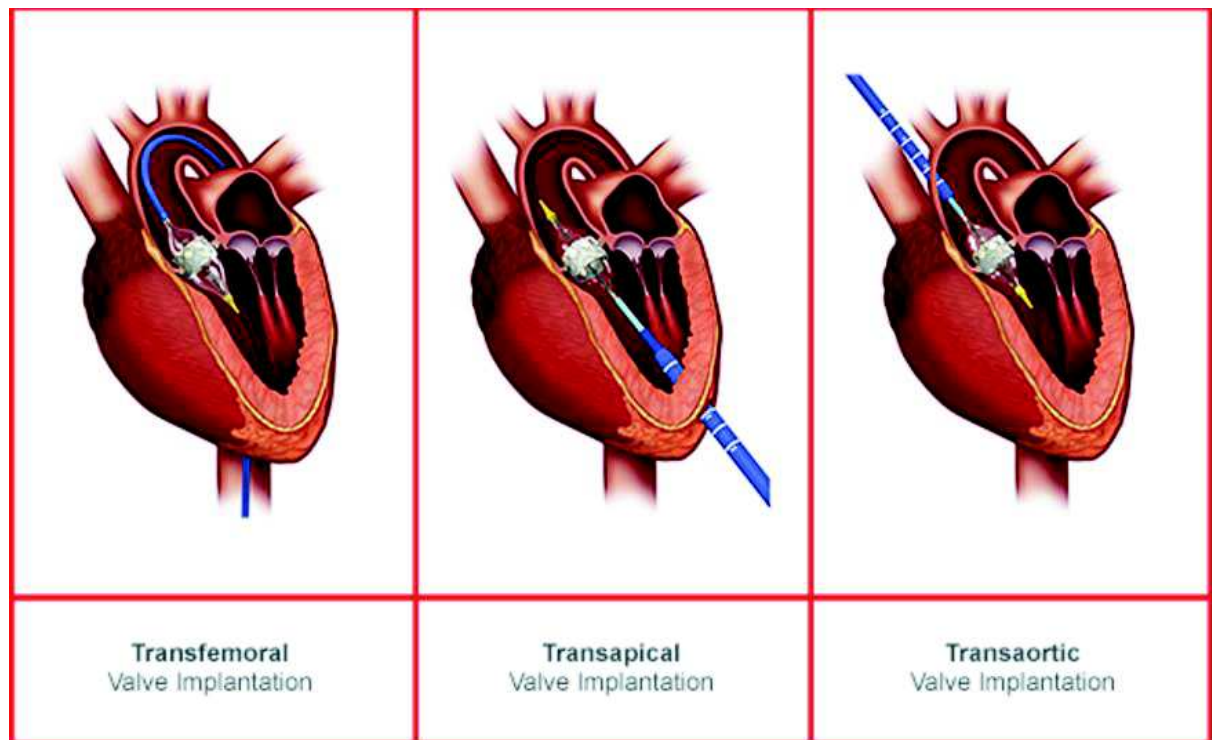


Figure 17. Différentes voies d'abord pour le TAVI

Source : www.Edwards.com

Les premières poses de TAVI furent réalisées par abord veineux fémoral antérograde [126], [146], [147]. Cette approche était complexe car elle nécessitait une ponction à travers le septum inter-atrial, un passage à travers la valve mitrale, puis la valve aortique en réalisant une courbure avec le cathéter. Elle fut rapidement remplacée par l'utilisation des voies apicales et fémorales[148]–[150], ainsi que les voies trans-aortique, trans-axillaire et sous-clavière [151].

La voie transfémorale est la plus fréquemment pratiquée actuellement. La procédure peut être réalisée sous anesthésie générale ou locale, dans une salle de cathétérisme ou une salle de bloc opératoire hybride [146], [148]. Initialement, cette technique nécessitait un abord chirurgical

artériel fémoral, qui actuellement est réalisé par des techniques percutanées avec des systèmes de fermeture adaptés [152].

L'abord transapical fut développé en alternative dans les situations où l'abord fémoral est impossible [153]. Une mini-thoracotomie antérieure gauche est réalisée, permettant la ponction de l'apex du ventricule gauche. Les cathéters sont positionnés par cet orifice. Les inconvénients majeurs de cette technique sont la nécessité d'un accès chirurgical, les hémorragies et les lésions myocardiques [154].

L'abord transaortique, qui consiste en un accès direct par l'aorte ascendante via une petite sternotomie, représente une alternative intéressante à la voie trans-apicale. Cependant le segment I aortique ne doit pas présenter de calcifications extensives pouvant contre indiquer la ponction [155]–[158].

Les voies sous-clavières et transaxillaires sont aussi des alternatives aux abords transapicaux. Ces techniques ont surtout été réalisées à l'aide de prothèse de type CoreValve, et les résultats décrits sont comparables à ceux de la voie fémorale [151], [159].

Quelle que soit la voie d'abord, la technique est assez similaire. La première étape consiste généralement en une valvuloplastie au ballon, bien que certaines équipes aient rapporté des procédures sans pré-dilatation [160]. Ensuite, la valve montée sur un cathéter est introduite et positionnée dans la valve native en s'aidant des images de fluoroscopie et/ou de l'échocardiographie trans-œsophagienne. S'il s'agit d'une prothèse de type Edwards, au moment du déploiement, une stimulation ventriculaire droite rapide est réalisée afin de provoquer une tachycardie d'environ 200 battements par minute, qui va réduire le flux sanguin pour diminuer le risque d'embolisation de la prothèse [148], [161]. S'il s'agit d'une prothèse de type CoreValve, le fourreau externe du cathéter est retiré, permettant à la prothèse de se

déployer. En cas de mauvais positionnement, la prothèse CoreValve peut être partiellement rétractée dans le cathéter afin de la repositionner.

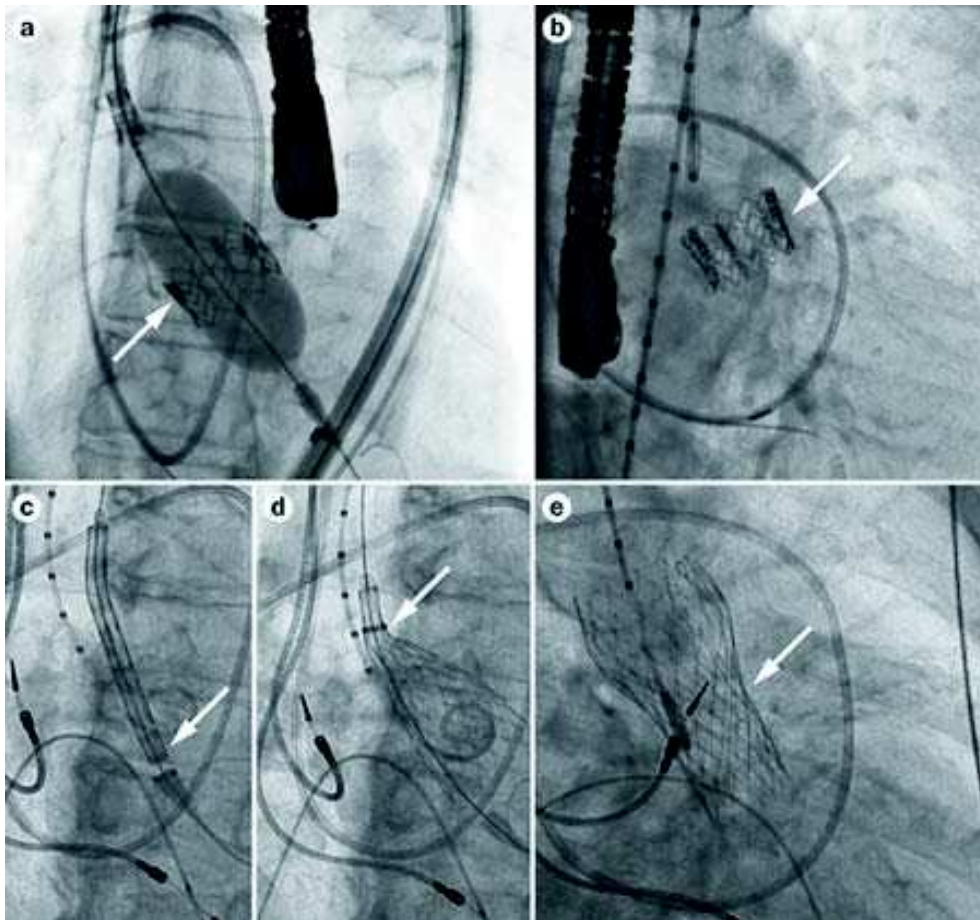


Figure 18. Images de fluoroscopie pendant des procédures de TAVI[129]

A : déploiement d'une prothèse de type Edwards SAPIEN XT. La flèche blanche indique le ballonnet lors de son expansion maximale. B : Image d'une Edwards SAPIEN XT après implantation. C,D : Déploiement d'une prothèse de type CoreValve. La flèche blanche indique le cathéter qui est rétracté pour permettre l'expansion de la prothèse. E : image d'une CoreValve de 3^{ème} génération après implantation.

Efficacité du TAVI

L'étude PARTNER est le premier essai randomisé prospectif de grande envergure sur le TAVI (prothèses de type Edwards-SAPIEN). Elle était constituée de deux cohortes. Dans la cohorte A, 699 patients considérés à haut risque chirurgical étaient adressés de façon randomisée soit au TAVI, soit à une chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle [139]. Dans la

cohorte B, 358 patients considérés comme inopérables étaient randomisés entre traitement médical (+/- valvuloplastie percutanée) ou TAVI [138]. La prothèse Core-Valve a elle aussi été évaluée par une étude randomisée dénommée US-CoreValve. Elle comportait aussi 2 bras : des patients inopérables assignés au traitement médical ou TAVI, avec comme point d'aboutissement un objectif de performance pré-spécifié [140], et des patients à haut risque chirurgical randomisés entre remplacement valvulaire chirurgical et TAVI [141]. Le devenir des patients ayant subi un TAVI fut aussi évalué par plusieurs registres multicentriques [131]–[137]. Globalement le taux de succès d'implantation était supérieur à 90%. La performance hémodynamique des prothèses est bonne, avec une aire valvulaire post-implantation d'environ 1.5 cm² et un gradient transvalvulaire moyen inférieur à 10mmHg [162]. La mortalité à 30 jours a été évaluée par une méta-analyse comprenant toutes les études préalables dont le nombre de patients était supérieur à 100, ce qui faisait un total de 16 037 patients. Elle était de 8.1 % pour les prothèses SAPIEN et de 7.3% pour les CoreValves [163]. Si seule les voies artérielles étaient considérées (10 419 patients), la mortalité à 30 jours était de 6.3% pour les prothèses SAPIEN et 7.5% pour les CoreValves. La mortalité au long cours évaluée dans les grands registres multicentriques et les essais PARTNER/US-CoreValve était de 15 à 25% à 1 an. La méta-analyse précitée [163] montrait une mortalité à 1 an de 20.8%, et de 18.3% si on considérait uniquement les voies artérielles. Les résultats de l'étude PARTNER à 5 ans montrent, dans la cohorte B (patients inopérables), une mortalité de 71.8% dans le groupe TAVI, contre 93.6% dans le groupe traité médicalement [164].

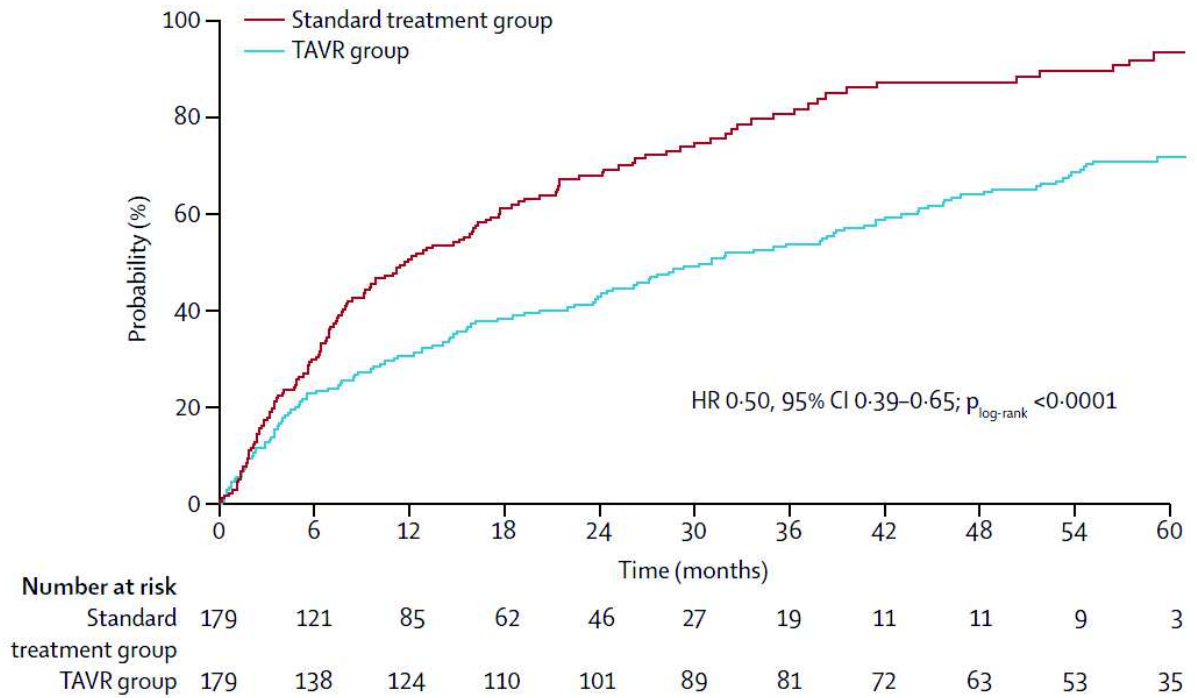


Figure 19. Courbes de survie des patients de l'étude PARTNER cohorte B (traitement médical vs TAVI)[164]

Dans la cohorte A (patients à haut risque), la différence de mortalité entre le groupe chirurgical et le groupe TAVI n'était pas statistiquement significative (67.8% pour TAVI contre 62.5% pour la chirurgie, $p=0.76$).

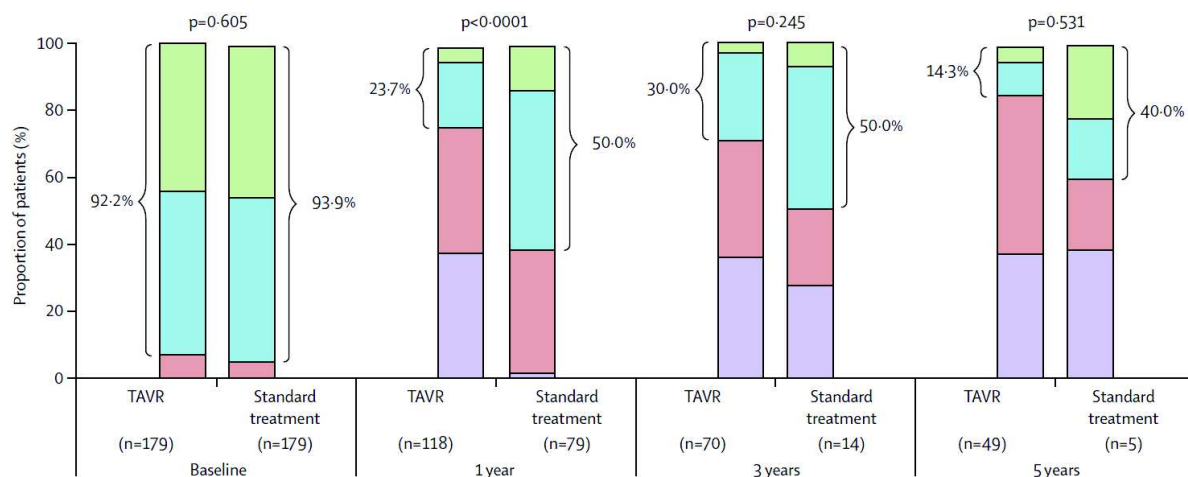


Figure 20. Classe fonctionnelle NYHA des survivants dans l'étude PARTNER cohorte B (traitement médical vs TAVI)[164]

Pour ce qui est de la durabilité des prothèses, il n'a pas été mis en évidence de dégénérescence de prothèses après 5 ans de suivi pour les prothèses SAPIEN dans PARTNER et après 3 ans dans l'étude US-CoreValve [164], [165].

Complications du TAVI

Afin d'homogénéiser les rapports de complications entre les études, le « Valve Academic Research Consortium (VARC) [166] a émis des recommandations sur les définitions standardisées de chaque complications possibles du TAVI. Une révision a été proposée plus récemment (VARC-2) [167].

L'un des inconvénients du TAVI, en comparaison avec la chirurgie valvulaire conventionnelle, est que l'incidence d'insuffisances aortiques après intervention (IA post-TAVI) est plus importante[168]. Une récente méta-analyse incluant environ 13 000 patients rapporte un taux de fuites modérées à sévères de 11.7% (16.0% pour CoreValve vs 9.1% pour Edwards, $p=0.005$)[169]. Ce problème est de taille car la plupart des études de grande envergure tendent à montrer que ces fuites modérées et/ou sévères sont un déterminant important de la mortalité après TAVI, et ce, quel que soit le type de prothèse (CoreValve ou Edwards)[169], [170].

Certains sous-groupes de patients seraient particulièrement vulnérables : les insuffisants rénaux chroniques avec une mortalité de près de 50% à 1 an et ceux présentant un bas gradient trans-valvulaire avant intervention avec une mortalité de 35% à 1 an [171]. Par contre, les patients présentant déjà une IA significative avant l'implantation semblent protégés de l'impact néfaste d'une IA post-TAVI de grade ≥ 2 . Une des hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène, est que le ventricule gauche de ces patients fait face à une surcharge de volume chronique avant l'intervention, et développe donc un certain degré d'adaptation. Les patients sans IA avant TAVI subissent, quant à eux, une IA aigue moins bien supportée. Une évaluation précise de ces IA post-TAVI et une identification des patients susceptibles de moins bien les tolérer sont capitales, car les procédures visant à les corriger sont risquées (comme par exemple l'intervention « valve in valve » et la post-dilatation[172]). Une quantification rigoureuse de ces fuites est aussi nécessaire dans le cadre de la recherche et du développement de nouvelles prothèses.

Les fuites aortiques peuvent être catégorisées en fonction de leur localisation en péri-valvulaires (entre l'anneau aortique natif et l'armature métallique de la prothèse) et trans-valvulaires (à travers la prothèse). Les fuites péri-valvulaires sont de loin les plus fréquentes (>90%) [171].

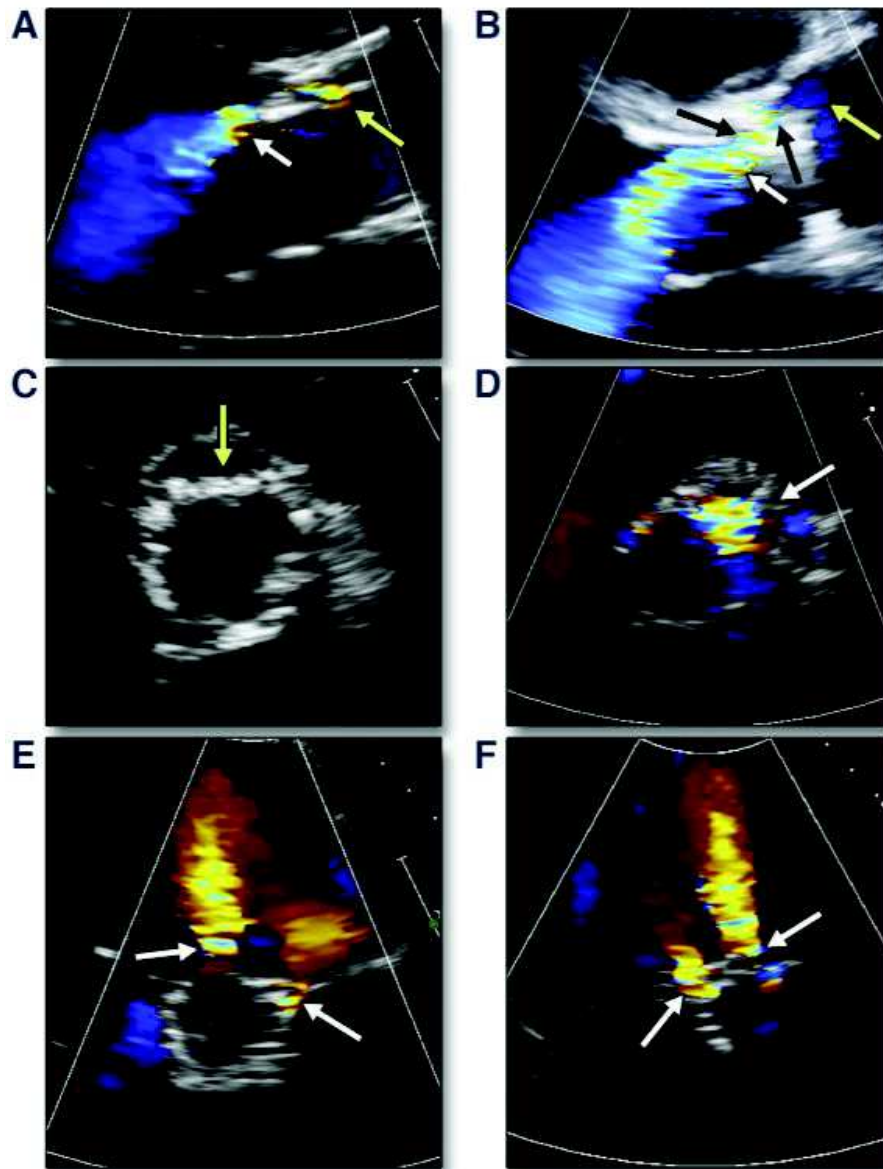


Figure 21. Exemples de fuites péri-prothétiques après TAVI en échographie[173]

La présence de calcifications volumineuses, notamment au niveau des commissures de la valve native gênent le déploiement optimal de la prothèse et empêchent un bon contact entre celle-ci et l'anneau. Le positionnement de la prothèse (trop en retrait dans l'aorte ou trop en avant dans le ventricule gauche) peut aussi être responsable de fuites[169]. De plus, l'incidence de fuites péri-valvulaires est associée à l'utilisation de prothèses trop petites par rapport aux dimensions réelles de l'anneau aortique. Les fuites trans-prothétiques, quant à elles, surviennent le plus souvent lors de l'implantation d'une prothèse trop grande comparativement à la taille de

l'anneau[169]. En effet, le mouvement et la coaptation des feuillets peuvent être perturbés par la redondance de tissu valvulaire et entraîner une régurgitation. Ces constatations illustrent l'importance d'une évaluation rigoureuse des dimensions de l'anneau aortique avant l'intervention. Bien que cela reste débattu, certains auteurs rapportent que les fuites aortiques semblent plus fréquentes avec les prothèses auto-expansibles qu'avec celles nécessitant une expansion par ballon[171]. La présence d'une insuffisance aortique de grade ≥ 2 , d'une insuffisance mitrale de grade ≥ 2 ou d'une fibrillation atriale avant procédure ont aussi été rapportées comme prédictives de la survenue d'une IA post-TAVI significative[171]. Ces éléments sont en fait probablement des marqueurs indirects de calcifications annulaires importantes. Des efforts ont été fournis par les fabricants pour améliorer le design des prothèses, notamment dans le but de limiter les fuites péri-prothétiques. Comme cela a été rapporté dans une récente méta-analyse, seulement 1.6% de 745 patients ayant reçu une prothèse SAPIEN 3 ont présenté une fuite modérée à sévère[174].

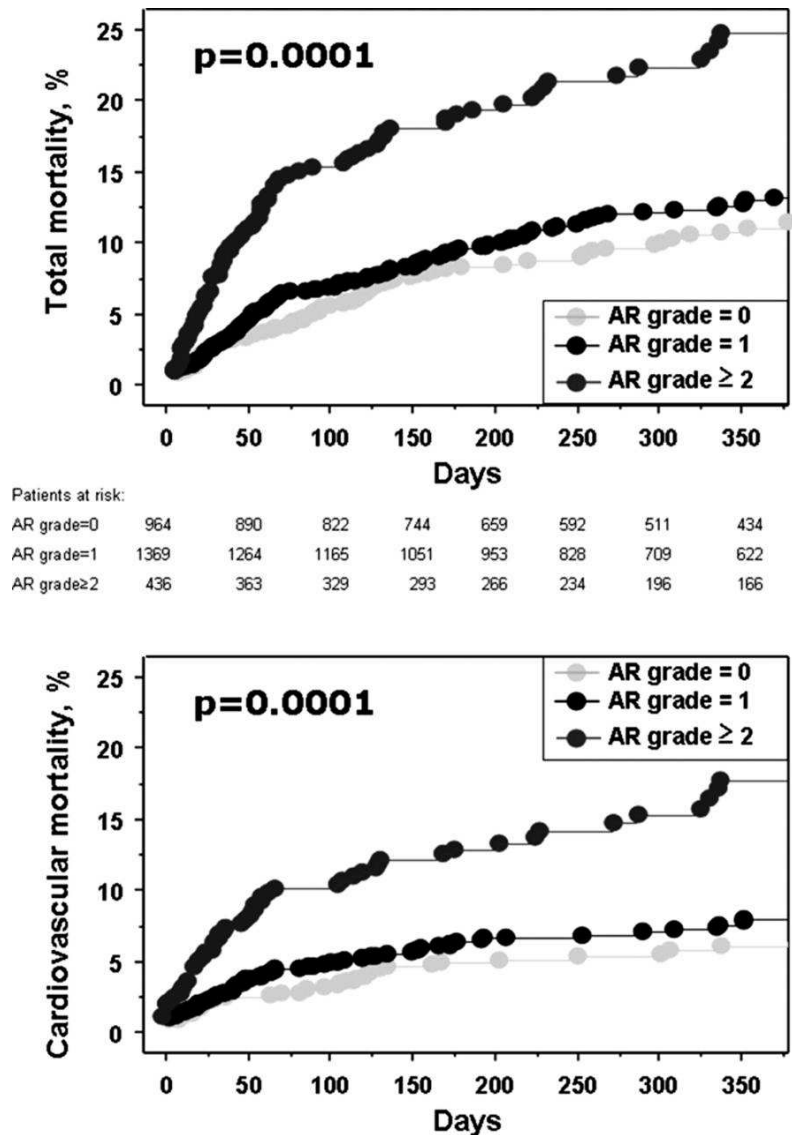


Figure 22. Mortalité en fonction du degré de régurgitation aortique après TAVI dans le registre FRANCE 2[171]

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent une autre complication préoccupante après TAVI. Ils surviennent chez environ 3% des patients dans les 30 jours suivant un TAVI [163], [175]. La moitié survient dans les 24 premières heures après l'implantation. Dans l'étude PARTNER, il existait un taux plus important d'AVC à 30 jours et à 1 an dans le groupe TAVI que dans le groupe chirurgical (respectivement 5.5% contre 2.4% p=0.04 et 8.3% contre 4.3% p=0.04)[139]. Ce n'était pas le cas dans l'étude US-CoreValve (respectivement 3.9 contre 3.1% p=0.55 et 5.8 contre 7.0%, p=0.59)[140], [141]. Les prédicteurs d'AVC précoces sont

l'embolisation de prothèse, tentatives multiples de positionnement, et la post-dilatation au ballon [176]. L'utilisation de systèmes de protection pourrait diminuer ce type de complications dans l'avenir.

Les complications vasculaires sont fréquentes (supérieures à 10% des procédures), lors de l'utilisation de cathéters volumineux [131]–[141]. L'utilisation de matériel récents d'introduction et de cathéters plus performants, ainsi que des systèmes de fermeture artérielle percutanée ont permis une réduction de ce problème jusqu'à des incidences inférieures à 10% [143], [145], [152], [177]. Ces complications restent donc cependant préoccupantes, et soulignent l'intérêt d'une bonne évaluation pré-interventionnelle des abords vasculaires pour choisir la meilleure option [178], [179].

Les troubles de conduction intraventriculaires sont plus fréquents avec les CoreValve que les valves SAPIEN [180]. L'apparition d'un bloc de branche gauche est de l'ordre de 25% avec prothèse Edwards chez les patients n'ayant pas de trouble de conduction au préalable [180], [181]. Seule la moitié ne régresse pas d'ici la sortie d'hôpital du patient, mais le font pour la plupart dans les semaines ou les mois qui suivent [181]. Le taux d'implantation de stimulateur cardiaque pour les valves de type SAPIEN est inférieur à 10% [129], [163]. Dans l'étude PARTNER, il n'y avait pas de différence significative concernant le taux d'implantation de pacemaker entre les patients TAVI et chirurgicaux (3.8 contre 3.6%) [139]. Pour les CoreValves, le taux d'implantation se situe aux alentours de 20% [129], [163]. Contrairement aux valves SAPIEN, les troubles de conduction ventriculaires ne semblent pas s'améliorer spontanément [181].

Suite au TAVI, il est systématiquement observé une élévation du taux plasmatique d'enzymes cardiaques (troponine, créatinine kinase MB) [182]–[185], que ce soit avec les prothèses de

type SAPIEN ou CoreValve. Ce taux, qui reflète le degré de nécrose myocardique, semble corrélé à une mortalité cardiovasculaire plus importante à court terme [182] et à 1 an[154].

Une autre complication possible est l'insuffisance rénale aiguë. Les patients qui bénéficient actuellement d'un TAVI sont des patients âgés, dont plus d'un tiers présente une insuffisance rénale chronique[129]. L'incidence d'une insuffisance rénale aiguë après TAVI varie de 11.7 à 28% dans la littérature[186]–[189]. Les facteurs prédictifs sont un taux de créatinine élevé avant procédure [189], [190], ainsi qu'une transfusion en période péri-procédurale [187], [188], [190]. Dans de nombreuses études, l'insuffisance rénale aiguë post-procédure est un prédicteur indépendant puissant de mortalité à courts et à long terme [187], [188], [190].

L'obstruction coronaire est une complication rare (<1%)[136], [139], [191], [192], qui survient en général suite à une occlusion d'un ostium coronaire par une calcification de la valve native lors de son déplacement suite à la pose de la prothèse. Les complications aortiques (dissection, rupture annulaire ...) sont encore plus rares, de l'ordre de 5‰. [193].

3.4 Indications

Les indications d'intervention recommandées par l'European Society of Cardiology (2012) et l'American College of Cardiology/American Heart Association (2014) sont résumées dans les figures ci-dessous [1], [2].

	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
AVR is indicated in patients with severe AS and any symptoms related to AS.	I	B	12, 89, 94
AVR is indicated in patients with severe AS undergoing CABG, surgery of the ascending aorta or another valve.	I	C	
AVR is indicated in asymptomatic patients with severe AS and systolic LV dysfunction (LVEF <50%) not due to another cause.	I	C	
AVR is indicated in asymptomatic patients with severe AS and abnormal exercise test showing symptoms on exercise clearly related to AS.	I	C	
AVR should be considered in high risk patients with severe symptomatic AS who are suitable for TAVI, but in whom surgery is favoured by a 'heart team' based on the individual risk profile and anatomic suitability.	IIa	B	97
AVR should be considered in asymptomatic patients with severe AS and abnormal exercise test showing fall in blood pressure below baseline.	IIa	C	
AVR should be considered in patients with moderate AS ^d undergoing CABG, surgery of the ascending aorta or another valve.	IIa	C	
AVR should be considered in symptomatic patients with low flow, low gradient (<40 mmHg) AS with normal EF only after careful confirmation of severe AS. ^e	IIa	C	
AVR should be considered in symptomatic patients with severe AS, low flow, low gradient with reduced EF, and evidence of flow reserve. ^f	IIa	C	
AVR should be considered in asymptomatic patients, with normal EF and none of the above mentioned exercise test abnormalities, if the surgical risk is low, and one or more of the following findings is present: <ul style="list-style-type: none"> • Very severe AS defined by a peak transvalvular velocity >5.5 m/s or, • Severe valve calcification and a rate of peak transvalvular velocity progression ≥0.3 m/s per year. 	IIa	C	
AVR may be considered in symptomatic patients with severe AS low flow, low gradient, and LV dysfunction without flow reserve. ^g	IIb	C	
AVR may be considered in asymptomatic patients with severe AS, normal EF and none of the above mentioned exercise test abnormalities, if surgical risk is low, and one or more of the following findings is present: <ul style="list-style-type: none"> • Markedly elevated natriuretic peptide levels confirmed by repeated measurements and without other explanations • Increase of mean pressure gradient with exercise by >20 mmHg • Excessive LV hypertrophy in the absence of hypertension. 	IIb	C	

Figure 23. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie/Société Européenne de chirurgie cardiaque et thoracique 2012 sur les indications d'intervention dans la sténose valvulaire aortique

AS : sténose aortique, AVR : remplacement valvulaire aortique, BSA : surface corporelle, CABG : pontage aorto-coronaire, EF : fraction d'éjection, LV : ventricule gauche, TAVI : implantation de valve aortique par voie percutanée

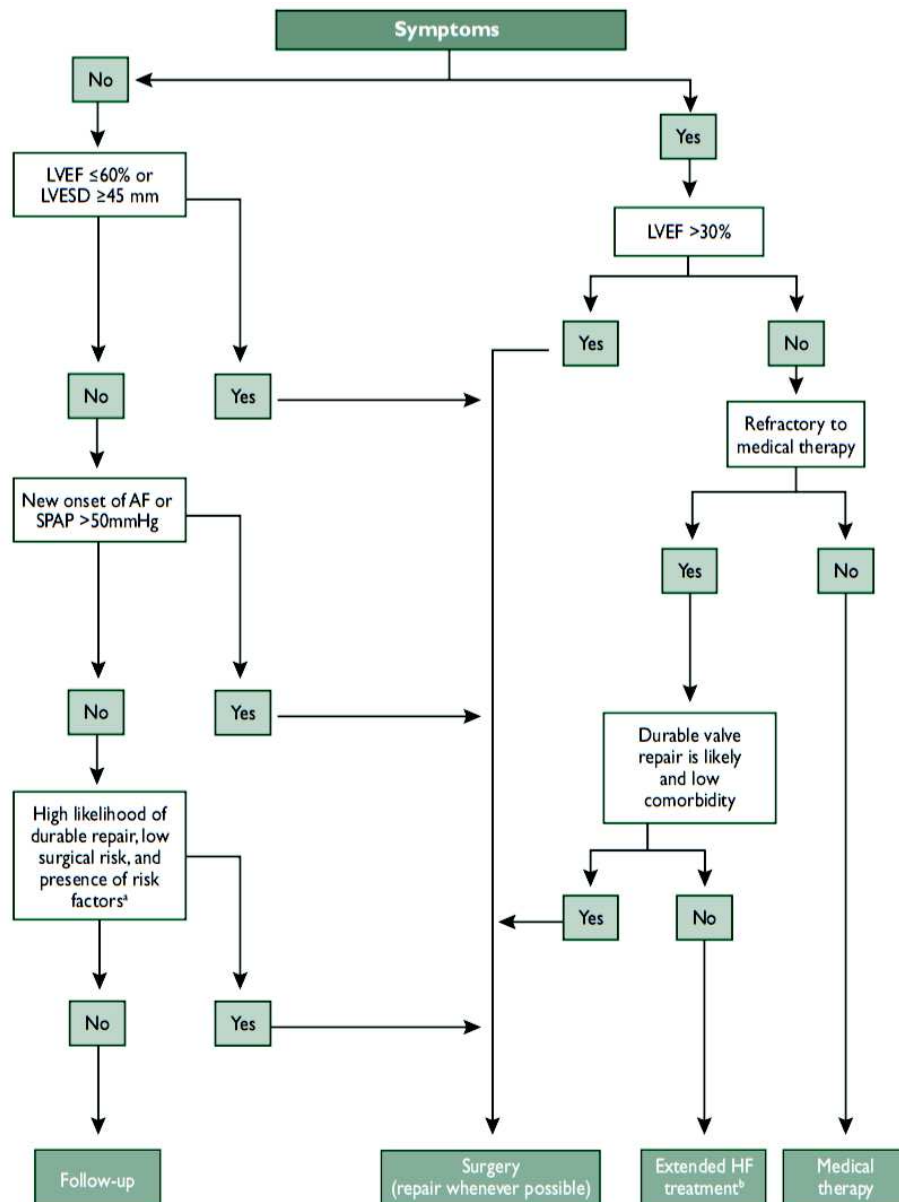


Figure 24. Arbre décisionnel concernant les patients atteints de sténose aortique sévère des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie/Société Européenne de chirurgie cardiaque et thoracique 2012

AS : sténose aortique, AVR : remplacement valvulaire aortique, BSA : surface corporelle, CABG : pontage aorto-coronaire, EF : fraction d'éjection, LV : ventricule gauche, Med Rx : traitement médical, TAVI : implantation de valve aortique par voie percutanée. b : la chirurgie peut être envisagée (IIaC) si un des éléments suivants est présent : vitesse maximale >5,5 m/s ; calcifications valvulaires sévères, avec une progression de plus de 0.3 m/s/an. La chirurgie pourrait être envisagée (IIbC) s'il existe une élévation marquée du taux de brain natriuretic peptide ; un gradient moyen qui augmente de plus de 20mmHg à l'effort ; une hypertrophie ventriculaire gauche excessive. c : la décision doit être faite de façon collégiale dans une « Heart Team », suivant les caractéristiques individuelles et l'anatomie spécifique des patients.

Recommendations	COR	LOE	References
AVR is recommended for symptomatic patients with severe high-gradient AS who have symptoms by history or on exercise testing (stage D1)	I	B	(10,57-59)
AVR is recommended for asymptomatic patients with severe AS (stage C2) and LVEF <50%	I	B	(60,61)
AVR is indicated for patients with severe AS (stage C or D) when undergoing other cardiac surgery	I	B	(62,63)
AVR is reasonable for asymptomatic patients with very severe AS (stage C1, aortic velocity ≥ 5.0 m/s) and low surgical risk	IIa	B	(64,65)
AVR is reasonable in asymptomatic patients (stage C1) with severe AS and decreased exercise tolerance or an exercise fall in BP	IIa	B	(27,38)
AVR is reasonable in symptomatic patients with low-flow/low-gradient severe AS with reduced LVEF (stage D2) with a low-dose dobutamine stress study that shows an aortic velocity ≥ 4.0 m/s (or mean pressure gradient ≥ 40 mm Hg) with a valve area ≤ 1.0 cm ² at any dobutamine dose	IIa	B	(66-68)
AVR is reasonable in symptomatic patients who have low-flow/low-gradient severe AS (stage D3) who are normotensive and have an LVEF $\geq 50\%$ if clinical, hemodynamic, and anatomic data support valve obstruction as the most likely cause of symptoms	IIa	C	N/A
AVR is reasonable for patients with moderate AS (stage B) (aortic velocity 3.0-3.9 m/s) who are undergoing other cardiac surgery	IIa	C	N/A
AVR may be considered for asymptomatic patients with severe AS (stage C1) and rapid disease progression and low surgical risk	IIb	C	N/A

Figure 25. Recommandations de l'American Heart Association/American College of Cardiology 2014 concernant les patients atteints de sténose aortique

AS : sténose aortique ; AVR : remplacement valvulaire aortique ; BP : pression artérielle ; COR : classe de recommandation ; LOE : niveau de preuve ; LVEF : fraction d'éjection ventriculaire gauche

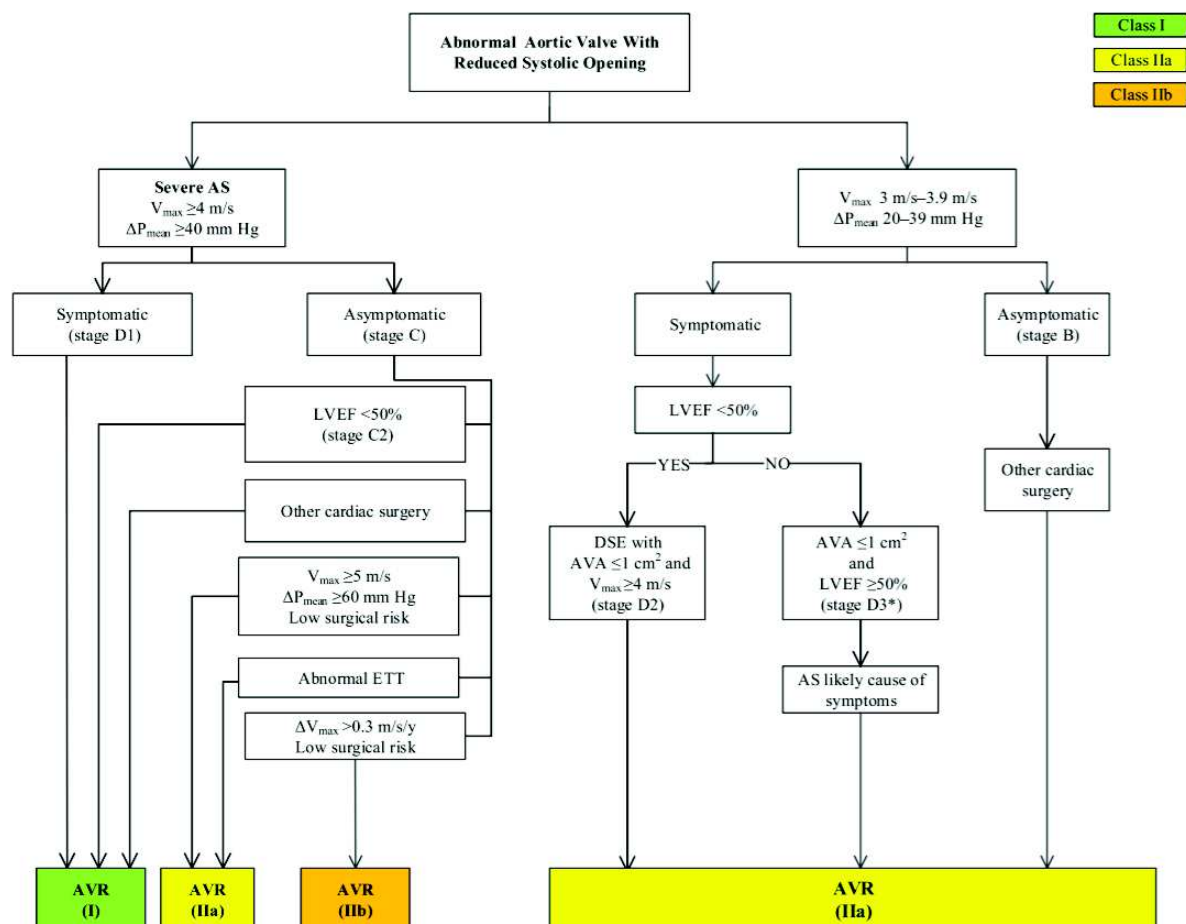


Figure 26. Arbre décisionnel concernant les patients atteints de sténose aortique sévère des recommandations de l'American Heart Association/American College of Cardiology 2014

AS : sténose aortique ; AVA : aire valvulaire aortique ; AVR : remplacement valvulaire aortique ; BP : pression artérielle ; DES : échographie de stress à la dobutamine ; DPmean : gradient de pression moyen ; ETT : test d'effort ; LVEF : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Vmax : vitesse maximale transaortique. *le remplacement valvulaire aortique ne doit être considéré au stage D3 que si l'obstruction valvulaire est la cause probable des symptômes, que le volume d'éjection ventriculaire gauche est $<35 \text{ ml/m}^2$, que l'aire valvulaire indexée est $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ et que les mesures ont été obtenues avec une tension artérielle normale ($<140 \text{ mmHg}$ de systolique).

En cas de SA sévère symptomatique, un remplacement valvulaire aortique est recommandé.

Lorsque le gradient moyen transvalvulaire est $\geq 40 \text{ mmHg}$, la sévérité de la sténose est plus aisément établie. Par contre, comme cela est développé dans le prochain chapitre, les décisions thérapeutiques sont plus complexes lorsqu'il existe des discordances entre les différents paramètres de sévérité, comme un gradient moyen $<40 \text{ mmHg}$ malgré une surface $<1.0 \text{ cm}^2$.

Lorsqu'une chirurgie de pontage aorto-coronaire, aortique ou d'une ou plusieurs autres valves sont nécessaire, un remplacement valvulaire aortique est aussi recommandé si la SA est sévère, ou si elle est moyenne avec une classe de recommandation plus faible (Vitesse maximale 3 à 3.9 m/s ou gradient moyen entre 20 et 39 mm Hg).

Si une dysfonction ventriculaire gauche est présente, il y a indication à un remplacement valvulaire, même en l'absence de symptôme.

Si le patient se dit asymptomatique, une épreuve d'effort est recommandée pour détecter la survenue de symptômes à l'effort (IC) ou une baisse de pressions artérielle (IIa C) qui motiveraient le remplacement valvulaire [93], [99], [194].

Pour les patients réellement asymptomatiques sans altération de la FEVG, la conduite à tenir est plus controversée. Selon les recommandations européennes, la chirurgie doit être réservée aux patients ayant un risque opératoire faible présentant une SA très sévère (Vitesse maximale transaortique $>5.5 \text{ m/s}$) (IIa C) [195] ou l'association d'une valve très calcifiée avec une augmentation rapide de la vitesse maximale de plus de 0.3 m/s par an (IIa C)[82], une

augmentation importante du taux plasmatique de BNP sans autre explication[80], [196], ou une élévation du gradient moyen >20 mmHg à l'effort[91], [94], ou une hypertrophie ventriculaire gauche importante sans antécédent d'hypertension [197] (IIb C). Les recommandations américaines diffèrent, en incitant à opérer les patients asymptomatiques présentant une vitesse maximale transaortique ≥ 5 m/s et/ou un gradient moyen ≥ 60 mmHg à bas risque chirurgical (IIa B), et ne retiennent pas les critères de BNP, d'élévation du gradient moyen à l'effort et d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Le choix du type d'intervention (chirurgie conventionnelle ou TAVI) est guidé par les deux tableaux suivants :

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
TAVI should only be undertaken with a multidisciplinary 'heart team' including cardiologists and cardiac surgeons and other specialists if necessary.	I	C	
TAVI should only be performed in hospitals with cardiac surgery on-site.	I	C	
TAVI is indicated in patients with severe symptomatic AS who are not suitable for AVR as assessed by a 'heart team' and who are likely to gain improvement in their quality of life and to have a life expectancy of more than 1 year after consideration of their comorbidities.	I	B	99
TAVI should be considered in high-risk patients with severe symptomatic AS who may still be suitable for surgery, but in whom TAVI is favoured by a 'heart team' based on the individual risk profile and anatomic suitability.	IIa	B	97

Figure 27. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie/Société Européenne de chirurgie cardiaque et thoracique 2012 concernant le choix d'intervention (chirurgie conventionnelle vs TAVI)

Recommendations	COR	LOE	References
Surgical AVR is recommended in patients who meet an indication for AVR (Section 3.4) with low or intermediate surgical risk (Section 2.5 in the full-text guideline)	I	A	(69,70)
For patients in whom TAVR or high-risk surgical AVR is being considered, members of a Heart Valve Team should collaborate to provide optimal patient care	I	C	N/A
TAVR is recommended in patients who meet an indication for AVR for AS who have a prohibitive surgical risk and a predicted post-TAVR survival >12 mo	I	B	(71,72)
TAVR is a reasonable alternative to surgical AVR in patients who meet an indication for AVR (Section 3.4) and who have high surgical risk (Section 2.5 in the full-text guideline)	IIa	B	(73,74)
Percutaneous aortic balloon dilation may be considered as a bridge to surgical or transcatheter AVR in severely symptomatic patients with severe AS	IIb	C	N/A
TAVR is not recommended in patients in whom existing comorbidities would preclude the expected benefit from correction of AS	III: No Benefit	B	(71)

Figure 28 Recommandations de l’American College of Cardiology/American Heart Association concernant le choix d’intervention (chirurgie conventionnelle vs TAVI)

Pour les patients considérés à haut risque chirurgical, les décisions doivent être prises au sein d’une « Heart Team » spécialisée en pathologie valvulaire, composée de chirurgiens cardiaques, cardiologues interventionnels, médecins ayant une expertise en imagerie cardio-vasculaire et anesthésistes. Le TAVI est indiqué chez les patients atteints de SA sévère, ayant une indication à une intervention de remplacement valvulaire aortique, à haut risque chirurgical (jugé par la Heart Team), et une espérance de vie estimée supérieure à 1 an. Il ne doit pas être réalisé chez les patients dont les comorbidités empêcheraient le bénéfice attendu d’une correction de la SA. Les procédures de TAVI doivent être réalisées dans des centres comportant un service de chirurgie cardiaque sur place.

CHAPITRE IV : STÉNOSE AORTIQUE A BAS DEBIT

4.1 La sténose aortique à bas débit avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

La sténose aortique (SA) bas débit, bas gradient (BD-BG) avec réduction de la FEVG survient chez environ 5 à 10 % des patients atteints de SA[198], [199]. Ils correspondent au sous-groupe de patients le plus difficile à prendre en charge, que ce soit au niveau du diagnostic ou du traitement. La SA BD-BG avec une FEVG altérée est caractérisé par l'association d'une aire valvulaire aortique (AVA) compatible avec une SA sévère (c'est-à-dire $\leq 1.0 \text{ cm}^2$ et/ou $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), et un gradient moyen bas (c'est-à-dire $< 40 \text{ mmHg}$), et une FEVG basse (c'est-à-dire $< 50\%$), avec un état de bas débit (c'est-à-dire un volume d'éjection systolique indexé à la surface corporelle $< 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ et/ou un index cardiaque $< 3.0 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$)[87], [200]–[202]. La dysfonction systolique ventriculaire gauche et le bas débit qui en découle, peuvent être le résultat d'une post-charge trop importante « afterload mismatch »[203] causé par la SA elle-même ou peut-être la conséquence d'une atteinte myocardique primitive associée à la présence d'une SA. La principale difficulté diagnostique dans la SA BD-BG à FEVG abaissée est de distinguer les SA réellement sévères des SA pseudo-sévères (qui correspondent à une ouverture incomplète des feuillets valvulaires due à l'état de bas débit). La distinction entre ces 2 entités est nécessaire pour déterminer l'orientation thérapeutique optimale. Les patients atteints d'une sténose aortique sévère tirent généralement bénéfice d'un remplacement valvulaire aortique, ce qui ne paraît pas être le cas pour ceux présentant une SA pseudo-sévère. Le pronostic est généralement médiocre (survie à 3 ans $< 50\%$) pour les patients avec SA BD-BG traitée médicalement, et la mortalité opératoire reste élevée (6 à 33%) dépendant de la présence ou de l'absence de réserve de flux ventriculaire gauche et des autres comorbidités[198], [200], [204]–[213]. Chez ces patients atteints de SA BD-BG, une évaluation précise de la sévérité de la SA

et du degré d'atteinte myocardique est donc cruciale pour une stratification optimale du risque, afin de décider de la meilleure option thérapeutique.

4.1.1 Intérêt de l'échocardiographie de stress à la dobutamine pour évaluer la réserve de débit ventriculaire gauche et la sévérité de la sténose valvulaire aortique

Lorsque le volume d'éjection ventriculaire gauche est bas, la force appliquée sur les feuillets valvulaires peut être insuffisante pour ouvrir la valve de façon optimale. L'aire valvulaire effective calculée peut donc surestimer la sévérité de la sténose aortique (sténose pseudo-sévère). Depuis la première description par de Filippi et al[214], l'échocardiographie de stress à la dobutamine (ESD) s'est montrée utile dans l'évaluation de la réelle sévérité de la SA mais aussi pour évaluer la présence ou non d'une réserve de débit [1], [2].

Evaluation de la réserve de débit du ventricule gauche

La réserve de débit du VG est définie par une augmentation de 20% ou plus du volume d'éjection VG durant une ESD. Ce paramètre s'est montré utile dans la stratification du risque chez les patients subissant un remplacement valvulaire aortique chirurgical[200], [209]. La réserve de débit était dénommée réserve contractile dans les premiers travaux sur le sujet, mais les récentes recommandations[2] proposent un changement de terminologie car plusieurs mécanismes, autres que la contractilité intrinsèque du myocarde peuvent contribuer à une absence d'augmentation du volume d'éjection durant l'ESD : l'« afterload mismatch » dû à une inadéquation entre la sévérité de la sténose aortique et la réserve myocardique[203]; une augmentation insuffisante de la perfusion myocardique du fait d'une coronaropathie associée ; et/ou des dommages myocardiques secondaires à des infarctus anciens ou de la fibrose myocardique extensive.

Les patients sans réserve de débit ventriculaire gauche représentent environ un tiers des patients BD-BG avec FEVG basse. Ces patients ont une mortalité opératoire très élevée (de 22 à 33%)

en comparaison à ceux qui ont une réserve de flux (5 à 8%)[98], [194], [200], [214], [215]. Néanmoins, chez les patients sans réserve de flux qui survivent à l'intervention, l'amélioration de la FEVG et des symptômes, ainsi que la survie à long terme sont équivalentes à celles des patients avec réserve de débit[209] et bien meilleures que celles des patients sans réserve de débit traités médicalement sans intervention chirurgicale[213].

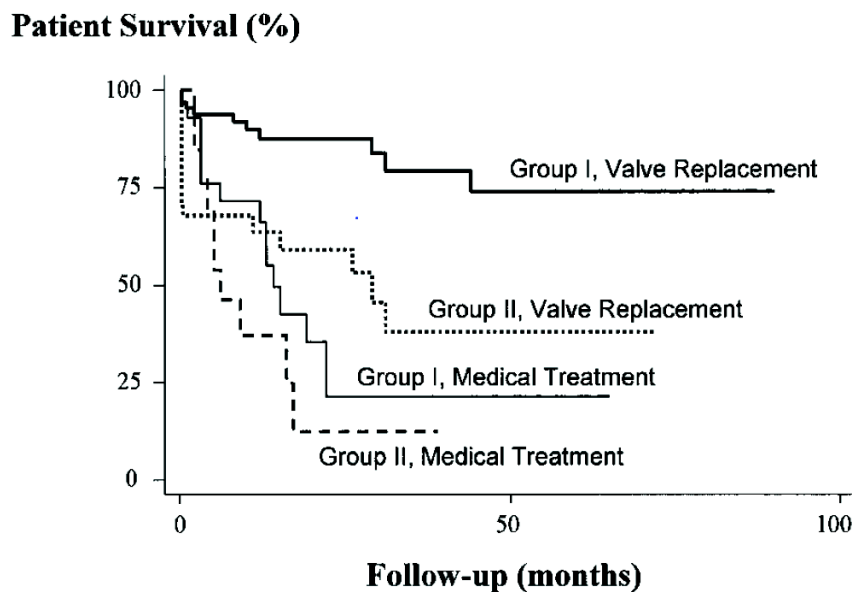


Figure 29. Survie des patients avec SA en bas débit classique en fonction de la présence ou non d'une réserve de flux[200]

Group I : présence d'une réserve de flux déterminée par une augmentation du volume d'éjection ventriculaire gauche $\geq 20\%$; Group II : absence de réserve de flux

La recherche de réserve de débit par ESD est donc utile pour évaluer le risque opératoire, mais ne permet pas de prédire l'amélioration potentielle de la FEVG, ni l'évolution des symptômes, ni la survie à long terme après l'intervention[98], [200], [205], [209], [210]. L'absence de réserve de débit ne doit donc pas contre-indiquer formellement l'éventualité d'un remplacement valvulaire, mais est un indicateur de risque opératoire majoré[200], [213].

Le pourcentage de variation du volume d'éjection (c'est-à-dire la réserve de débit) durant l'ESD n'est pas uniquement déterminé par la réserve contractile du VG et pourrait être influencé par d'autres facteurs. Des investigations récentes[216] ont suggéré qu'une évaluation plus précise de la réserve contractile du VG pouvait être réalisée en mesurant les changements du strain longitudinal global et du taux de strain par imagerie « speckle tracking » pendant l'ESD. D'autres études sur un nombre plus large de patients sont nécessaires pour déterminer la potentielle valeur ajoutée du point de vue pronostique de l'estimation de la réserve contractile du VG en utilisant le strain longitudinal chez les patients atteints de SA BD-BG avec FEVG basse.

Évaluation de la sévérité de la sténose valvulaire

Chez les patients avec une SA BD-BG, l'aire valvulaire aortique au repos est petite ($<1.0 \text{ cm}^2$), ce qui suggère une SA sévère, néanmoins, le gradient transvalvulaire est relativement bas ($<40 \text{ mmHg}$), ce qui évoque une SA non-sévère. Dans des conditions de bas débit, l'aire valvulaire aortique peut surestimer, et le gradient sous-estimer la sévérité réelle de la sténose. L'ESD est utile dans ce contexte car elle peut permettre de rétablir la concordance entre surface valvulaire et gradient trans-valvulaire observée en situation de débit cardiaque normal. La distinction entre sténose sévère et pseudo-sévère est fondée sur les changements de l'aire valvulaire aortique et du gradient trans-valvulaire qui s'opèrent lors de l'ESD. Typiquement, lors d'une ESD, la SA pseudo-sévère montre une augmentation de l'aire valvulaire aortique sans élévation significative du gradient trans-valvulaire. A l'opposé, une SA véritablement sévère montre peu ou pas d'augmentation de l'aire valvulaire aortique, mais une augmentation des gradients qui sont concordants à l'augmentation du débit. Plusieurs critères ont été proposés dans la littérature pour identifier les patients atteints de sténose pseudo-sévère à partir des paramètres mesurés en ESD : un gradient moyen au pic du stress inférieur à 30 mmHg ou 40 mmHg suivant les études, une aire valvulaire aortique au pic du stress inférieure à $1,0$ ou $1,2 \text{ cm}^2$, et/ou une augmentation

de l'aire valvulaire absolue de 0,3 cm² ou plus[98], [199], [200], [204], [214], [217]. La prévalence des sténoses aortiques pseudo-sévères est d'environ 20 à 30% chez les patients avec FEVG altérée[98], [214], [218], [219]. Comme tous les paramètres de sévérité de sténose aortique sont dépendants du débit, et que la majoration de ce dernier est très variable d'un patient à l'autre en cours d'ESD, l'interprétation des variations d'aire valvulaire aortique et de gradient, sans prendre en considération les changements relatifs de débit, est souvent problématique. Pour surmonter cet obstacle, un nouveau paramètre dérivé de l'ESD, l'aire valvulaire aortique « projetée » (AVAproj) à débit normal (soit 250 ml/s), a été proposé par les investigateurs de l'étude True or Pseudo Severe Aortic Stenosis (TOPAS). Cette mesure semble être mieux corrélée à la réelle sévérité de la SA et à la survie que les données traditionnelles d'ESD[205], [215], [218], [220]. Le calcul de l'AVAproj est particulièrement utile lorsqu'il existe une discordance entre l'AVA et le gradient, et donc quand une incertitude sur la sévérité de la SA persiste lors de l'ESD. Cette situation survient la plupart du temps lorsque le débit reste bas malgré la perfusion de dobutamine, ou plus rarement quand le débit devient supra-normal.

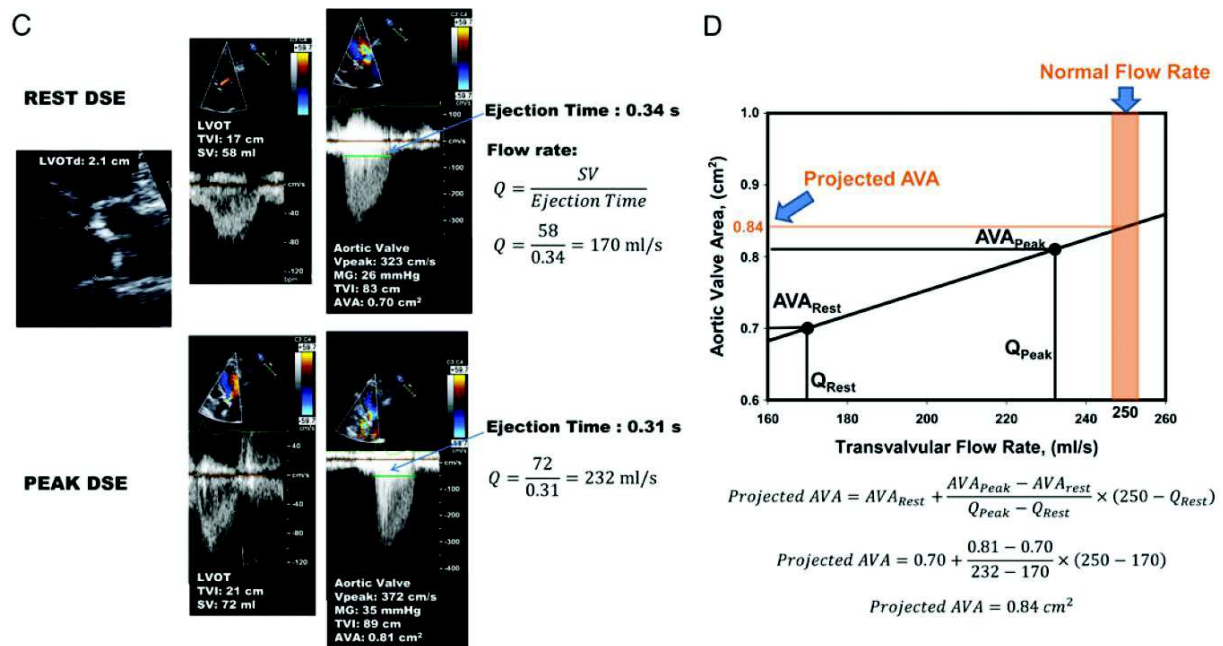


Figure 30. Exemple de calcul de l'aire valvulaire projetée[221]

A gauche, comparaison des flux Doppler pulsé dans la chambre de chasse ventriculaire gauche et des flux Doppler continus transaortiques au repos (rest DSE) et au pic du stress à la dobutamine (peak DSE). A droite, calcul de l'aire valvulaire projetée avec représentation graphique. AVA : aire valvulaire aortique (en cm²) ; AVA_{rest} : aire valvulaire au repos (en cm²) ; AVA_{peak} : aire valvulaire au pic du stress à la dobutamine (en cm²). Q : débit moyen (en ml/s) ; Q_{peak} : débit moyen au pic (en ml/s) ; Q_{rest} : débit moyen au repos (en ml/s). SV : volume d'éjection ventriculaire gauche (en ml).

La valeur discriminante de l'AVA_{proj} proposée pour identifier une sténose pseudo-sévère était initialement moins de 1,0 cm² [199], [218], ce qui correspond au seuil d'AVA indiquée dans les recommandations pour déterminer une SA sévère chez les patients avec FEVG normale. Cependant, les études de morbi-mortalité[205], [215], [219] suggèrent que des valeurs moins restrictives (AVA ou AVA_{proj} ≤ 1,2 cm²) seraient plus appropriées pour des patients à FEVG altérée.

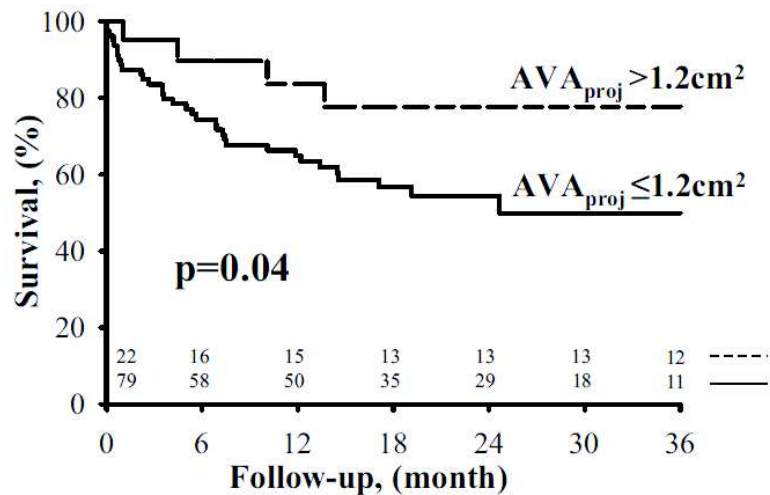


Figure 31. Survie des patients de l'étude TOPAS (True Or Pseudosevere Aortic Stenosis) en fonction de l'aire valvulaire projetée (AVAproj)[205]

L'explication découlerait du concept que la post-charge imposée au ventricule gauche par une SA modérée serait mieux tolérée par un ventricule normal que par un ventricule défaillant. Une part importante des patients sans réserve de flux (c'est-à-dire une augmentation du volume d'éjection par battement <20%), présente une augmentation significative du débit trans-valvulaire moyen (volume d'éjection/temps d'éjection) pendant l'ESD, du fait de l'accélération de la fréquence cardiaque et de la réduction du temps d'éjection qui en découle[215], [218]. Cette augmentation de débit moyen est souvent suffisante pour obtenir des changements concluants en termes d'AVA ou de gradient ou pour calculer l'AVA projetée, ce qui permet de statuer sur la réelle sévérité de la SA. Certains auteurs recommandent d'arrêter la perfusion de dobutamine quand la fréquence cardiaque augmente de 10 battements ou plus par minute, en se fondant sur la théorie que peu ou pas de d'augmentation du débit est à prévoir après ce point[222]. Cependant, une augmentation significative du débit trans-valvulaire moyen peut néanmoins survenir à des fréquences plus élevées, du fait du raccourcissement du temps d'éjection. Pour permettre une augmentation du débit moyen, et donc une meilleure performance diagnostique de l'ESD, d'autres auteurs préconisent au contraire une fréquence

cardiaque cible plus haute avant d'arrêter l'ESD (≥ 100 battements par minute ou $\geq 220 - \text{âge}$)[215].

Néanmoins, chez environ 10 à 20% des patients atteints de SA BD-BG, l'augmentation du débit trans-valvulaire moyen par échographie de stress à faible dose de dobutamine n'est pas suffisante pour induire des modifications significatives d'AVA ou de gradient et pour calculer l'AVAprj. Dans cette situation la distinction entre SA pseudo-sévère et SA sévère n'est pas faisable, l'ESD n'est pas contributive pour le diagnostic. Chez ces patients, ou chez ceux dont les résultats de l'ESD sont ambigus, la quantification des calcifications valvulaires par scanner multi-barrettes peut s'avérer utile.

4.1.2 Intérêt du score calcique valvulaire obtenu par scanner

La tomodensitométrie par rayon X, ou scanner, permet d'estimer de manière fiable et reproductible la quantité de calcium présente sur la valve aortique. Cette dernière est fortement corrélée à l'AVA au repos (relation inverse), et représente donc un outil supplémentaire pour évaluer la sévérité de la SA[223].

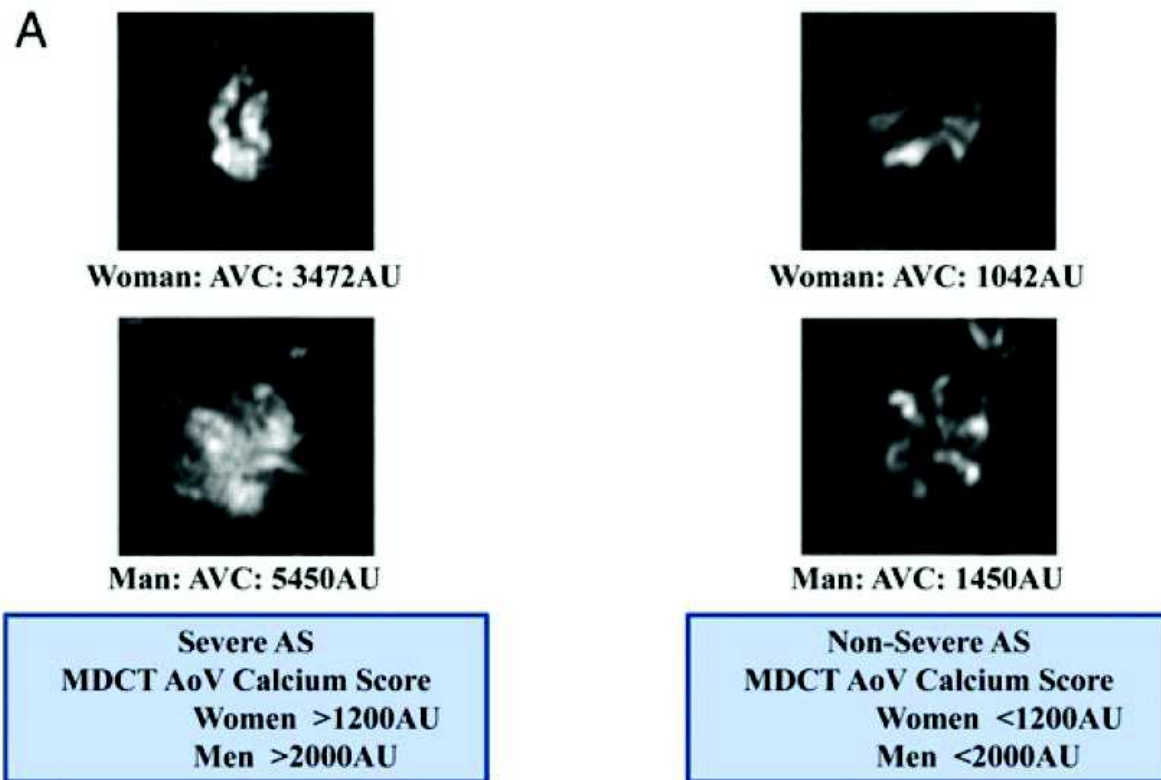


Figure 32. Exemples d'évaluation de la sévérité d'une sténose valvulaire aortique en fonction du score calcique calculé au scanner

L'avantage principal de ce paramètre, est son indépendance vis-à-vis du débit cardiaque. Une étude réalisée sur 232 patients (dont 49 avaient une FEVG inférieure à 40 %) a montré un seuil discriminant pour une SA sévère de 1651 unités Agatston pour les patients avec une FEVG supérieure à 50%[224]. Pour les patients avec FEVG inférieure à 40%, 20 présentaient une SA à bas débit avec une AVA inférieure à 1 cm² et un gradient moyen transvalvulaire inférieur à 40 mmHg. Chez ces 20 patients, le seuil de 1651 unités Agatston avait correctement classé 18 patients (90 %) entre SA pseudo-sévère et réellement sévère (sur critères d'échocardiographie de stress à la dobutamine ou évènements). Les 2 patients mal classés avaient néanmoins un score calcique proche de la valeur discriminante. Une étude plus récente[225] a aussi démontré qu'un même degré de sévérité de SA, les femmes avaient un score calcique valvulaire moindre que les hommes, même après indexation par la surface corporelle et pour la taille de l'anneau

aortique. La valeur seuil du score calcique pour déterminer une SA sévère doit donc être adaptée selon le sexe. Clavel et al.[226] ont proposé un seuil de 1274 unités Agatston pour les femmes et 2065 unités Agatston pour les hommes pour confirmer la présence d'une SA sévère, avec une aire sous la courbe ROC supérieure à 0.9, une sensibilité, spécificité et une valeur prédictive négative et positive toutes supérieures à 80%.

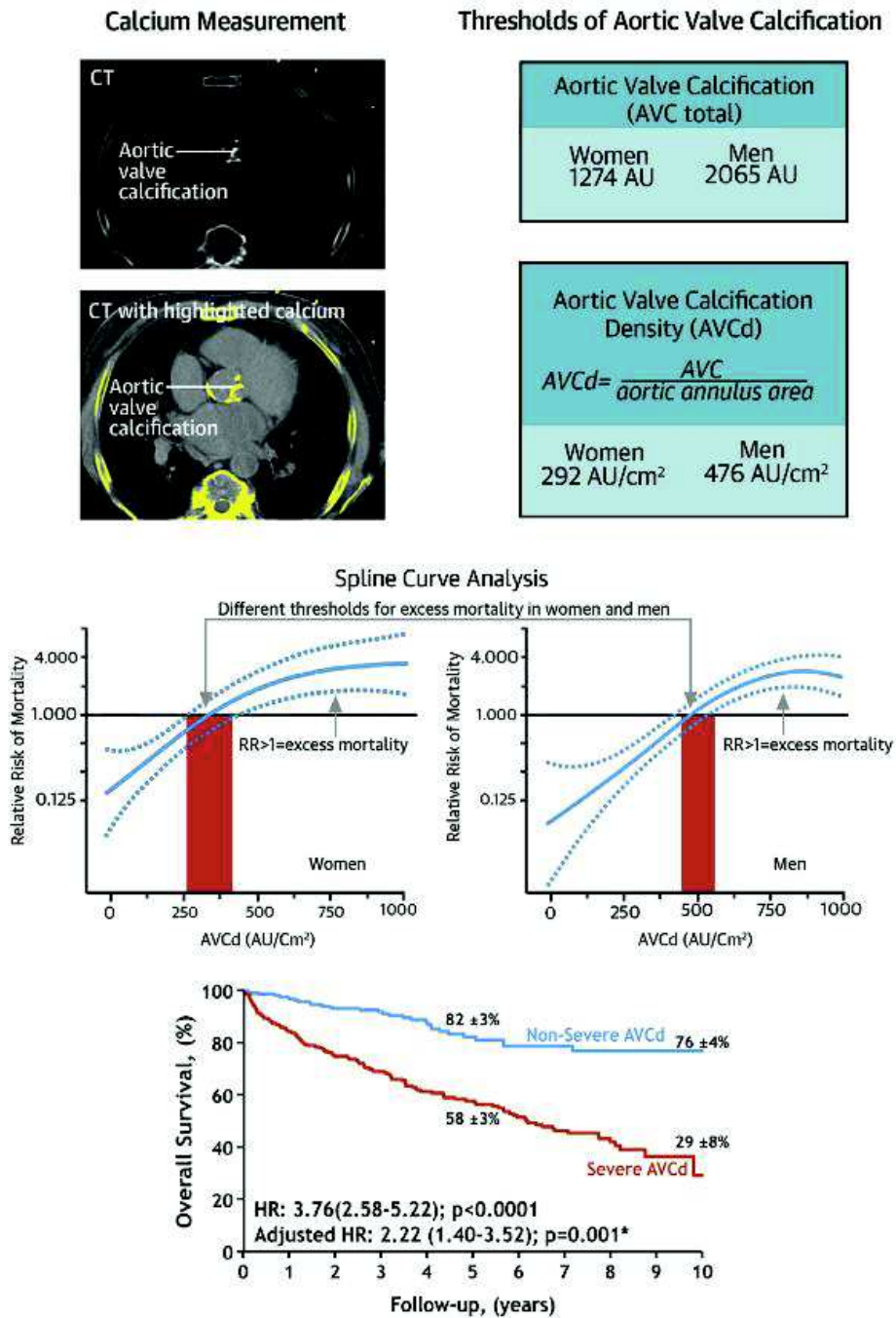


Figure 33 Score calcique valvulaire par scanner, méthode de mesure, seuils significatifs et impact sur la survie[227]

En haut à gauche, mesure du score calcique sur des coupes de scanner thoracique. Les tableaux (en haut à droite) et les spline curves (au milieu) montrent les seuils utilisés pour définir une SA sévère et son impact sur la survie (différents chez les hommes et les femmes). Les courbes sont représentées avec leur intervalle de confiance à 95% (lignes pointillées). En bas, Courbes Kaplan-Meier montrant l'impact du score calcique valvulaire sur la survie des patients atteints de SA. HR : hazard ratio (intervalle de confiance à 95%) ; * ajusté pour l'âge, le sexe, classe fonctionnelle de la New York Heart Association, diabète, présence de coronaropathie, aire valvulaire indexée, gradient moyen, fraction d'éjection ventriculaire gauche, et le remplacement valvulaire aortique en tant que variable temps-dépendant.

Une des limites du score calcique par scanner est qu'il ne mesure que les calcifications et non pas la fibrose valvulaire, qui peut aussi contribuer à la sténose. Cette technique peut donc être source de faux positifs, notamment chez les patients jeunes atteints avec bicuspidie aortique. Ce type de patient est plus rare dans une population de SA à bas débit.

4.1.3 Intérêt potentiel de la quantification de la fibrose myocardique par échographie et par IRM

La fibrose correspond à l'augmentation de la quantité des composants macromoléculaires de la matrice extracellulaire avec un retentissement fonctionnel plus ou moins important. L'interstitium myocardique est un espace tridimensionnel complexe dans lequel les cellules cardiaques, les vaisseaux sanguins et les ramifications nerveuses sont entrelacés. Dans le cœur humain sain, la matrice extracellulaire est principalement composée d'un échafaudage de fibres de collagène de type I (80%) et de type III (11%)[228]–[230]. Elle contient aussi une base de protéoglycanes, glycosaminoglycanes, des fibroblastes et des cellules immunitaires[231]. Un stress mécanique, un environnement hormonal spécifique et/ou des processus inflammatoires peuvent entraîner la transformation de fibroblastes en myofibroblastes, perturbant ainsi le statu quo du milieu interstitiel[232]. Le collagène devient plus abondant, sous la forme prédominante de collagène de type I, plus volumineux et plus rigide que le collagène de type III[233]. A une échelle plus large, l'augmentation de la fibrose se présente sous différentes formes, souvent spécifiques de la pathologie causale.

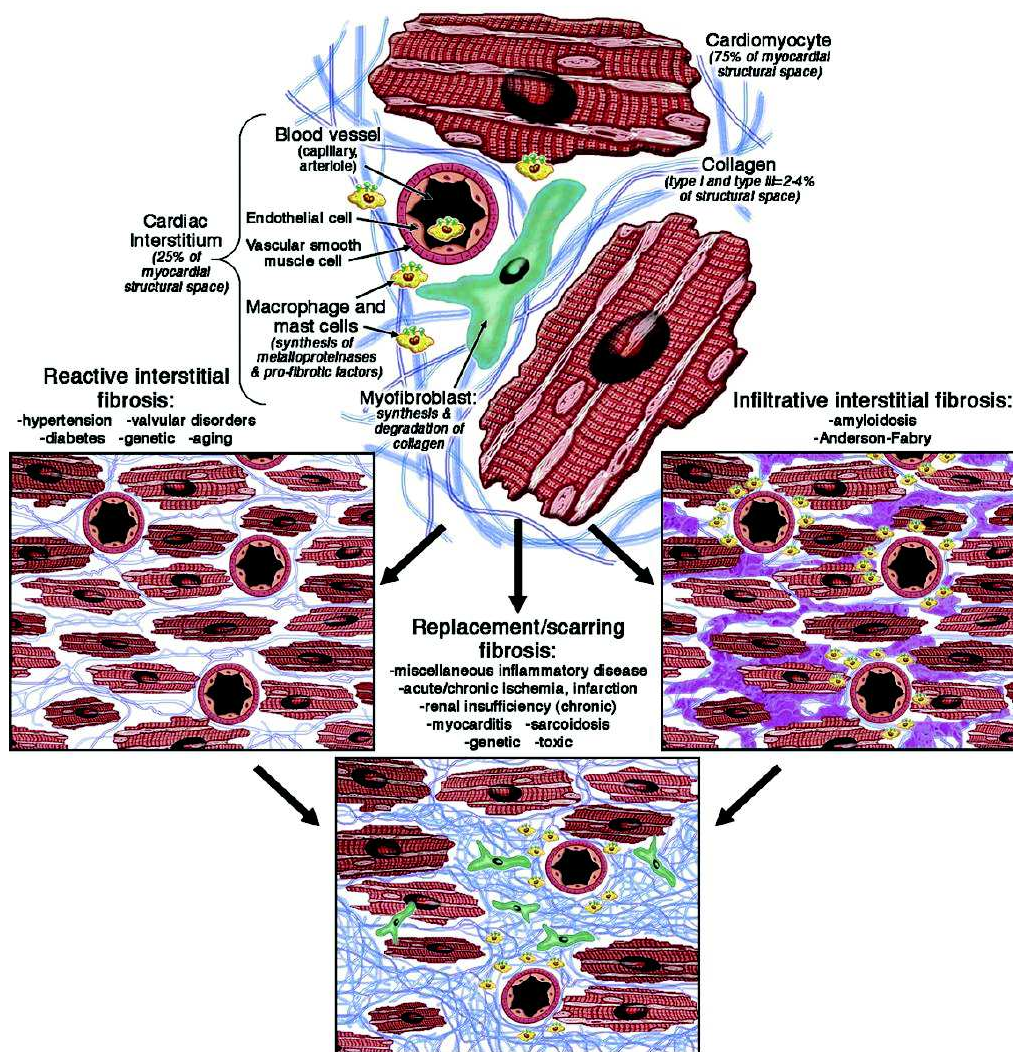


Figure 34. Différents types de fibrose myocardique et pathologies causales[234]

La fibrose réactive interstitielle présente une distribution diffuse dans l'interstitium, mais peut être aussi plus spécifiquement péri-vasculaire[231]. Elle apparaît progressivement et correspond à l'augmentation de synthèse du collagène par les fibroblastes sous l'influence de divers stimuli. Elle a surtout été décrite dans l'hypertension et le diabète, où l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, du système β -adrénergique, l'excès de radicaux libres et les troubles métaboliques induits par l'hyperglycémie sont des contributeurs majeurs[231], [235]–[239]. Ce type de fibrose est aussi présent dans le myocarde des sujets âgés, dans la cardiomyopathie dilatée idiopathique[240] et dans la surcharge de pression ou de volume subie

par le VG en cas de sténose ou d'insuffisance aortique chronique[241]. On le retrouve aussi dans le myocarde distant de la nécrose dans l'infarctus du myocarde[242]. Cette fibrose interstitielle est un marqueur de sévérité de la pathologie sous-jacente, comme cela a été démontré dans la cardiomyopathie hypertensive, et elle évolue en fibrose de remplacement[238], [243]. Contrairement à cette dernière, la fibrose interstitielle est réversible sous traitement[244].

La fibrose de remplacement, aussi appelée cicatricielle, correspond à la substitution des myocytes après des dommages cellulaires ou nécrose par de la fibrose plexiforme, comportant principalement du collagène de type I [245]. Elle apparaît dès que l'intégrité du myocyte est altérée. Il peut avoir une distribution localisée (cardiomyopathie ischémique, myocardite, cardiomyopathie hypertrophique, sarcoïdose) ou une distribution diffuse (insuffisance rénale chronique, cardiomyopathies toxiques, pathologies inflammatoires chroniques) suivant la pathologie sous-jacente[246]. L'ensemble de ces processus va être responsable d'une altération des propriétés mécaniques (atteinte de la fonction diastolique puis systolique) et électriques du myocarde[247]. Bien que les modifications précoces soient physiologiques et réactionnelles à des changements de conditions, elles deviennent par la suite délétères et responsables d'un accroissement de morbidité et mortalité via la survenue d'insuffisance cardiaque et/ou de troubles de conduction et d'arythmies.

En cas de SA sévère, la surcharge de pression est responsable d'une augmentation de l'apoptose[248] mais aussi d'une cytolyse due à l'hypertrophie et à une dégénérescence myocytaire[249]. Ce processus chronique et lent de dégradation résulte en une atrophie cellulaire, une destruction myocytaire et une fibrose de remplacement. Le remodelage ventriculaire est donc à la fois une adaptation et un dérèglement de la réponse à une surcharge de pression[250]. Une adaptation bénéfique car elle permet de maintenir, du moins au début, la fonction d'éjection cardiaque à un niveau acceptable[250] ; un dérèglement, car l'apoptose et, plus souvent, la dégénérescence myocytaire ainsi que la fibrose sont impliquées dans cette

réponse[249]. La perte de myocytes, remplacés par de la fibrose entraîne à terme la dysfonction et l'insuffisance cardiaque.

La FEVG est le seul paramètre d'évaluation de la fonction VG inclus dans les recommandations. Néanmoins, environ un tiers des patients asymptomatiques avec une FEVG normale ont une atteinte significative de la fonction systolique[251], [252]. Certains marqueurs, comme la contraction longitudinale du myocarde, par exemple, sont supérieurs aux indices « classiques » pour détecter la dysfonction et les dommages myocardiques[241], [252]–[254] pour prédire les symptômes, la tolérance à l'exercice, et le devenir des patients[196], [254]–[257]. D'autre part, les taux sériques de certains biomarqueurs, comme le Brain Natriuretic Peptide (BNP) et le NT-pro BNP fournissent des informations supplémentaires dans la stratification du risque de survenue d'évènements [76], [77], [80], [196], [241], [254].

Ces constatations confirment que le pronostic des patients avec SA n'est pas uniquement lié à la sévérité de la sténose, mais plutôt au fardeau global qui est imposé au VG et l'impact qu'il a sur le myocarde. Le développement de méthodes pour essayer d'évaluer qualitativement la fibrose myocardique pourrait s'avérer être une piste prometteuse chez les patients atteints de SA.

Échocardiographie

Durant le cycle cardiaque, la longueur des fibres myocardiques change dans les directions longitudinales, circonférentielles et radiales. Le terme « déformation » ou « strain » myocardique est utilisé pour décrire l'allongement, le rétrécissement ou l'épaississement du myocarde. Le « strain » peut être modélisé comme une barre infiniment fine où la seule déformation possible est le raccourcissement ou l'allongement. Le strain linéaire peut être défini comme le changement en longueur divisé par la longueur originale exprimé $\varepsilon = \Delta L/L_0$ où $\varepsilon = \text{strain}$, $\Delta L = \text{le changement de longueur}$ et $L_0 = \text{la longueur originale}$.

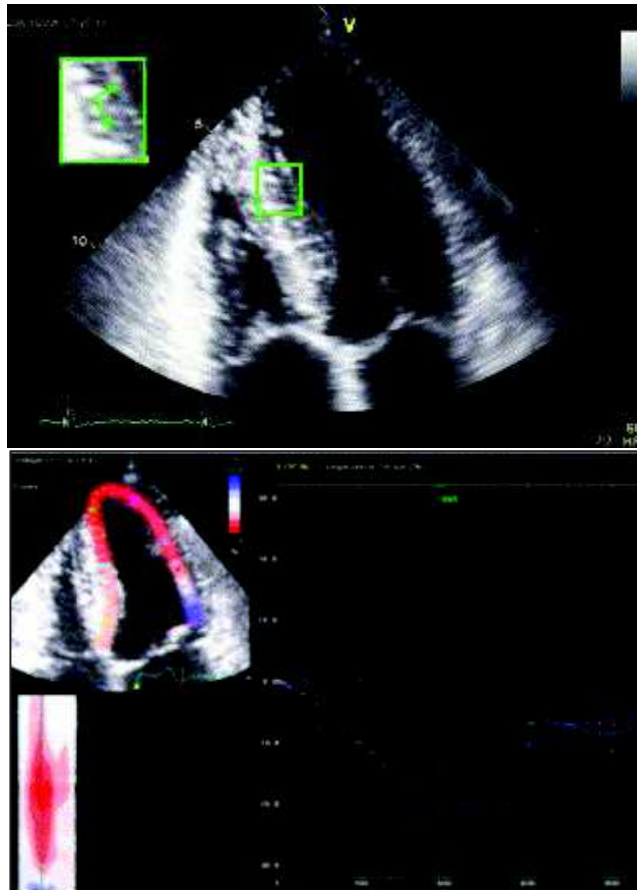


Figure 35. Analyse par speckle tracking 2D du strain longitudinal[258]

La première description du strain par échocardiographie est dérivée des données de vitesse obtenues par méthode Doppler qui permet de convertir le décalage de fréquence des ultrasons en vitesse. Cette technique nécessite un bon alignement du faisceau d’ultrasons avec le mouvement myocardique analysé et reste impossible pour des angles proches de 90° . Une approche plus récente est l’utilisation d’algorithmes de post-traitement sur les images échographiques bidimensionnelles en niveau de gris. Le myocarde apparaît spontanément « moucheté » ou « granité » sur les images d’échocardiographie. Une région d’intérêt est placée par l’opérateur sur la paroi myocardique et l’algorithme subdivise automatiquement la région en blocs de pixels en repérant des motifs stables de mouchetures ou « speckles ». Les images suivantes du cycle cardiaque sont ensuite analysées pour retrouver la nouvelle position de ces motifs dans chacun des blocs en utilisant des critères de corrélation et la somme des différences

absolues. Le déplacement de ces marqueurs acoustiques d'une image à l'autre et les uns par rapport aux autres, fournit les données spatiales et temporelles nécessaires au calcul des vecteurs de vitesse. Étant donné que l'information de déformation obtenue par cette technique est indépendante de l'angle d'incidence du faisceau d'ultrasons, des analyses plus complètes sont possibles comme celles du strain longitudinal, circonférentiel, radial et rotationnel. Le strain longitudinal du VG a montré une bonne corrélation avec le degré de fibrose myocardique notamment dans la SA[241], [253] et représente un marqueur plus sensible d'altération de la fonction ventriculaire gauche, que ce soit au repos ou à l'effort[259].

Des études réalisées chez des patients atteints de SA avec FEVG conservée confirment qu'une diminution du strain longitudinal prédit les événements adverses et la mortalité chez les patients asymptomatiques[260], [261]. Une altération du strain avant remplacement valvulaire a été rapporté comme étant associée à une moins bonne évolution post-opératoire, avec plus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et une mortalité plus importante[262]. Les patients avec un strain longitudinal ventriculaire gauche $\leq 15.9\%$ ont un risque de survenue de symptômes, chirurgie ou décès plus de deux fois supérieur à celui des patients avec strain normal[255]. Dans une récente étude réalisée chez des patients avec SA BD-BG classique, le strain global longitudinal ($< 9\%$ au repos et $< 10\%$ lors de l'échographie de stress à la dobutamine) étaient associés de manière indépendante à la mortalité[263].

Imagerie par résonance magnétique

Dans les images obtenues par IRM l'intensité du signal d'un pixel est basée sur la relaxation des protons des atomes d'hydrogène placés dans un puissant champ magnétique statique (1.5 ou 3 Teslas). La relaxation de ces protons est caractérisée par deux paramètres distincts : 1) Le temps de relaxation spin-réseau ou T1, qui correspond à la constante de temps au bout de laquelle les protons récupèrent 63% de leur magnétisation longitudinale d'équilibre ; et 2) le temps de relaxation spin-spin ou T2, qui exprime la constante de temps au bout de laquelle la

magnétisation transversale des protons d'un milieu diminue à 37% de sa valeur après excitation par radiofréquence. Ces 2 temps sont mesurés en millisecondes. Un autre paramètre à l'origine du signal est la densité d'atomes mobiles d'hydrogène dans le voxel considéré, appelé densité de protons. T1 et T2 dépendent de l'environnement moléculaire des particules d'eau dans un milieu donné et caractérisent donc chaque tissu de manière spécifique. Ces paramètres varient de façon significative d'un tissu à un autre, mais aussi à l'intérieur d'un même tissu en fonction de son état physiopathologique (inflammation, œdème, fibrose). Des séquences spécifiques d'IRM peuvent être utilisées pour mettre en évidence certains environnements moléculaires. Ces différences sont amplifiées par l'utilisation de produits de contraste extracellulaires à base de gadolinium.

Ce type de produit de contraste diminue le temps de relaxation T1 des tissus dans lequel il diffuse. La concentration locale en gadolinium va donc induire des différences d'intensité de signal dans les séquences pondérées en T1. La théorie du rehaussement tardif au gadolinium (RTG) dans l'évaluation de la fibrose myocardique repose sur la combinaison d'une augmentation du volume de distribution pour le produit de contraste et une élimination plus lente liée à la diminution de la densité capillaire dans le tissu fibrosé [264], [265]. La distinction entre le myocarde cicatriciel/fibrosé et normal repose donc sur leurs concentrations respectives en gadolinium ainsi que sur le choix des paramètres de la séquence d'IRM. Le but est de programmer cette séquence de manière à annuler le signal du myocarde normal (par inversion-récupération) qui va apparaître noir sur l'image finale en comparaison avec le signal blanc du myocarde cicatriciel/fibrosé.

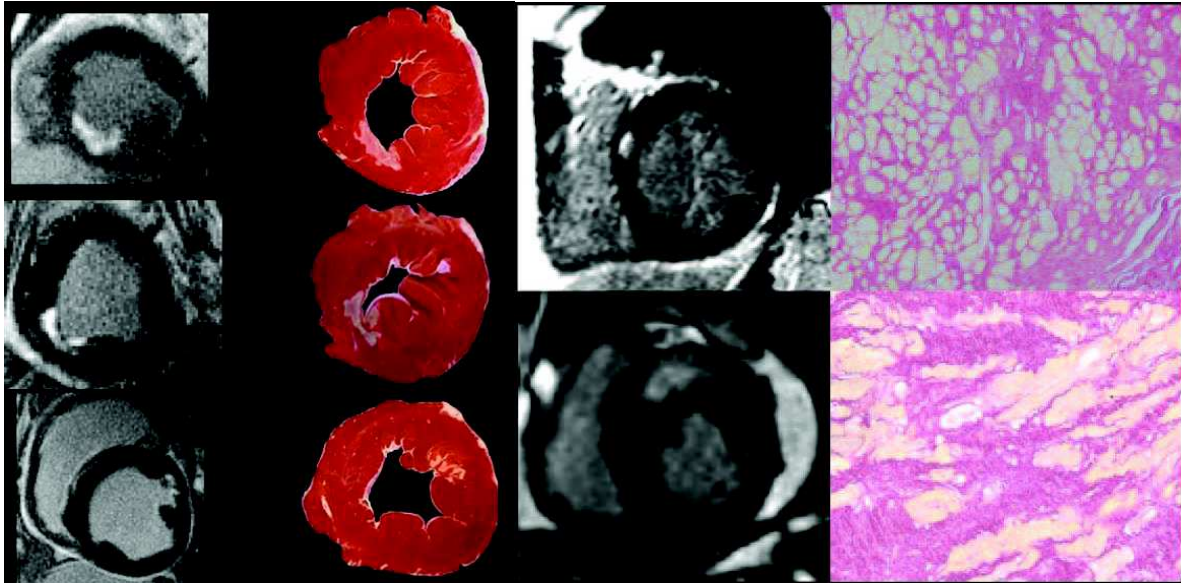


Figure 36. Comparaison des images IRM obtenues par la technique du RTG avec l'histologie, vue macroscopique à gauche et microscopique à droite.61, 62

Si le RTG offre une évaluation qualitative sensible et reproductible de la fibrose de remplacement, elle est néanmoins limitée dans sa précision pour la quantification absolue de la fibrose myocardique. Le RTG est influencé par les paramètres de la séquence d'IRM (temps d'inversion, épaisseur de coupe ...) mais aussi par le seuillage d'intensité qui est choisi de manière arbitraire durant le post-traitement pour différencier le myocarde normal du myocarde fibrosé [266]. Il faut aussi garder à l'esprit que les produits de contraste au gadolinium ne sont pas des marqueurs spécifiques de la fibrose myocardique. Le RTG est provoqué par des modifications de l'espace de distribution et de la cinétique du produit de contraste dans l'espace interstitiel et la matrice extracellulaire. Sa quantification peut refléter le volume du secteur extracellulaire qui est augmenté dans la fibrose myocardique mais peut aussi l'être dans d'autres processus pathologiques comme l'œdème et l'inflammation. Bien que le RTG soit la méthode la plus précise pour mesurer la fibrose focale, sa sensibilité est limitée pour la mesure de la fibrose diffuse interstitielle. La bonne performance de la méthode repose en effet sur la

différence marquée de signal entre le tissu très fibrosé et le myocarde normal, et de tels contrastes ne se rencontrent pas dans la fibrose diffuse.

En comparaison avec les images de RTG, cette technique élimine l'influence du fenêtrage et des variations dans le renforcement du signal, en mesurant directement le temps de relaxation T1. C'est pourquoi elle permet une quantification du signal (en millisecondes) sur une échelle standardisée de chaque voxel myocardique.

Une cartographie T1 est une image paramétrique reconstruite, où l'intensité de chaque pixel correspond directement au temps de relaxation T1 du voxel myocardique concerné. La récupération du signal de chaque voxel est échantillonnée par de multiples mesures après une séquence de préparation spécifique, et le temps T1 associé est calculé à partir de ces mesures par la composition de toutes les acquisitions. Les cartographies T1 peuvent être réalisées à n'importe quel moment, avant ou après injection de produit de contraste. L'image avant contraste sert de référence. Les cartographies post-contraste sont évaluées à différents temps après l'administration du produit et peuvent être utilisées pour obtenir une courbe reflétant son élimination [267].

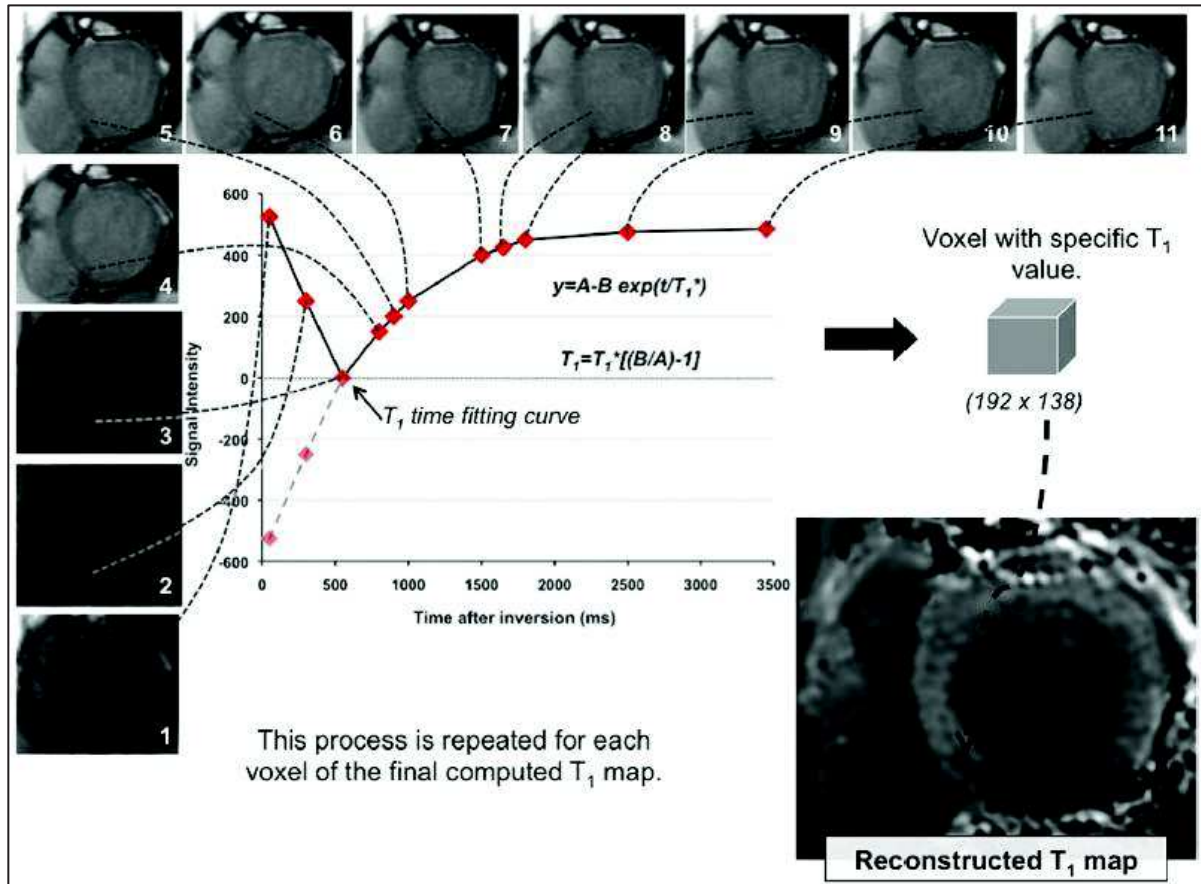


Figure 37 Cartographie T1 réalisée 15 minutes après injection de gadolinium dans un cas d'infarctus du myocarde inférieur.

La séquence utilisée est la MOLLI sur 17 battements cardiaques pour reconstruire 11 images avec différents temps d'inversion durant la diastole. Il est nécessaire de combiner toutes les images pour générer la cartographie T1. L'utilisation d'algorithmes permet l'obtention de la courbe passant le mieux par les intensités des 11 mêmes voxels. Ces algorithmes de régression sont très sensibles aux artefacts de mouvement et à la qualité de l'image. Le résultat est une cartographie T1 où le temps T1 peut être évalué pour une partie ou l'ensemble du ventricule⁶⁵.

Le type de séquence employé est un point essentiel à prendre en considération avant de réaliser des cartographies T1 car cela influence directement la précision et la reproductibilité des mesures. Il faut aussi en tenir compte lors de la comparaison d'études. Différentes méthodes vont avoir des sensibilités variables aux artefacts de mouvement, à la fréquence cardiaque, et à l'étendue des valeurs de T1 mesurées.

De nombreuses séquences d'acquisition IRM ont été utilisées pour obtenir des cartographies T1[268]–[273]. La plus évaluée[267], [268], [271], [274], [275] est la Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequence (MOLLI). Elle permet la réalisation de cartographie T1 du myocarde humain en haute résolution avant et après injection de produit de contraste en une seule apnée. Trois séquences successives de Look-Locker (séquence plus ancienne faisant varier le T1 sur plusieurs acquisitions) synchronisées à l'électrocardiogramme sont nécessaires avec 3, 3 et 5 lectures du signal respectivement. Un temps de 4 secondes minimum doit être respecté entre chaque Look-Locker pour permettre une récupération de l'aimantation longitudinale. Le principal avantage est que l'acquisition est toujours réalisée en fin de diastole, et permet donc de s'affranchir partiellement des artefacts liés à la contraction cardiaque. Cette séquence a été décrite en profondeur, optimisée et testée sur des fantômes physiques, sur des sujets sains et sur des patients atteints de cardiopathie ischémique. Bien qu'elle soit sensible aux valeurs extrêmes de fréquence cardiaque et tend à sous-estimer légèrement la véritable valeur du T1, cette méthode permet une cartographie T1 rapide et fiable avec une bonne reproductibilité inter et intra –observateur[267].

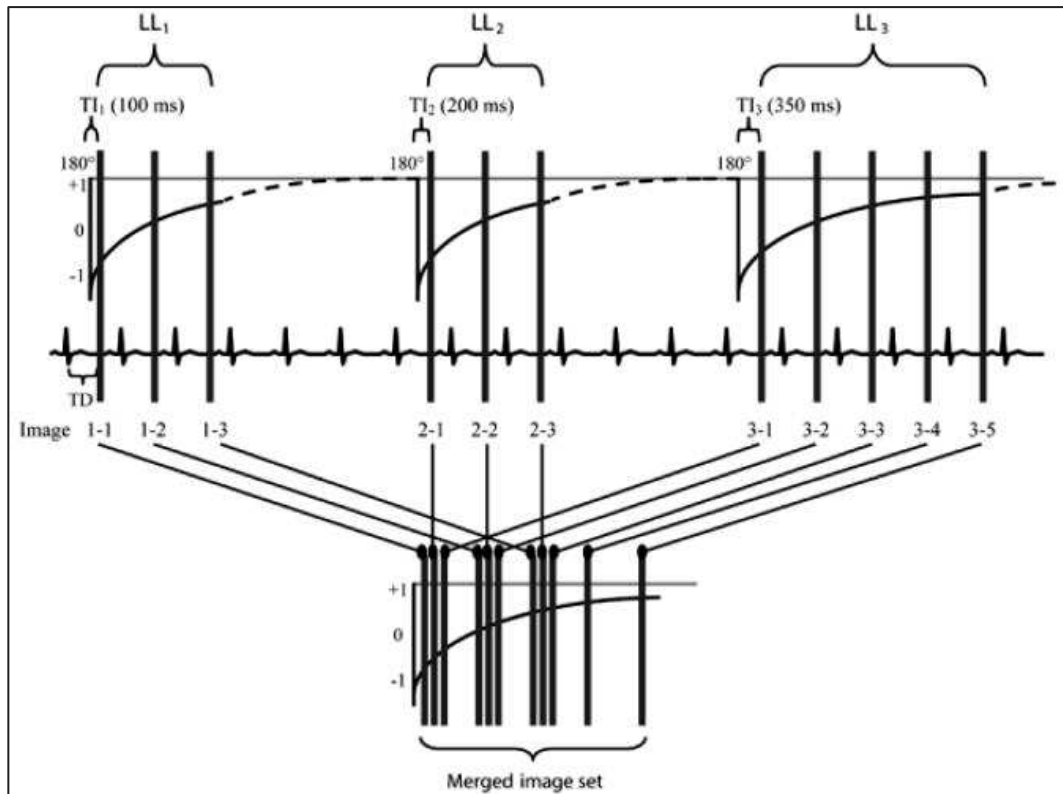


Figure 38. Schéma de séquence MOLLI.

Les barres verticales représentent les acquisitions d'images. Les lignes pointillées symbolisent la récupération du signal. Trois groupes de séquences Look-Locker sont réalisées successivement en augmentant le temps d'inversion (TI). Les images sont acquises après un temps précis (Trigger Delay, TD) pour obtenir les coupes dans la même phase télé-diastolique. Pour le calcul des valeurs de T1, les images sont regroupées en fonction de leur TI effectif.

Les cartographies T1 permettent une quantification directe du signal (en millisecondes) sur une échelle standardisée, offrant ainsi une meilleure caractérisation de la composition du tissu myocardique. Bien que cette technique semble prometteuse, surtout lorsqu'elle est combinée avec le RTG, sa précision peut être influencée par de nombreux biais de confusion :

- 1- Les propriétés physiques du produit de contraste au gadolinium (dose, concentration, relaxivité, vitesse d'injection, et les vitesses d'échange de l'eau entre les différents compartiments) affectent significativement la valeur finale du T1 de chaque voxel.
- 2- Le délai entre l'acquisition de la cartographie et l'injection du produit de contraste peut influencer le résultat étant donné que la valeur du T1 augmente exponentiellement avec l'élimination du produit de contraste[267].

- 3- Les types de séquence de cartographie T1 influencent la sensibilité aux artefacts de mouvements, à la fréquence cardiaque et aux valeurs extrêmes de T1[268], [271]. Récemment, différents protocoles avec des temps d'acquisition plus courts ont montré un bon niveau de précision[273].
- 4- Le taux d'élimination du gadolinium, qui dépend principalement du taux de filtration glomérulaire de chaque patient, doit être pris en compte lors de la réalisation des cartographies T1.
- 5- La présence d'aires de RTG devra être prise en compte pour évaluer la véritable valeur des zones myocardiques non affectées par la fibrose focale. Ces zones au signal intense influencent de manière importante le T1 moyen d'une coupe et interfèrent donc avec le diagnostic de fibrose diffuse[269].
- 6- Le taux d'hématocrite affecte le coefficient de partition du produit de contraste au gadolinium et doit être pris en compte.
- 7- Pour des raisons pratiques, les cartographies T1 des patients sont réalisées à un seul niveau du VG. Cette limite dans l'échantillonnage pourrait affecter le T1 final sur un myocarde dont le processus de fibrose n'est pas homogène.

Un des concepts développé actuellement pour tenter d'améliorer la technique consiste à essayer de mesurer directement la quantité de fibrose intra-myocardique, en se basant sur l'hypothèse que l'accumulation de collagène augmente le volume de l'espace extracellulaire[276]. Dans un contexte de cardiomyopathie, après injection de produit de contraste, le T1 peut être réduit, suggérant une augmentation de l'espace interstitiel myocardique. Néanmoins, la pathologie peut avoir altéré la composition corporelle dans son ensemble (un plus gros pourcentage de tissu adipeux et donc une plus grande dose de contraste par unité d'eau extracorporelle), peut avoir entraîné une réduction de la fonction rénale ou avoir modifié le taux d'hématocrite. Si au

lieu de la valeur de T1 brute, on calcule le ratio du changement d'intensité du signal du sang et du myocarde avant et après injection, on peut déduire le coefficient de partition du produit de contraste[277]. En substituant ensuite dans le volume de distribution du produit de contraste dans le sang (1 – hématoците), on obtient le volume de distribution du contraste dans le myocarde, qui reflète la fraction du tissu correspondant à l'espace interstitiel, aussi appelée fraction volumique extracellulaire du myocarde. Les 3 techniques les plus avancées pour évaluer la fibrose myocardique sont basées sur ce principe. Chacune d'entre elles propose différentes méthodes pour résoudre les effets confondants de la cinétique du produit de contraste entre les différents compartiments. Dans la première technique, la cinétique est considérée comme insignifiante après qu'un temps suffisant après l'injection de produit de contraste se soit déroulé – en considérant qu'un pseudo-équilibre ou équilibre dynamique soit obtenu, par exemple 15 à 20 minutes après l'injection de produit de contraste[278]–[280]. Dans la seconde, la cinétique est approchée par un modèle mathématique[281]. Dans la troisième technique, un bolus, suivi par une perfusion continue de produit de contraste permet d'obtenir un équilibre (EQ-CMR[282]) et supprime donc tous les effets de cinétique. Cette méthode a été validée par la confrontation à la mesure de fraction de collagène par biopsies.

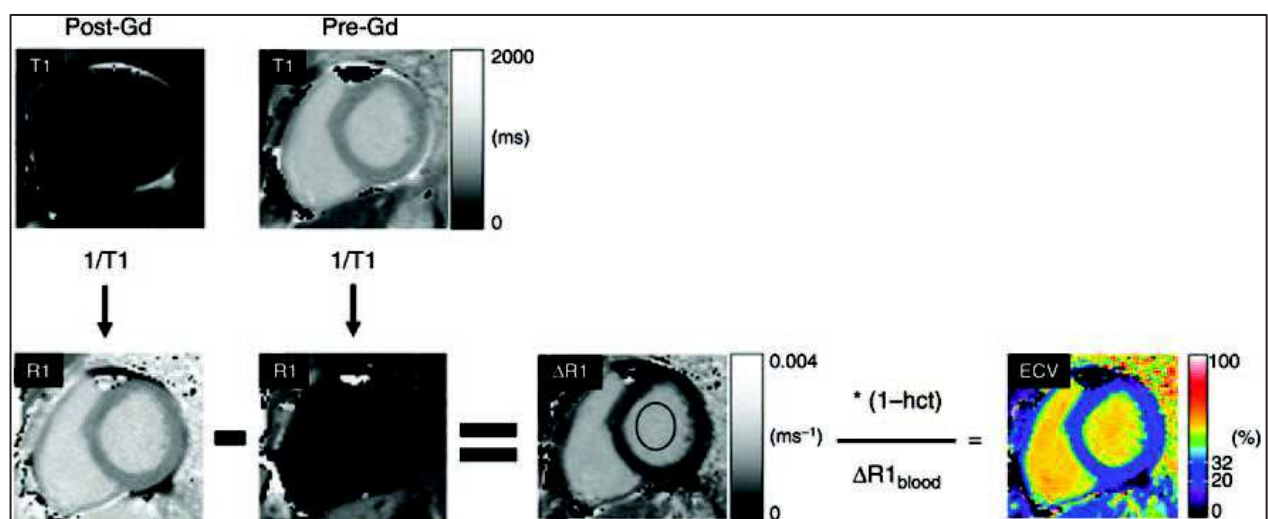


Figure 39. Élaboration d'une image de quantification de la fraction de volume extracellulaire d'une coupe ventriculaire gauche en petit axe

La première ligne montre 2 cartographies T1 réalisées à partir de séquences MOLLI acquises 15 minutes après (Post-Gd) et avant (Pre-Gd) injection d'un produit de contraste à diffusion extracellulaire au gadolinium. Les deux cartographies sont représentées avec les mêmes échelles de niveaux de gris. L'inversion de la valeur de chaque pixel est réalisée pour obtenir les cartographies de relaxivité R1 (en bas à gauche). La valeur des pixels Pre-Gd R1 est soustraite des valeurs de Post-Gd R1 pour obtenir une cartographie $\Delta R1$. La valeur de $\Delta R1$ du sang intra-ventriculaire gauche est mesurée dans une région d'intérêt (ovale noir, $\Delta R1_{\text{blood}}$). Les valeurs des pixels de la cartographie $\Delta R1$ sont ensuite multipliées par (1-hématocrite) et divisées par la valeur moyenne de $\Delta R1_{\text{blood}}$ pour obtenir l'image composite de la fraction de volume extracellulaire, avec des valeurs s'échelonnant de 0 à 100%.

Ces techniques d'IRM sont en cours d'évaluation dans la sténose valvulaire aortique. Le RTG a été rapporté comme étant associé à la quantité de fibrose myocardique dans la SA, qui était plus importante chez les patient présentant une SA à bas gradient[253]. Dans une autre étude du même groupe, la fibrose myocardique de remplacement était toujours présente 9 mois après le remplacement valvulaire[241]. Bull et al. ont observé une augmentation des valeurs T1 chez les patients avec une sténose serrée, corrélé avec la fibrose observée en histologie[283]. Flett et al. ont rapporté une quantité statistiquement plus importante de fibrose myocardique diffuse évaluée par IRM chez les patients atteints de SA en comparaison à des sujets témoins[284]. Il existait cependant un chevauchement assez net des valeurs. Il existait aussi une corrélation entre les symptômes, les capacités fonctionnelles et la quantité de fibrose myocardique diffuse.

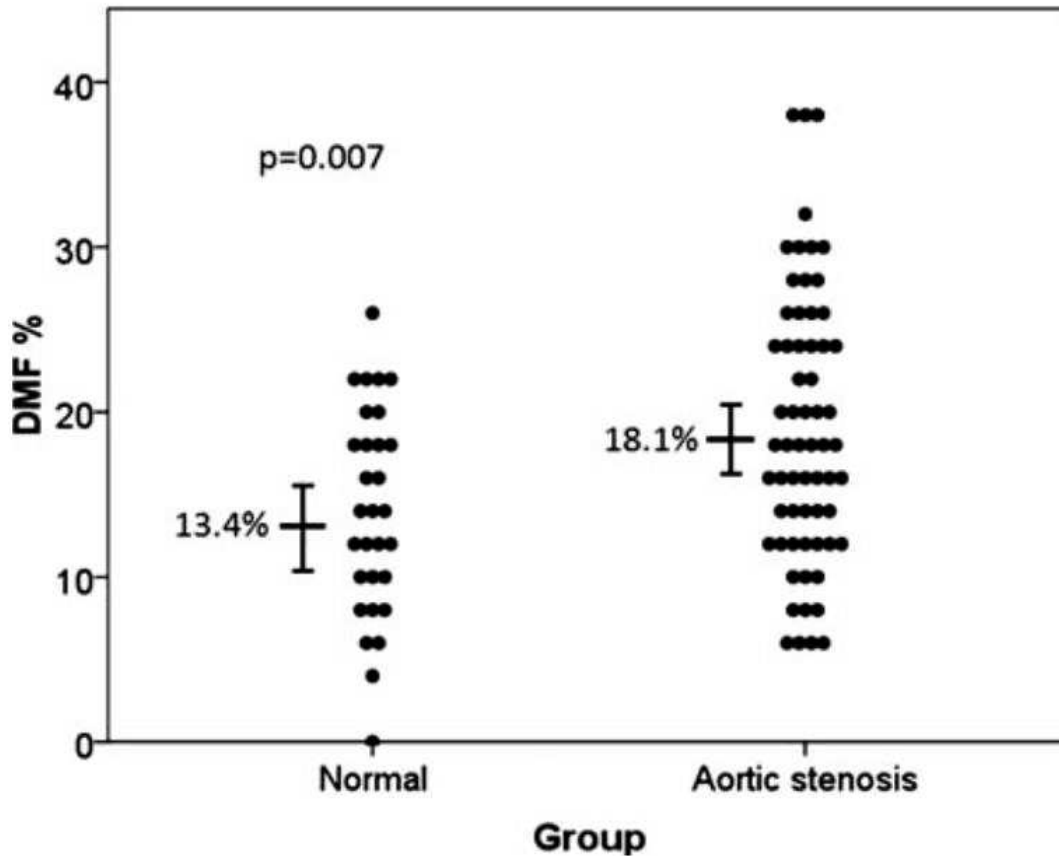


Figure 40. Comparaison de la proportion de fibrose myocardique diffuse quantifiée par IRM chez des patients atteints de SA et des sujets témoins[284]

DMF : pourcentage de fibrose myocardique diffuse

Les patients atteints de fibrose sévère montraient moins fréquemment une amélioration des symptômes, de la fonction ventriculaire gauche et de l'hypertrophie ventriculaire gauche après chirurgie comparée avec ceux présentant une fibrose plus faible[285].

4.1.4 Prise en charge thérapeutique de la sténose valvulaire aortique à bas débit avec altération de la fraction d'éjection

Les recommandations de l'American College of Cardiology/American Heart Association[1] préconisent le remplacement valvulaire si le patient présente un gradient moyen supérieur ou égal à 40 mmHg et une AVA de 1,0 cm² ou moins à n'importe quel moment de l'ESD (classe

Iia, niveau de preuve C[2]). Les recommandations de l'European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery quant à elles suggèrent le remplacement valvulaire dans le sous-groupe de patients ayant une réserve de flux ventriculaire gauche (classe Iia, niveau de preuve C). Il existe donc un consensus clair pour envisager le remplacement valvulaire pour les patients ayant une SA véritablement sévère avec réserve de flux.

Des études récentes[215], [219] suggèrent que la survie est meilleure chez les patients ayant une SA pseudo-sévère recevant que chez les patients ayant une SA sévère lorsque le traitement est uniquement médical, et que la survie est comparable à celle des patients présentant une dysfonction systolique sans atteinte valvulaire. C'est pourquoi les patients présentant une SA pseudo-sévère, devraient a priori recevoir un traitement médical conventionnel d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée et être suivis de près. Néanmoins, l'échec du traitement médical pourrait être dû à l'incapacité du VG défaillant à tolérer le fardeau hémodynamique imposé par une SA modérément sévère et/ou à la progression de la sténose au point de devenir sévère, auquel cas le remplacement valvulaire devra être reconsidéré.

Les patients sans réserve de flux constituent la situation la plus complexe du point de vue thérapeutique. Le remplacement valvulaire devrait être envisagé chez ceux chez qui la preuve d'une SA réelle a été démontrée par ESD ou par tomodensitométrie[215], [224]. Comme le risque opératoire d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle est très élevé en l'absence de réserve contractile, le remplacement valvulaire chez ces patients n'a qu'une recommandation de Classe IIb (niveau de preuve C) dans les recommandations ESC/EACTS de 2012 [2]. L'implantation de valve aortique percutanée ou TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) pourrait représenter une alternative valable au remplacement valvulaire chirurgical chez ces patients, bien que les taux de morbi-mortalité pourraient être plus élevés que chez les patients avec débit normal[286]–[288]. Des études récentes ont rapporté une

amélioration de la FEVG plus importante et plus rapide chez les patients traités par TAVI en comparaison à ceux ayant subi un remplacement valvulaire chirurgical[286]. Par contre le TAVI est associé avec une incidence plus importante de régurgitations aortiques qui semblent avoir un impact négatif sur la survie[171].

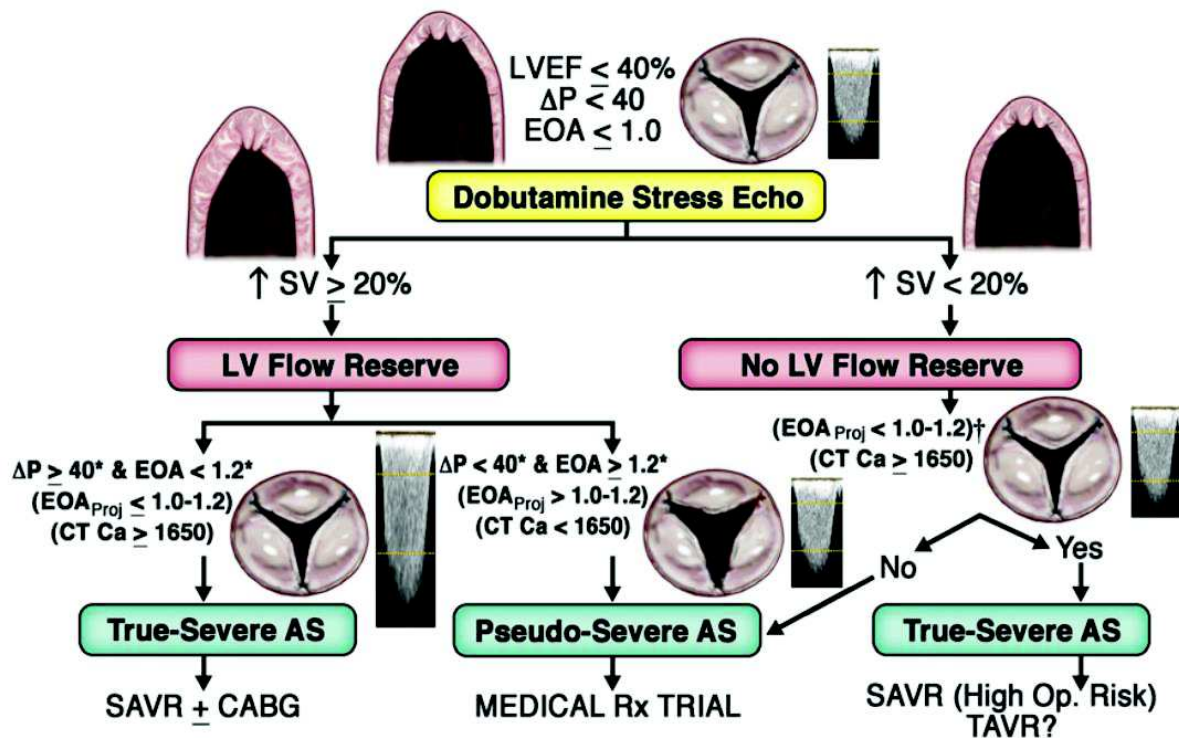


Figure 41. Arbre décisionnel pour le traitement de la SA à bas débit classique[3]

L'échographie de stress à la dobutamine (DSE) est utile pour évaluer la réserve de flux ventriculaire gauche afin de distinguer les sténoses sévères des sténoses pseudo-sévères. La quantification du calcium valvulaire par scanner peut aussi être utilisée pour essayer de corroborer la sévérité de la sténose. Le texte entre parenthèse indique les nouveaux paramètres prometteurs mais qui nécessitent une validation. EOA : aire valvulaire effective (en cm²) ; EOAp_{roj} : aire valvulaire projetée pour un débit normal (en cm²) ; ΔP : gradient moyen transvalvulaire (en mmHg) ; Ca : score calcique valvulaire (en unités Agatston) ; SV : volume d'éjection ventriculaire gauche ; Op : opératoire ; SAVR : remplacement valvulaire chirurgical ; TAVR : remplacement valvulaire par voie percutanée ; * les valeurs seuils peuvent varier suivant les études.

4.2 La sténose aortique à bas débit « paradoxal »

Lors de l'évaluation des patients avec SA, les cardiologues sont souvent confrontés à des paramètres discordants. La situation la plus fréquente est la combinaison d'une AVA réduite

(AVA < 1 cm²) compatible avec une SA serrée et un gradient moyen peu élevé (<40 mmHg) ce qui, classiquement, ne correspond pas à une SA serrée. Cette situation sème le doute quant à la réelle sévérité de la SA, et par conséquent sur l'indication ou non à un RVA, à fortiori si le patient est symptomatique. Une telle discordance entre une aire valvulaire réduite et un gradient moyen relativement « bas » est souvent liée à la présence d'un BD ventriculaire gauche. Etant donné que le gradient de pression est directement proportionnel au carré du débit transvalvulaire par seconde, une diminution modeste du flux peut être responsable d'une réduction significative du gradient de pression, ce qui peut amener à une sous-estimation de la sévérité de la sténose. Des patients atteints de SA véritablement sévère peuvent donc présenter un gradient moyen inférieur à 40 mmHg, si le débit transvalvulaire est réduit. Cette situation de BD-BG peut survenir lorsque la FEVG est abaissée (BD classique), mais aussi lorsqu'elle est conservée (BD « paradoxal ») [3]. Cette dernière entité est définie par une AVA <1 cm² ou 0.6 cm²/m², un Vej < 35 ml/m² malgré une FEVG ≥ 50%, en l'absence d'erreurs de mesure de l'AVA ou des gradients transvalvulaires[3], [201].

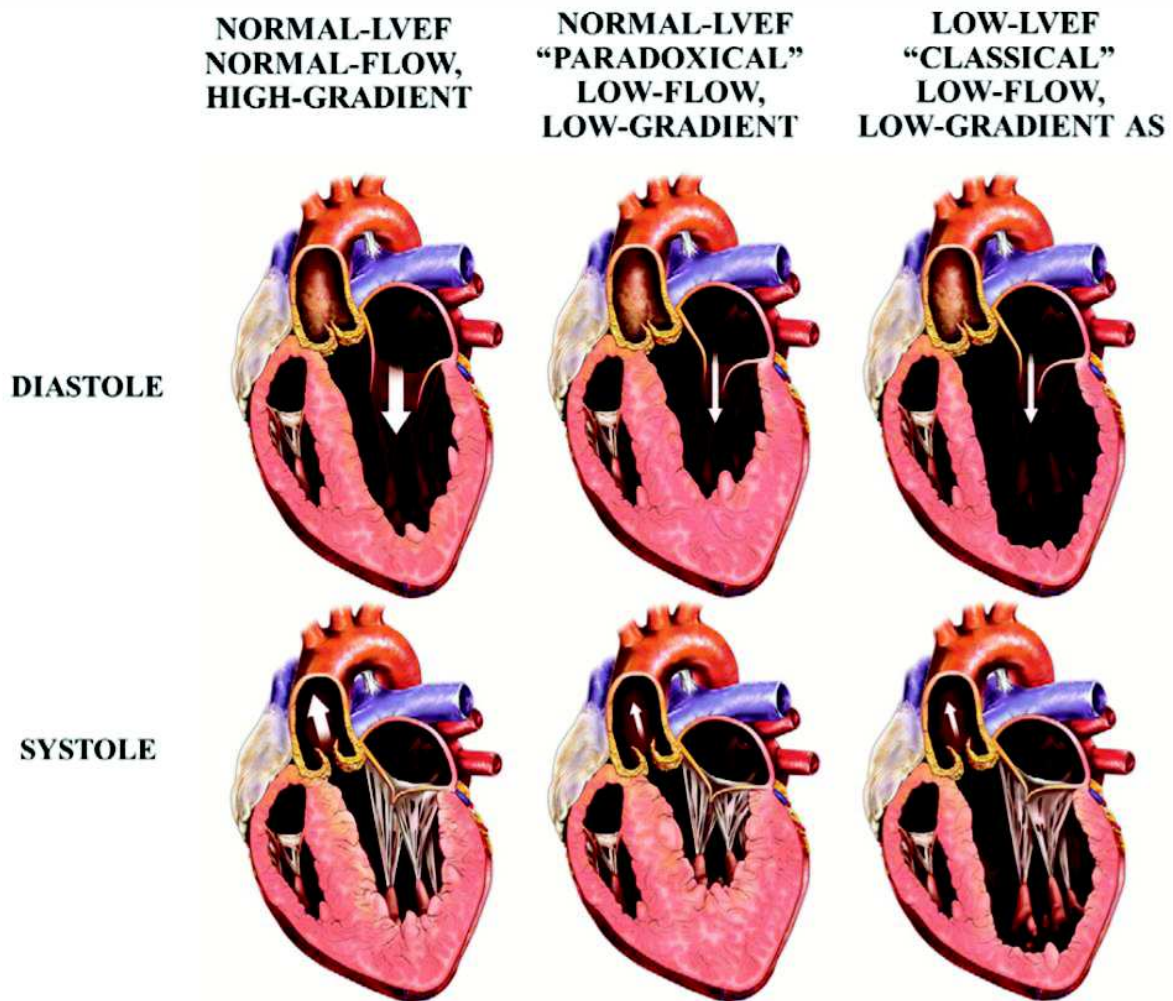


Figure 42. Différents types de présentation de sténoses valvulaires aortiques en fonction du débit, du gradient et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [3].

4.2.1 Caractéristiques de la sténose aortique à bas-débit « paradoxal »

Cette forme de SA est caractérisée par un remodelage concentrique VG plus marqué, une cavité VG plus petite, des troubles de la fonction diastolique, une réduction du strain longitudinal et de la compliance artérielle, une augmentation de la post-charge imposée au VG, documentée par des impédances valvulo-artérielles plus élevées, et des gradients trans-valvulaires plus bas[201], [251], [289], [290]. La SA BD-P est plus fréquente chez les femmes et les personnes âgées car elles sont plus sujettes au développement d'un remodelage concentrique. Chez ces patients, la FEVG est très fréquemment dans les limites de la normale. Néanmoins, comme cela

a été démontré dans plusieurs études, la FEVG sous-estime l'importance de la dysfonction systolique du VG, particulièrement lorsqu'il existe une hypertrophie VG concentrique[201], [251], [252], [290]–[293]. En effet, quand des paramètres plus sensibles, comme la fraction de raccourcissement à mi-paroi ou le strain longitudinal global sont utilisés, il devient évident que la fonction systolique est altérée de manière significative chez ces patients[201], [251], [253], [289], [294], [295]. Cette dysfonction myocardique est corrélée à l'étendue de la fibrose principalement localisée dans le sous-endocarde[253], [289], [294].

Le bas-débit associé à la physiologie restrictive est le plus souvent associée à la présence d'un gradient moyen bas, étant donné que ce dernier est proportionnel au carré du débit. Néanmoins, dans certains cas de SA très sévère, et dépendamment de l'équilibre entre la sévérité de la SA et la réserve inotrope du VG, la SA BD-P peut être associée avec un gradient moyen élevé (≥ 40 mmHg) bien qu'il existe un débit abaissé. C'est pourquoi l'entité SA BD-P regroupe des patients avec gradients bas ou élevés (gradient moyen $<$ ou ≥ 40 mmHg).

La prévalence de la SA BD-P rapportée dans la littérature varie entre 17 et 38% : de 7 à 26% pour la SA BD-P à gradient bas et de 8 à 19% pour la SA BD-P à gradient élevé[201], [251], [290]–[292], [295], [296]. La présence d'un bas débit « paradoxal » a un impact pronostique important, et cela quel que soit le gradient moyen associé. Cependant, d'un point de vue diagnostique, la situation où le gradient est abaissé est la plus difficile car l'apparente discordance entre les différentes mesures doit être étudiée en détail avant de pouvoir bien identifier la pathologie.

4.2.2 Pronostic de la sténose aortique à bas débit « paradoxal »

Des études ont démontré que le BD-P est associé avec une mortalité plus importante en comparaison aux patients atteints de SA modérée ou ceux avec débit normal et gradient élevé[201], [291], [292], [295], [297]. D'autres travaux, comme une sous-étude de l'essai SEAS

(Simvastatine and Ezetimibe in Aortic Stenosis)[298], qui a inclus des patients asymptomatiques avec FEVG préservée, ont rapporté un pronostic similaire entre les patients avec bas débit et ceux avec débit normal. Néanmoins, les patients avec SA sévère étaient exclus de l'étude, ce qui introduit donc un biais de sélection, et la validité des mesures du volume d'éjection dans la chambre de chasse du VG a été remise en question dans cette large étude multicentrique[299]. Quand les données des différentes études sont analysées de manière globale, il semble que les patients avec BD-P ont un pronostic plus sombre que les patients ayant un débit normal mais meilleur que ceux ayant un BD-BG classique (avec FEVG altérée). Parmi les patients atteints de BD-P, ceux qui ont un bas gradient semblent avoir un moins bon pronostic que ceux ayant un gradient élevé[292]. Les patients BD-P bas gradient ont aussi un pronostic moins bon que les patients ayant une SA moyenne avec gradient similaires, ce qui est aussi le cas en comparaison à ceux ayant une SA à débit normal, gradient élevé[201], [291], [292], [300]. Certaines études rapportent aussi qu'ils ont un moins bon pronostic en comparaison avec les patients ayant un débit normal, une petite aire valvulaire et un gradient bas. Cette dernière entité interpelle, car elle remet en question la réelle sévérité de la SA. Cette discordance apparente entre le gradient et l'AVA alors que le débit est normal peut être expliqué par des erreurs de mesures, une petite corpulence du patient (une petite AVA chez un personne de petite taille peut correspondre à une sténose modérée et un bas gradient), des incohérences dans les critères de SA sévère dans les recommandations (si l'on se réfère à la dynamique des fluides, une AVA de 1 cm² ne correspond pas à un gradient de 40 mmHg, mais plutôt de 30-35 mmHg si le débit cardiaque est normal).

L'entité SA débit normal-bas gradient devrait être distinguée de la SA BD-P bas gradient, car cette dernière a un pronostic moins bon[292], [300]. L'identification d'un bas débit (c'est-à-dire un $V_{ej} < 35 \text{ ml/m}^2$) est cruciale pour la stratification du risque. Quoi qu'il en soit, ces entités nécessitent une attention toute particulière pour confirmer ou infirmer la sévérité de la sténose.

4.2.2 Démarche diagnostique devant la suspicion de sténose aortique avec bas débit « paradoxal ».

Les patients avec SA BD-P bas gradient sont par définition en bas débit. Tout comme les patients présentant un BD-BG classique (avec FEVG altérée), la réelle sévérité de la sténose reste souvent indéterminée à la fin de l'échocardiographie standard. Comme cela a été détaillé plus haut (cf. chapitre II), il est souvent difficile d'identifier les patients ayant une sténose pseudo-sévère, dont la sténose apparente correspond en réalité à l'ouverture incomplète de la valve du fait du débit diminué, et non pas à la sténose valvulaire elle-même. Chez ces patients, la réduction du volume d'éjection VG est plutôt en rapport avec une hypertension artérielle concomitante, une coronaropathie, les altérations de la géométrie ventriculaire et de la fonction systolique et diastolique qui en découlent que de l'augmentation de la post-charge provoquée par une SA finalement modérée. Peu de données sont disponibles sur le devenir de ces patients, mais il semblerait plus adapté de privilégier un traitement médical qu'un remplacement valvulaire. Il est donc important de distinguer une SA réellement sévère d'une SA pseudo-sévère pour guider la prise en charge thérapeutique, et cela devrait s'appliquer quelle que soit la FEVG[98]. Dans une récente étude multicentrique, il a été montré que l'échographie de stress est utile pour confirmer la sévérité des sténoses chez les patients BD-P avec bas gradient. Dans ce travail, des échocardiographies d'effort ont été réalisées chez des patients asymptomatiques et des échocardiographie de stress à la dobutamine chez les symptomatiques[301]. Ils ont utilisé l'AVA projetée pour un débit moyen normalisé pour essayer de déterminer la sévérité de la SA. Ce paramètre a été précédemment proposé et validé dans le contexte de SA avec FEVG basse, bas débit, bas gradient [215], [218]. Etant donné que tous les paramètres échocardiographiques de SA sont dépendant du débit, et que la variation de débit induite par l'exercice ou l'injection de dobutamine varie beaucoup d'un individu à l'autre, les discordances entre l'AVA, le gradient moyen (par exemple $AVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ et gradient moyen $< 40 \text{ mmHg}$ et réciproquement)

persistent ou apparaissent au pic du stress. L'AVA projetée permet à l'échocardiographe de standardiser les résultats de l'AVA par rapport au débit et donc de retrouver une concordance entre les critères de sévérité. En utilisant cette AVA projetée, il a été possible d'individualiser les formes réellement sévères des pseudo-sévères chez 51 patients présentant une SA BD-P bas gradient avec un pourcentage de bonne classification de 94%. Environ 30% de ces patients avaient une SA pseudo-sévère, définie par une AVA projetée $> 1 \text{ cm}^2$ [301].

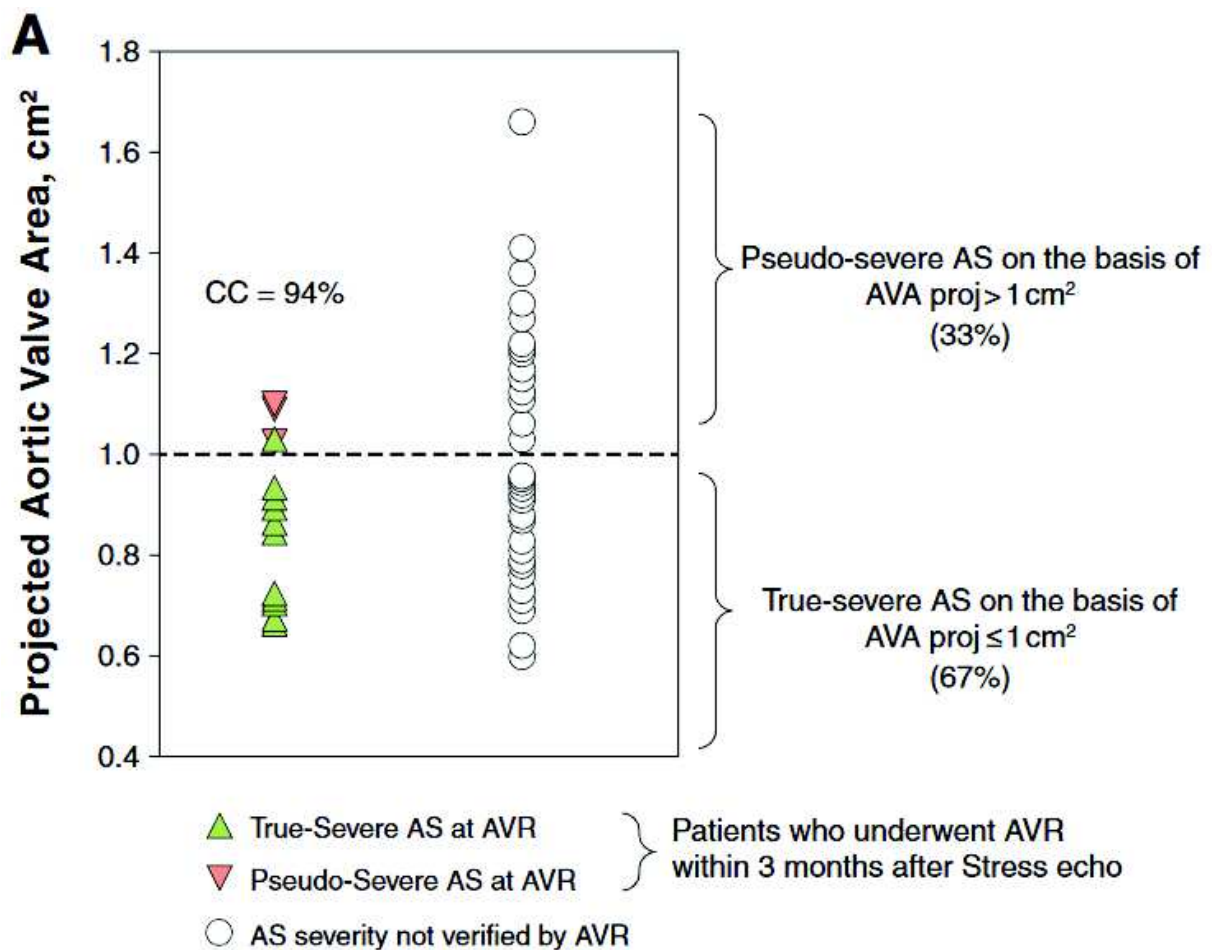


Figure 43. Performance de l'échographie de stress pour différencier les SA sévères des SA pseudo sévères[301]

AS : sténose aortique valvulaire ; AVAproj : Aire valvulaire projetée pour un débit normal ; AVR : remplacement valvulaire aortique.

Cette prévalence est similaire à ce qui a été rapporté chez les patients avec SA BD-BG classique[215], [219]. L'échographie de stress à la dobutamine doit être utilisée avec prudence chez les patients avec SA BD-P bas gradient, particulièrement ceux ayant un phénotype de cardiopathie restrictive. Un protocole débutant à une dose de 2,5 µg/kg/min de dobutamine avec des paliers très progressifs jusqu'à un maximum de 20 µg/kg/min tout en surveillant de près la pression artérielle, l'électrocardiogramme et les vitesses mesurées dans la chambre de chasse du VG. Chez ces patients avec SA BD-P bas gradient, certains auteurs ont proposé l'obtention d'une vasodilatation par l'utilisation de nitroprusside permettant l'augmentation du débit (en diminuant la post-charge d'origine vasculaire) en confirmant la sévérité de la sténose par cathétérisme cardiaque[302], [303]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer la sécurité et la précision d'une telle approche. Il arrive parfois que l'échocardiographie de stress ne soit pas faisable, ou ne soit pas concluante (pas d'élévation du débit moyen par exemple). Une alternative est donc nécessaire et pourrait se trouver là encore dans l'utilisation de la tomodensitométrie par rayon X, avec le score calcique valvulaire, comme cela a été décrit dans le cadre de la SA BD-BG avec FEVG altérée (cf. chapitre II)[223], [225]. Des études récentes ont validé ces méthodes chez les patients à BD-P[226].

4.2.3 Aspect thérapeutique de la prise en charge des patients atteints de sténose aortique avec bas débit « paradoxal »

Les patients avec SA BD-P sont souvent à un stade plus avancé de la pathologie, et on pourrait donc s'attendre à une efficacité modeste du remplacement valvulaire du fait d'une atteinte myocardique irréversible. Cependant, plusieurs études ont dorénavant démontré que le pronostic des patients avec SA BD-P, incluant ceux avec bas gradient, était nettement amélioré par l'intervention[201], [291], [295], [297], [300]. Clavel et al. ont rapporté que le remplacement valvulaire chirurgical est associé avec une mortalité deux fois moindre en comparaison au traitement médical après ajustement pour les différentes caractéristiques de

base, entre les patients traités par chirurgie et les patients traités médicalement[291]. Dans l'essai PARTNER-I, les patients avec SA BD-P bas gradient avaient une survie significativement améliorée avec le TAVI en comparaison avec le traitement médical seul dans la cohorte de patients jugés inopérables (cohorte B)[304]. Dans la cohorte de patients à haut risque chirurgical (cohorte A), les patients BD-P bas gradient ayant subi un TAVI avaient une meilleure survie à 6 mois en comparaison à ceux ayant été opérés par chirurgie classique de remplacement valvulaire. La différence ne persistait pas sur le plus long terme[304]. La supériorité potentielle du TAVI par rapport à la chirurgie chez ces patients pourrait être expliquée par la mortalité peropératoire plus faible et l'incidence moins importante de « mismatch » patient-prothèse. D'autres études sont néanmoins nécessaires pour déterminer le type d'intervention optimal chez les patients avec SA BD-P.

Dans les recommandations de 2012 de l'ESC-EACTS[2], la SA BD-P bas gradient est reconnue comme une entité importante avec une indication de classe IIa de remplacement valvulaire, en précisant bien que la sévérité de la sténose doit être confirmée de manière rigoureuse. Plusieurs études parues après la publication de ces recommandations ont fournis des données pertinentes confirmant que le remplacement valvulaire était bénéfique chez ces patients[291], [304], [305].

CHAPITRE V : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

5.1 Objectifs

L'objectif général de mon doctorat est d'étudier l'impact du débit (plus précisément le volume d'éjection ventriculaire gauche) sur le pronostic des patients atteints de sténose valvulaire aortique, ainsi que l'évolution du débit après intervention et les déterminants de son évolution. Grâce à ce travail, j'espère pouvoir apporter des outils supplémentaires pour la stratification du risque opératoire chez ces patients, afin d'optimiser le choix des options thérapeutiques.

Les objectifs plus spécifiques sont les suivants :

1. L'étude de l'impact volume d'éjection systolique ventriculaire gauche préopératoire sur la mortalité à 30 jours, la mortalité toutes causes à long terme et la mortalité cardiovasculaire à long terme après intervention.
2. L'étude de l'impact du volume d'éjection ventriculaire gauche post-opératoire sur la survie à 30 jours la mortalité toutes causes à long terme et la mortalité cardiovasculaire à long terme après intervention.
3. L'étude des déterminants de l'évolution du volume d'éjection ventriculaire gauche après intervention.
4. L'étude de l'évolution du volume d'éjection ventriculaire gauche après intervention, et les paramètres qui influencent ces modifications.
5. L'étude des relations qui existent entre le volume d'éjection ventriculaire gauche et les autres paramètres hémodynamiques « classiques » (Vitesse maximale trans-valvulaire, gradient moyen trans-valvulaire, aire valvulaire aortique et FEVG) vis-à-vis du pronostic des patients atteints de sténose aortique.
6. Etudier des alternatives au score calcique valvulaire dans les situations où les relations volume d'éjection/gradient moyen/aire valvulaire aortique restent discordantes.

5.2 Hypothèses

L'hypothèse générale est que le volume d'éjection ventriculaire gauche est un paramètre clef influant sur le devenir des patients atteints de sténose aortique après intervention, et ce de manière indépendante par rapport aux paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques usuels (FEVG, gradient moyen, vitesse trans-valvulaires et aire valvulaire aortique).

Les hypothèses spécifiques sont les suivantes :

1. Le volume d'éjection ventriculaire gauche préopératoire est un puissant prédicteur indépendant de mortalité post-opératoire, permettant donc d'améliorer la stratification du risque chez les patients atteints de sténose aortique.
2. Le volume d'éjection ventriculaire gauche post-opératoire est aussi un puissant prédicteur indépendant de mortalité post-opératoire.
3. Les patients présentant une amélioration, une détérioration, ou une stagnation du volume d'éjection ventriculaire gauche après intervention en comparaison avec la valeur préopératoire ont tous des pronostics différents, qui sont aussi influencés par le volume d'éjection préopératoire.
4. La voie d'abord du TAVI (trans-apicale en comparaison aux autres : trans-fémorale, et transaortique) impacte négativement l'évolution du volume d'éjection ventriculaire gauche et donc la survie post-opératoire.
5. Une classification de la sténose aortique fondée sur le volume d'éjection du ventricule gauche/gradient moyen trans-valvulaire est plus pertinente d'un point de vue pronostique que celle fondée sur la FEVG/gradient moyen trans-valvulaire.

6. L'imagerie par résonance magnétique permet une analyse plus fine du tissu valvulaire que la tomographie rayon X, en distinguant les calcifications du tissu fibreux et du tissu lipidique.

CHAPITRE VI: ARTICLE 1

Impact of Low Flow on the Outcome of High Risk Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement

Florent Le Ven, MD, Mélanie Freeman, MD, John Webb, MD, Marie-Annick Clavel, DVM, PHD, Miriam Wheeler, MD, Éric Dumont, MD, Chris Thompson, MD, Robert De Larochellière, MD, Robert Moss, MD, Daniel Doyle, MD, Henrique B. Ribeiro, MD, Marina Urena Alcazar, MD, Luis Nombela-Franco, MD, Josep Rodés-Cabau, MD, Philippe Pibarot, DVM, PHD

Journal of American College of Cardiology 2013;62:782–8

Introduction

A low-flow state (i.e., reduced left ventricular [LV] stroke volume index [SVi]), can occur with both reduced (i.e., classical low flow) or preserved (i.e., paradoxical low flow [LF]) LV ejection fraction (LVEF)[3]. Patients with classical (low LVEF) LF, low gradient (LG) generally have a poor prognosis with medical treatment and a high operative mortality when undergoing surgical aortic valve replacement[3]. Recent studies also suggest that patients with paradoxical (normal LVEF), LF, LG have better prognosis with surgery compared with medical therapy despite higher operative mortality compared to patients with normal flow (NF) and high gradient (HG)[3], [201], [291]. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) may provide an alternative to surgical aortic valve replacement in these high-risk patients with classical or paradoxical LF aortic stenosis (AS). However, the impact of LF on outcomes following TAVR is unknown. Furthermore, recent studies reported that the presence of a low transvalvular

gradient prior to procedure is associated with increased mortality following TAVR, whereas the analyses with respect to impact of LVEF on post-procedural outcomes yielded to conflicting results[306]–[309]. The objective of this study was thus to examine the respective impact of pre-procedural flow (i.e., SVi), LVEF, and transvalvular gradient on mortality following TAVR.

Methods

We retrospectively analyzed the clinical and Doppler-echocardiographic data prospectively collected in 775 consecutive patients who underwent TAVR with a balloon-expandable valve for symptomatic severe AS between January 2005 and April 2012 at the Québec Heart and Lung Institute and St. Paul's Hospital. We excluded patients who had (1) “valve-in-valve” procedure, (2) TAVR for other indication than severe AS, and (3) incomplete pre-procedural Doppler-echocardiographic data. Finally, 639 patients (82.5%) were included in the study. The study protocol was performed in accordance with the institutional ethics committees of each center, and all patients gave informed written consent for the procedures and the research study.

Doppler echocardiography. Parameters of LV and aortic valve function were measured by Doppler echocardiography prior to the procedure, as previously described[286]. Stroke volume was measured by pulsed wave Doppler in the LV outflow tract and was indexed for body surface area (SVi). The patients were first separated into 4 groups according to their SVi and mean gradient: (a) NF (SVi >35 ml/m²) and HG (40 mm Hg) (NF-HG), (b) NF and LG (<40 mm Hg) (NF-LG), (c) LF (SVi <35 ml/m²) and HG (LF-HG); and (d) LF and LG (LF-LG). The LF-LG group was then further separated into 2 groups according to LVEF, that is, classical

LF-LG with low LVEF (<50%) (LF-LG-low ejection fraction [LEF]) and paradoxical LF-LG with preserved LVEF (50%) (LF-LG-normal EF [NEF]).

Study endpoints. The primary endpoint of this study was all-cause mortality and the secondary endpoints were cardiovascular mortality and 30-day mortality defined according to the Valve Academic Research Consortium-2 recommendations[167].

Statistical analysis. Continuous variables were tested for distribution normality with the Shapiro-Wilk test and expressed as mean \pm SD or median and interquartile range. Because EuroSCORE and Society of Thoracic Surgeons score were not normally distributed, a natural log transformation was used for these variables. Differences between groups were assessed using analysis of variance for continuous variables with subsequent Tukey HSD pairwise comparisons, and the chi-square test or Fisher exact test for categorical variables as appropriate. Survival curves were presented as Kaplan-Meier curves, and the log-rank test was used for comparison between groups. The effect of the clinical and Doppler echocardiographic variables on survival was assessed with Cox proportional hazards regression models for cumulative all-cause and cardiovascular mortality and with backward stepwise logistic regression models for 30-day mortality. Clinically relevant variables with a p value ≤ 0.1 on individual analysis were included in the multivariable models. Age was forced into the models. A p value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

Table 1 shows the comparison of the patients' baseline characteristics between the 5 study groups.

Table 1 Baseline Characteristics							
Variables	All Patients (n = 639)	NF-HG (n = 195)	NF-LG (n = 110)	LF-HG (n = 158)	LF-LG-NEF (n = 86)	LF-LG-LEF (n = 90)	p Value
Clinical data							
Age, yrs	81 ± 8	82 ± 8	80 ± 6	81 ± 8	81 ± 8	80 ± 8	0.12
Male, %	311 (48.7)	87 (44.6)	53 (48.2)	78 (49.4)	34 (39.5)	59 (65.6)*†‡§	0.005
BMI, kg/m ²	26.2 ± 5.5	26.0 ± 5.1	26.2 ± 5.3	26.9 ± 6.2	25.3 ± 4.8	26.3 ± 5.8	0.25
Diabetes, %	190 (29.7)	49 (25.1)	40 (36.4)	46 (29.1)	23 (26.7)	32 (35.6)	0.19
Dyslipidemia, %	446 (69.8)	122 (62.6)	80 (72.7)	111 (70.3)	56 (65.1)	77 (85.6)*†‡§	0.001
Hypertension, %	505 (79.0)	153 (78.5)	96 (87.3)	118 (74.7)	65 (75.6)	73 (81.1)	0.1
Smoker status, %	86 (13.5)	22 (11.3)	21 (19.1)	18 (11.4)	12 (14.0)	13 (14.4)	0.34
NYHA functional class ≥III	540 (84.5)	160 (82.1)	91 (82.7)	135 (85.4)	74 (86.0)	80 (88.9)	0.59
Permanent atrial fibrillation/flutter, %	236 (36.9)	47 (24.1)	35 (31.8)	65 (41.1)*	47 (54.7)*†‡	42 (46.7)*†	<0.001
Coronary artery disease, %	403 (63.1)	100 (51.3)	74 (67.3)*	110 (69.6)*	53 (61.6)	66 (73.3)*	<0.001
Previous myocardial infarction, %	257 (40.2)	58 (29.7)	49 (44.6)*	75 (47.5)*	30 (34.9)	45 (50.0)*§	0.001
Previous PCI, %	169 (26.4)	41 (21.0)	38 (34.5)*	36 (22.8)†	22 (25.6)	32 (35.6)†	0.02
Previous coronary artery bypass graft, %	217 (34.0)	48 (24.6)	44 (40.0)*	59 (37.3)*	27 (31.4)	39 (43.3)*	0.007
Cerebrovascular disease, %	108 (16.9)	28 (14.4)	19 (17.3)	29 (18.4)	12 (14.0)	20 (22.2)	0.49
Peripheral artery disease, %	204 (31.9)	59 (30.3)	43 (39.1)	39 (24.7)	29 (33.7)	34 (37.8)	0.08
COPD, %	191 (29.9)	50 (25.6)	38 (34.5)	42 (26.6)	31 (36.0)	30 (33.3)	0.2
Estimated GFR, ml/min	55.0 ± 22.8	55.0 ± 22.6	53.2 ± 20.9	56.9 ± 21.9	57.1 ± 25.8	51.8 ± 23.9	0.37
Transapical approach, %	273 (42.7)	70 (35.9)	52 (47.3)	65 (41.1)	42 (48.8)	44 (48.9)	0.11
Logistic EuroSCORE, %	21.7 (12.5–35.8)	20.0 (12.9–31.0)	24.3 (16.5)	23.0 (11.9–37.5)	18.4 (9.6–32.3)	31.8 (18.4–49)*†‡§	<0.001
STS score, %	7.0 (4.7–10.4)	6.9 (4.5–10.1)	7.5 (4.8–10.3)	6.7 (4.4–10.2)	7.3 (4.3–10.4)	7.95 (5.9–12.2)	0.09
Doppler echocardiographic data							
LVEF, %	54 ± 14	61 ± 9	54 ± 14*	55 ± 13*	60 ± 7†‡	32 ± 10*†‡§	<0.001
Mean gradient, mm Hg	43 ± 16	56 ± 14	32 ± 5*	51 ± 11*†	31 ± 6*†	27 ± 8*†‡	<0.001
Aortic valve area, cm ²	0.63 ± 0.16	0.62 ± 0.14	0.76 ± 0.15*	0.52 ± 0.13*†	0.65 ± 0.14†‡	0.67 ± 0.15*†‡	<0.001
Moderate-severe AR	46 (7.2)	15 (7.7)	10 (9.1)	11 (7.0)	6 (7.0)	4 (4.4)	0.77
Moderate-severe MR	175 (27.4)	52 (26.7)	25 (22.7)	55 (34.8)†	15 (17.4)†	28 (31.1)§	0.03
Stroke volume index, ml/m ²	35 ± 9	43 ± 7	41 ± 5*	29 ± 4*†	29 ± 5*†	27 ± 5*†‡	<0.001
Pulmonary hypertension, %	154 (24.1)	35 (17.9)	29 (26.4)	45 (28.5)	20 (23.3)	25 (27.8)	0.14

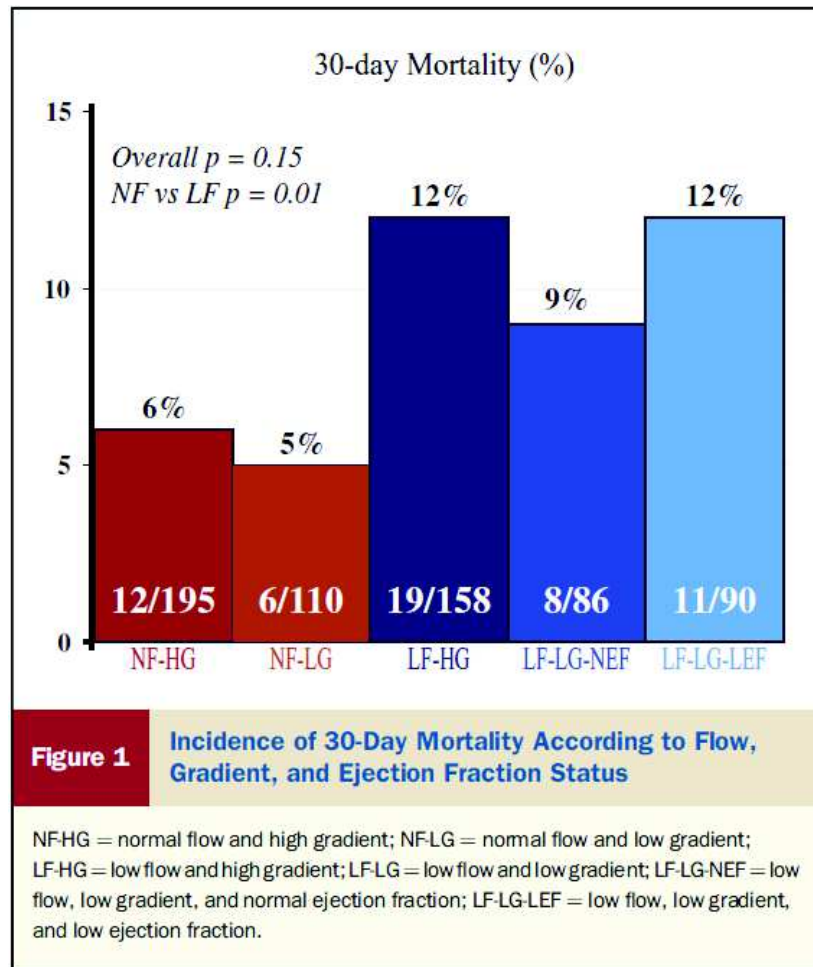
Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). *p < 0.05 versus NF-HG. †p < 0.05 versus NF-LG. ‡p < 0.05 versus LF-HG. §p < 0.05 versus LF-LG-NEF.

AR = aortic regurgitation; BMI = body mass index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; GFR = glomerular filtration rate; LF-HG = low flow and high gradient; LF-LG = low flow and low gradient; LF-LG-LEF = low flow, low gradient, and low ejection fraction; LF-LG-NEF = low flow, low gradient, and normal ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mitral regurgitation; NF-HG = normal flow and high gradient; NF-LG = normal flow and low gradient; PCI = percutaneous coronary intervention; STS = Society of Thoracic Surgeons.

Impact of flow, LVEF, and gradient on 30-day mortality.

Patients with LF had higher 30-day mortality compared with those in the NF group (38/334 [11%] vs. 18/305 [6%], p = 0.01) (Fig. 1). Among patients with LF-LG, 30-day mortality was not statistically different (p = 0.5) between those with NEF (9%) and those with LEF (12%) (Fig. 1). The independent predictors of 30-day mortality were male gender (odds ratio [OR]

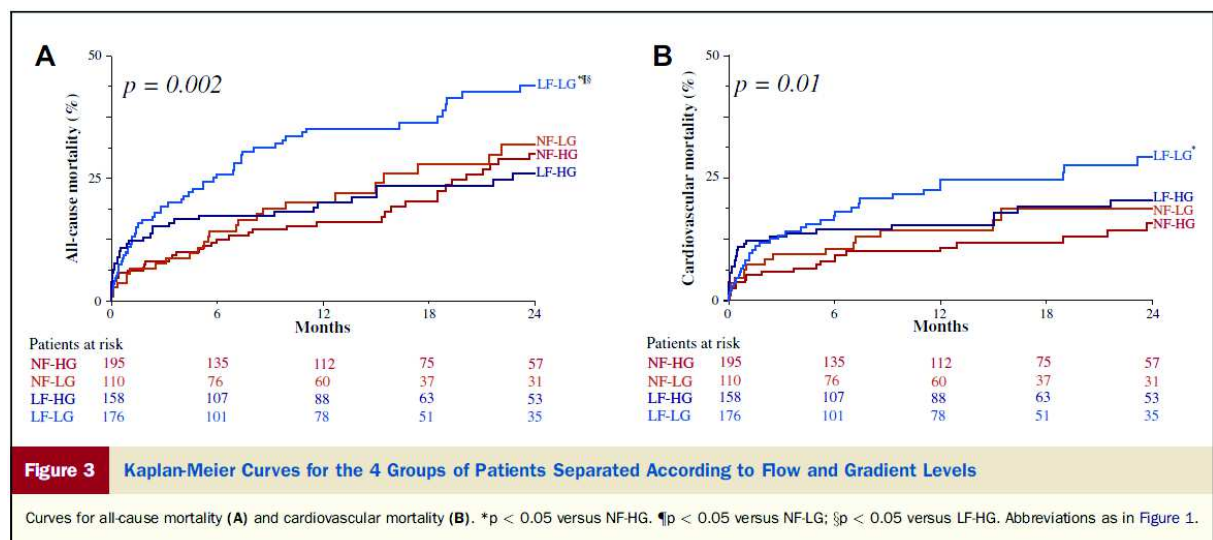
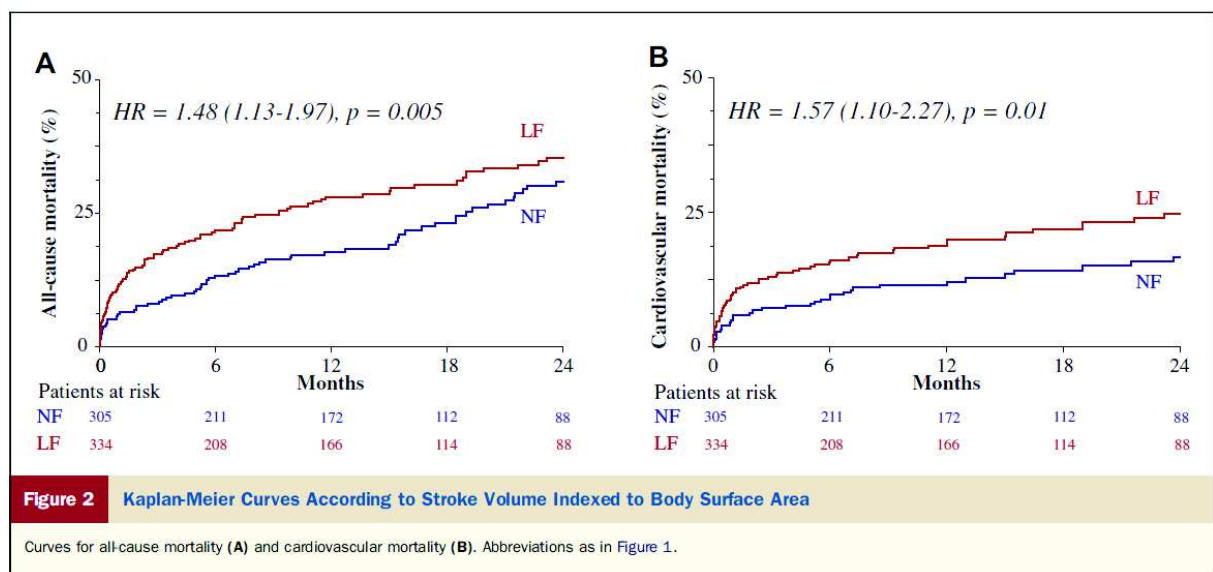
[95% confidence interval]: 1.90 [1.07 to 3.46], $p = 0.03$), diabetes (OR: 2.2 [1.11 to 4.73], $p = 0.032$), estimated glomerular filtration rate (OR: 1.14 [1.01 to 1.30] per 10 ml/min decrease, $p = 0.037$), pulmonary hypertension (OR: 2.26 [1.25 to 4.04], $p = 0.008$), and SVi <35 ml/m² (OR: 1.94 [1.08 to 3.59], $p = 0.026$).



Impact of flow, LVEF, and gradient on cumulative mortality.

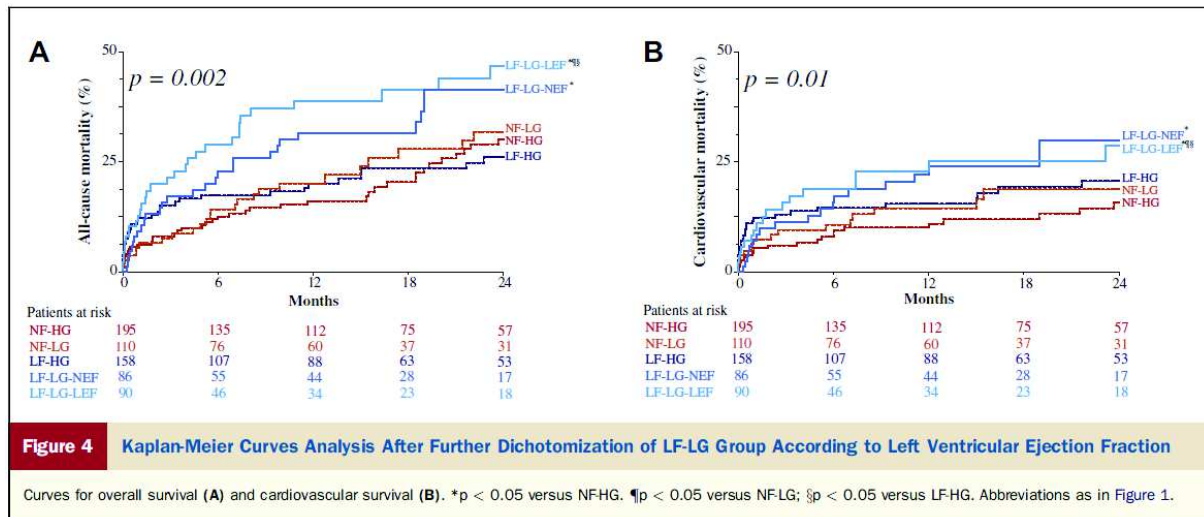
Overall, there were 207 deaths during a median follow-up of 12 (interquartile range: 1.5 to 24) months and 125 were of cardiovascular cause. Patients with LF had increased all-cause mortality (hazard ratio [HR] [95% confidence interval]: 1.48 [1.13 to 1.97], $p = 0.005$) and cardiovascular mortality (HR: 1.57 [1.10 to 2.27], $p = 0.01$) compared with those with NF (Fig. 2). Mortality was also increased in patients with LEF compared with those with NEF (all cause

mortality HR: 1.61 [1.19 to 2.14], $p = 0.002$; cardiovascular mortality HR: 1.73 [1.18 to 2.49], $p = 0.005$) and in patients with LG compared with those with HG (all cause mortality HR: 1.45 [1.10 to 1.91], $p = 0.008$; cardiovascular mortality HR: 1.55 [1.09 to 2.22], $p = 0.016$). Patients in NF-HG, LF-HG, and NF-LG groups had similar outcomes (all-cause mortality $p = 0.18$; cardiovascular mortality $p = 0.21$), whereas all-cause mortality was significantly higher in LF-LG group compared with NFHG (HR: 1.96 [1.36 to 2.83], $p = 0.0003$), NF-LG (HR: 1.61 [1.06 to 2.48], $p = 0.02$), and LF-HG (HR: 1.52 [1.06 to 2.19], $p = 0.02$) groups (Fig. 3).



Cardiovascular mortality was also increased in the LF-LG group compared with the NF-HG group (HR: 2.18 [1.36 to 3.53], $p = 0.001$). After further dichotomization of the LF-LG

group according to LVEF, no significant difference was observed between LF-LG-NEF and LF-LG-LEF subgroups with respect to all-cause ($p = 0.21$) or cardiovascular ($p = 0.33$) mortality (Fig. 4).



The predictors of all-cause and cardiovascular mortality are shown in Tables 2 and 3, respectively. In multivariable analysis, SVi was an independent predictor of both all-cause mortality (HR: 1.27 [1.04 to 1.55] per 10 ml/m² decrease, $p = 0.016$) and cardiovascular mortality (HR: 1.29 [1.01 to 1.66] per 10 ml/m² decrease, $p = 0.04$). Although they were significant predictors in univariable analysis, LVEF and mean gradient were not independent predictors in multivariable analysis (Tables 2 and 3).

Table 2 Predictors of All-Cause Mortality

Variables	Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Age (per 1-yr increase)	1.01 (0.99–1.03)	0.28	1.01 (0.99–1.03)	0.38
Male	1.67 (1.27–2.21)	<0.001	1.49 (1.11–2.0)	0.008
BMI (per 10 kg/m ² decrease)	1.34 (1.01–1.79)	0.04	1.49 (1.09–2.05)	0.01
Diabetes	0.85 (0.62–1.16)	0.32	—	—
Dyslipidemia	0.83 (0.63–1.12)	0.23	—	—
Hypertension	0.88 (0.65–1.22)	0.43	—	—
Smoking status	1.20 (0.82–1.72)	0.34	—	—
NYHA functional class ≥III	1.37 (0.90–2.17)	0.14	—	—
Permanent atrial fibrillation/flutter	1.77 (1.34–2.33)	<0.001	1.51 (1.13–2.01)	0.005
Coronary artery disease	1.34 (0.99–1.81)	0.051	1.14 (0.84–1.57)	0.42
Previous myocardial infarction	1.07 (0.81–1.42)	0.64	—	—
Previous PCI	0.98 (0.72–1.33)	0.91	—	—
Previous coronary artery bypass graft	1.00 (0.75–1.33)	0.99	—	—
Cerebrovascular disease	1.22 (0.85–1.71)	0.27	—	—
Peripheral artery disease	1.23 (0.93–1.63)	0.15	—	—
COPD	1.41 (1.05–1.88)	0.02	1.53 (1.12–2.06)	0.008
Estimated GFR (per 10 ml/min decrease)	1.14 (1.07–1.22)	<0.001	1.14 (1.07–1.22)	<0.001
Logistic EuroSCORE (per 1 U increase)	1.01 (1.00–1.02)	0.002	—	—
STS score (per 1 U increase)	1.06 (1.04–1.09)	<0.001	—	—
Transapical approach	1.23 (0.94–1.62)	0.14	—	—
LVEF (per 10% decrease)	1.18 (1.08–1.29)	<0.001	1.03 (0.92–1.14)	0.62
Mean gradient (per 10 mm Hg decrease)	1.16 (1.05–1.27)	0.002	1.05 (0.95–1.17)	0.33
Aortic valve area (per 0.1 cm ² increase)	1.03 (0.94–1.12)	0.57	—	—
AR moderate or severe	1.37 (0.80–2.19)	0.23	—	—
MR moderate or severe	1.07 (0.79–1.43)	0.66	—	—
Stroke volume index (per 10 ml/m ² decrease)	1.40 (1.18–1.67)	<0.001	1.27 (1.04–1.55)	0.016
Pulmonary hypertension	1.54 (1.14–2.04)	0.005	0.84 (0.63–1.23)	0.28

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; other abbreviations as in Table 1.

Table 3 Predictors of Cardiovascular Mortality

Variables	Univariable Analysis		Multivariable Model	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Age (per 1-yr increase)	1.01 (0.99–1.03)	0.42	1.01 (0.99–1.04)	0.36
Male	1.52 (1.06–2.17)	0.02	1.48 (1.03–2.16)	0.04
BMI (per 10 kg/m ² decrease)	1.01 (0.72–1.41)	0.99	—	—
Diabetes	0.80 (0.52–1.98)	0.29	—	—
Dyslipidemia	1.01 (0.69–1.50)	0.98	—	—
Hypertension	1.17 (0.76–1.87)	0.48	—	—
Current smokers	1.34 (0.82–2.09)	0.23	—	—
NYHA functional class ≥III	2.22 (1.19–4.72)	0.01	1.75 (0.92–3.76)	0.09
Permanent atrial fibrillation/flutter	1.87 (1.31–2.67)	<0.001	1.50 (1.03–2.17)	0.04
Coronary artery disease	1.22 (0.84–1.80)	0.30	—	—
Previous myocardial infarction	1.19 (0.83–1.71)	0.34	—	—
Previous PCI	1.05 (0.71–1.50)	0.80	—	—
Previous coronary artery bypass graft	0.98 (0.67–1.42)	0.92	—	—
Cerebrovascular disease	1.36 (0.86–2.07)	0.18	—	—
Peripheral artery disease	1.35 (0.94–1.93)	0.11	—	—
COPD	1.27 (0.87–1.83)	0.22	—	—
Estimated GFR (per 10 ml/min decrease)	1.21 (1.11–1.32)	<0.001	1.16 (1.07–1.27)	<0.001
Logistical EuroSCORE (per 1 U increase)	1.02 (1.00–1.03)	0.0003	—	—
STS score (per 1 U increase)	1.07 (1.04–1.10)	0.0001	—	—
Transapical approach	1.40 (0.98–1.99)	0.0645	1.35 (0.93–1.97)	0.11
LVEF (per 10% decrease)	1.20 (1.07–1.34)	0.002	1.08 (0.84–1.16)	0.88
Mean gradient (per 10 mm Hg decrease)	1.24 (1.10–1.41)	0.0005	1.13 (0.98–1.30)	0.09
Aortic valve area (per 0.1 cm ² increase)	1.05 (0.93–1.17)	0.45	—	—
AR moderate or severe	1.45 (0.74–2.58)	0.26	—	—
MR moderate or severe	1.17 (0.79–1.70)	0.42	—	—
Stroke volume index (per 10 ml/m ² decrease)	1.51 (1.22–1.89)	<0.001	1.29 (1.01–1.66)	0.04
Pulmonary hypertension	1.86 (1.28–2.67)	0.001	1.39 (0.94–2.02)	0.10

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; other abbreviations as in Table 1.

Discussion

The main findings of this study are (1) about half of the patients undergoing TAVR are in LF state, (2) LF but not low LVEF or LG is an independent predictor of cumulative all-cause and cardiovascular mortality as well as 30-day mortality following TAVR, (3) patients with LF-LG had worse outcomes following TAVR compared with those with NF-HG, (4) patients with paradoxical LF-LG-NEF had similar outcomes compared with those with classical LFLG-LEF. Numerous studies have reported that low LVEF is a powerful independent risk factor for increased early and late mortality following surgical aortic valve replacement, and this factor is included in the operative risk scores[212], [310]. In the context of TAVR, some studies reported an association between low baseline LVEF and increased mortality[306], [309] but others did not[307], [308]. In the PARTNER-I trial[307], reduced LVEF was not a predictor of mortality in both the surgical aortic valve replacement and TAVR arms. However, patients with a LVEF <20% were excluded from this trial. In the present study, low LVEF was associated with increased mortality in univariable analysis but after adjustment for other risk factors including SVi, this association was no longer significant. On the other hand, reduced SVi was independently associated with increased early and late mortality. LVEF may underestimate the extent of myocardial systolic dysfunction in presence of concentric remodeling, such as generally observed in patients with severe AS, whereas SVi is a direct measure of the efficiency of the cardiac pump function and its ability to meet tissue perfusion and metabolic demand. Previous studies[201], [291] as well as the recent ESC-EACTS guidelines[2] proposed a cut-point value of 35 ml/m² to define LF. The present study corroborates this cut-point in the context of TAVR but also suggests that the mortality increases continuously with further reduction in SVi. Very low pre-operative mean gradient (<20 mm Hg) has been associated with increased mortality following surgical aortic valve replacement in patients with classical LF-LG AS[212]. Several studies also reported an association between low pre-procedural mean

gradient (<40 mm Hg) and increased mortality following TAVR[307], [308]. However, in the present study, the association between mean gradient and mortality was no longer significant after adjustment for SVi. These findings suggest that the inverse relationship between baseline gradient and mortality following TAVR is probably, in large part, due to the presence of LF.

Study limitations. Data were prospectively collected in consecutive series of patients from 2 large volume centers and there were no exclusion criteria with regard to low LVEF or LG. However, the data were retrospectively queried and there was no Core Laboratory for the analysis of echocardiograms. The multivariable model for 30-day mortality may be overfitted. Doppler-echocardiographic estimation of SVi may be subject to measurement errors, particularly in the presence of poor image quality, elliptic shape of the LV outflow tract, or atrial fibrillation[87].

Conclusion

LF but not low LVEF or LG is an independent predictor of early and late mortality in high-risk patients with severe AS undergoing TAVR. Assessment of SVi should be included in the risk stratification of these patients. Future randomized studies are needed to assess the impact of therapy in patients with LF AS.

Acknowledgments

The authors would like to thank Isabelle Fortin, Jacinthe Aubé, and Mélanie Côté for their assistance in the collection of the data. This study was funded by research grants (MOP-57745 and MOP-126072) from the Canadian Institutes of Health Research (Ottawa, Ontario, Canada).

RÉSUMÉ ET DISCUSSION DE L'ARTICLE 1

Résumé

Impact du Bas Débit sur le Devenir des Patients à Haut Risque Subissant un Remplacement Valvulaire Aortique par Cathétérisme.

Objectifs : Cette étude s'intéressait à l'évaluation de l'impact du volume d'éjection ventriculaire gauche (VG), de la fraction d'éjection VG (FEVG) et du gradient trans-valvulaire sur le devenir des patients après implantation d'une prothèse valvulaire aortique par voie percutanée (Transcatheter Aortic Valve Replacement, [TAVR]) pour traiter une sténose valvulaire aortique (SA) sévère.

Contexte : Le bas débit (traduit par un volume d'éjection indexé à la surface corporelle réduit [VEi]), peut survenir à la fois lorsque la FEVG est normale ou altérée. La présence d'un bas débit est souvent associée à un gradient trans-valvulaire bas, malgré une SA sévère ainsi qu'à un pronostic plus sombre après remplacement valvulaire aortique. Néanmoins, il existe peu de données concernant l'impact du bas débit sur le devenir des patients après TAVR.

Méthode : Nous avons rétrospectivement analysé les données cliniques, échocardiographiques et de devenir collectées de manière prospective de 639 patients qui ont subi un TAVR pour traiter une SA sévère symptomatique dans 2 centres canadiens.

Résultats : Dans cette cohorte, 334 (52.3 %) des patients avaient un bas débit (VEi <35 ml/m²). Ces derniers avaient une mortalité à 30 jours (11,4% contre 5,9%, p=0,01), une mortalité toutes-

causes à 2 ans (35,3 contre 30,9%, $p = 0,005$) et une mortalité cardio-vasculaire à 2 ans (25,7 contre 16,8%, $p = 0,01$) augmentées en comparaison avec les patients qui avaient un débit normal. Le bas débit était aussi un prédicteur indépendant de la mortalité à 30 jours (Odds ratio : 1,94 ; $p = 0,026$), de la mortalité toutes-causes cumulée (Hazard ratio : 1,27 par diminution de 10ml/m² de VEi ; $p = 0,0016$, et de la mortalité cardio-vasculaire cumulée (Hazard ratio : 1,29 par diminution de 10ml/m² de VEi, $p = 0,04$). Bien qu'il existait une association significative en analyse univariée, une FEVG abaissée et un gradient moyen abaissé n'étaient pas retrouvés comme prédicteurs pronostiques en analyse multivariée.

Conclusions : Contrairement à une FEVG ou un gradient trans-valvulaire bas, un débit diminué est un prédicteur indépendant de mortalité précoce et tardive après TAVR chez les patients à haut risque avec SA sévère. Le VEi devrait être intégré dans la stratification du risque chez ces patients.

Discussion

L'un des objectifs de mon doctorat était d'évaluer l'impact du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche préopératoire sur la mortalité à 30 jours, la mortalité toutes causes à long terme et la mortalité cardiovasculaire à long terme après TAVI. Nous avons donc rétrospectivement analysé les données cliniques, échocardiographiques et de devenir collectées de manière prospective de 639 patients qui ont subi un TAVI pour traiter une SA sévère symptomatique à l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec et au St Paul Hospital de Vancouver.

Nous avons mis en évidence que la moitié des patients subissant un TAVI dans cette cohorte était en bas débit cardiaque avant intervention (défini par un volume d'éjection systolique ≤ 35

ml/m²). Nous avons aussi observé qu'un bas débit avant intervention était un prédicteur indépendant de mortalité toute cause et cardiovasculaire, contrairement à une FEVG abaissée ou un bas gradient transvalvulaire. Dans la littérature, il est aussi rapporté que les patients atteints de SA avec bas débit ont une espérance de vie diminuée en comparaison avec les patients ayant un volume d'éjection normal [311]. Bien que leur survie semble améliorée par la chirurgie ou le TAVI, elle reste moins bonne que les patients avec un débit normal. Une récente étude portant sur les patients avec SA à bas débit ayant subi un TAVI dans l'essai randomisé PARTNER s'est intéressée à l'identification des prédicteurs de la mortalité à 1 an[311]. Les paramètres trouvés étaient un plus haut score de risque de la Society of Thoracic Surgeons, la présence de fibrillation atriale, une insuffisance mitrale modérée à sévère après la procédure. Le sexe masculin était un prédicteur indépendant fort, tandis que ni l'âge, ni la FEVG ne persistaient en analyse multivariée. Dans notre étude, nous trouvons des paramètres associés à la mortalité communs, comme la présence d'une arythmie supra-ventriculaire, et le sexe masculin. L'âge n'était pas non plus retrouvé comme prédicteur de mortalité, ni la FEVG.

Les critères d'inclusion pour l'essai PARTNER comportaient la nécessité d'une vitesse maximale trans-aortique supérieure à 4 m/s et/ou un gradient moyen supérieur ou égal à 40 mmHg. Il était possible d'atteindre ces valeurs en utilisant une échographie de stress à la dobutamine, néanmoins, 57% des patients de l'étude avaient une FEVG normale, et n'ont donc probablement pas eu besoin de cette technique. Cette étude contient finalement assez peu de données sur les patients avec bas débit-bas gradient, particulièrement ceux sans réserve de flux. Or, les patients atteints de SA à bas débit, bas gradient et FEVG altérée ont été identifiés comme le groupe à plus haut risque, avec un taux de survie de l'ordre de 50% à 2 ans sous traitement médical. Chez ces patients, la mortalité dans les 30 jours après remplacement valvulaire chirurgical est très élevée (8 à 33%)[98], [198], [200], [205], [209], [211]–[213], [253], [287], [308]. La survie à long terme semble cependant meilleure après

chirurgie que sous traitement médical seul [213], [253]. Les patients atteints de SA pseudo-sévère ont une meilleure survie que les patients présentant une véritable sténose sévère, ainsi que ceux qui n'ont pas de réserve de flux, lorsqu'ils sont traités médicalement[219]. Les principaux éléments associés avec une augmentation du risque de mortalité des patients bas débit, bas gradient avec altération de la FEVG, que ce soit sous traitement médical ou après chirurgie, sont une classe fonctionnelle de la NYHA \geq III, une distance au test de marche de 6 minutes $<$ 320 mètres, et ou un Duke Activity Score Index $<$ 20, la présence d'une coronaropathie multi-tronculaire, une FEVG très altérée ($<$ 35% au repos ou après stress à la dobutamine), une altération sévère de la fonction longitudinale au repos et au stress dobutamine (strain ventriculaire gauche longitudinal global en speckle tracking $<$ 9 et $<$ 10% respectivement, l'absence de réserve de flux en échographie dobutamine, une aire valvulaire projetée $<$ 1.2 cm², une insuffisance tricuspидienne modérée ou sévère, une élévation importante du BNP ($>$ 550 pg/mL) ou NT-Pro BNP ($>$ 3950 pg/mL), et une fibrose myocardique importante en IRM cardiaque[98], [198], [200], [205], [210], [212], [213], [263], [312], [313]. Dans notre étude, les patients avec bas débit, bas gradient et FEVG altérée étaient aussi ceux qui avaient le pronostic le plus sombre avec une mortalité à 30 jours de 12% et d'environ 40% à 1 an.

Selon la littérature récente, lorsque la FEVG est conservée (bas débit – bas gradient “paradoxal”), le pronostic semble aussi être moins bon que les patients atteints de SA avec sténose modérée, haut-gradient, et débit normal-bas gradient, et meilleur que ceux qui présentent un bas débit-bas gradient classique[201], [292], [297], [302], [305], [314]–[316]. Dans notre travail, nous trouvons aussi que les patients à SA bas débit paradoxal ont une survie moins bonne après TAVI que les patients à débit normal-haut gradient. Bien que la courbe de survie de ces patients semble moins péjorative que celle des patients à bas débit classique, la différence n'était pas statistiquement significative.

Une récente méta-analyse conclue que les patients atteints de SA bas débit-bas gradient paradoxal ont un risque de mortalité augmenté de 67% par rapport aux patients avec SA à haut gradient, et que le remplacement valvulaire aortique réduit leur mortalité de 57%[316].

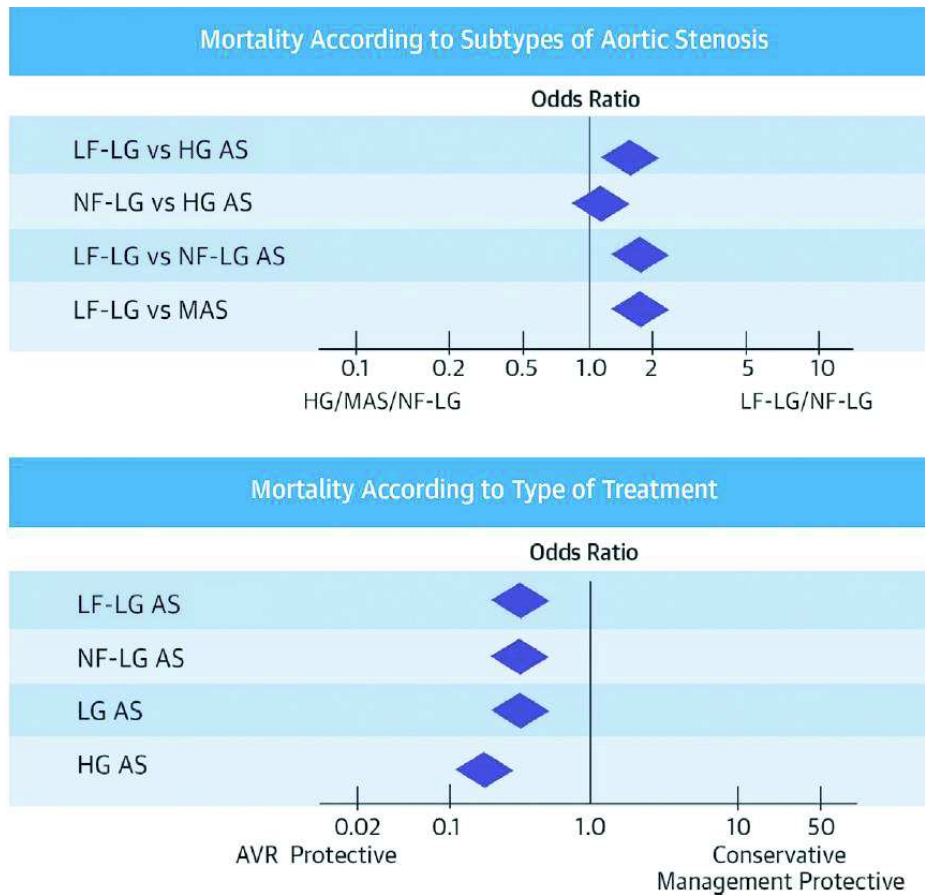


Figure 44. Mortalité et impact du remplacement valvulaire sur la mortalité en fonction des différents types de SA catégorisés selon le gradient et le débit[316]

HG : haut gradient ; LF : bas débit ; LG : bas gradient ; NF : débit normal

L'explication pourrait être liée à l'âge généralement plus avancé de ces patients, une prévalence plus importante d'hypertension artérielle, un ventricule gauche plus restrictif, la présence de fibrillation atriale, le bas débit lui même, et un anneau et/ou une racine aortiques de petite taille que chez les patients avec SA à haut gradient[302], [304], [317]–[321]. Les paramètres associés à un moins bon pronostic chez les patients à SA bas débit paradoxal sont

la présence d'une fibrose myocardique plus importante documentée par IRM cardiaque, une dysfonction diastolique, une diminution du strain global longitudinal et un volume d'éjection ventriculaire gauche très abaissé[253], [297], [302], [318], [322]. L'intérêt potentiel du dosage de BNP/NT-Pro-BNP est moins bien établi que pour la SA à bas débit classique[289], [292], [323]. Ceci pourrait être lié au fait que les patients avec SA à bas débit paradoxal ont des ventricules présentant une hypertrophie concentrique importante, avec diminution de la taille de la cavité ventriculaire. L'étirement du myocarde, qui provoque la libération de BNP plasmatique, n'est peut-être pas corrélée de la même façon avec la sévérité de l'atteinte ventriculaire.

Le pronostic des patients avec SA à bas débit paradoxal a cependant été source de controverse, certains auteurs rapportant qu'il serait similaire à celui des patients avec sténose aortique modérée, et qu'il ne serait pas influencé par une intervention chirurgicale[298], [314], [315]. Une récente méta-analyse indique que les patients avec SA bas débit, bas gradient et FEVG préservée auraient un pronostic similaire aux patients avec SA à haut gradient[324]. Ces discordances entre les résultats des études peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité des patients inclus, des erreurs de mesure, la présence de patients de petite corpulence et de patients ayant réellement une SA à bas débit paradoxal. Une proportion significative des patients peuvent en fait avoir une sténose valvulaire non sévère. Tout comme dans le cas de la SA à bas débit classique, les forces qui s'appliquent contre la valve peuvent être insuffisantes pour l'ouvrir complètement, bien que la sténose valvulaire ne soit pas sévère. Il a été rapporté que 30 à 40% des patients se présentant comme ayant une SA à bas débit paradoxal avaient une sténose pseudo-sévère[226], [301], [325]. C'est pourquoi, dans les futures études, la sévérité devrait idéalement être corroborée par une échographie de stress ou un score calcique valvulaire afin de bien déterminer le pronostic de ces patients, ainsi que la conduite à tenir thérapeutique la mieux adaptée.

CHAPITRE VII: ARTICLE 2

EVOLUTION AND PRONOSTIC IMPACT OF LOW FLOW AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT

Florent Le Ven, Christophe Thébault, Abdellaziz Dahou, Henrique B Ribeiro, Romain Capoulade, Haïfa Mahjoub, Marina Urena, Luis Nombela-Franco, Ricardo Allende Carrera, Marie-Annick Clavel, Éric Dumont, Jean Dumesnil, Robert De Laroche, Josep Rodés Cabau, Philippe Pibarot

Heart 2015;101:1196–1203

Key questions

What is already known about this subject?

Low left ventricular outflow, which may occur in the context of either a reduced or preserved ejection fraction, is associated with reduced survival in patients with aortic stenosis. However, the evolution of left ventricular flow and its clinical impact following aortic valve replacement (TAVR) is unknown.

What does this study add?

The presence of low flow (LF) defined as stroke volume index < 35 ml/m² early after TAVR is associated with increased risk of late mortality. The predictors of early post-procedural LF are lower pre-procedural stroke volume index, the presence of pre-procedural atrial fibrillation, and the utilization of the transapical approach.

How might this impact on clinical practice?

The patients with persistent LF as well as those with new onset LF after TAVR procedure should receive a particular attention with close follow-up and optimization of medical therapy. The utilization of newer generations of valve delivery systems to enable transfemoral rather than transapical implantation as well as the optimization of peri-procedural management of atrial fibrillation may help to avoid the occurrence of LF early after TAVR.

Introduction

Several studies reported that low left ventricular (LV) outflow is associated with reduced survival in patients with aortic stenosis (AS) [201], [291], [292]. This low-flow condition may occur in the context of either a reduced (i.e. classical low-flow) or preserved (i.e. paradoxical low-flow) LV ejection fraction (LVEF), and is often associated with a low gradient[3]. In a substudy of the PARTNER-I trial[304] and a study from the Quebec-Vancouver Experience of transcatheter aortic valve replacement[318], the presence of low-flow defined as a stroke volume index $<35 \text{ ml/m}^2$ was the most powerful echocardiographic predictor of mortality and this impact was independent of the LVEF or the gradient. Although patients with low-flow have worse prognosis compared to patients with normal flow, their survival and functional status are generally improved with surgical or transcatheter aortic valve replacement[304], [308], [326], [327]. The evolution of LV flow and its clinical impact following aortic valve replacement is however unknown. The objectives of this study were: i) to assess the changes in flow (i.e. SVi) following TAVR and ii) to establish the determinants and impact on mortality of early post-procedural SVi (EP-SVi).

Methods

We retrospectively analyzed the clinical and Doppler-echocardiographic data prospectively collected in 324 consecutive patients who underwent TAVR with a balloon-expandable valve for symptomatic severe AS between May 2007 and October 2012 at the Quebec Heart and Lung Institute (QHLI). We excluded patients who had: i) “Valve-in-valve” procedure; ii) TAVR for other indication than severe AS; iii) Incomplete pre-procedural Doppler-echocardiographic data. Finally, 288 patients (89%) were included. The procedures were performed under a compassionate Clinical Program approved by Health Canada, and all patients provided signed informed consent for the procedures.

Doppler echocardiography

All echocardiograms were analysed at the echo core laboratory of the QHLI. Core laboratory readers were blinded to clinical and outcome data. Parameters of LV and aortic valve function were measured by Doppler-echocardiography as previously described[286], [318]. Follow-up echocardiograms were performed within 5 days (3.3 ± 0.9 days) following intervention, then at 6 months, 1 year and yearly thereafter. Pre-procedural echocardiograms are referred to as “Baseline” echocardiograms, those performed within 5 days after intervention as “Early Post-procedural” (EP) and those between 6 months and 1 year as “Late Post-procedural” (LP), prioritizing the latest exam if more than one was available. LVEF was measured using the biplane Simpson method, except when poor image quality precluded reliable delineation of endocardial borders. In this situation, a visual estimation of LVEF was performed. Stroke volume was measured by pulsed wave Doppler in the LV outflow tract and was indexed for body surface area (SVi). Before TAVR, the LVOT diameter and velocity used to calculate stroke volume were measured just below the insertion of aortic valve cusps, whereas after

TAVR, they were measured just underneath the apical border of the stent[167], [328]. Low flow (LF) is defined as $SV_i < 35 \text{ ml/m}^2$ and normal flow (NF) as $SV_i \geq 35 \text{ ml/m}^2$ [1]. The patients were separated into 4 groups according to their baseline SV_i (B- SV_i) and early post-procedural SV_i (EP- SV_i): Maintained NF group (B- $SV_i \geq 35 \text{ ml/m}^2$ and EP- $SV_i \geq 35 \text{ ml/m}^2$); New Onset LF group (B- $SV_i \geq 35 \text{ ml/m}^2$ and EP- $SV_i < 35 \text{ ml/m}^2$); Normalized Flow group (B- $SV_i < 35 \text{ ml/m}^2$ and EP- $SV_i \geq 35 \text{ ml/m}^2$); and Persistent LF group (B- $SV_i < 35 \text{ ml/m}^2$ and EP- $SV_i < 35 \text{ ml/m}^2$). LV relative wall thickness (RWT) is calculated as the sum of the septal and posterior wall thickness divided by the LV end-diastolic diameter (LVEDD) obtained from the parasternal long-axis view.

Statistical analysis

The primary end-point of this study was all-cause mortality. Continuous variables were expressed as mean \pm SD or median and interquartile range, as appropriate. Since EuroSCORE and STS score were not normally distributed, a natural log transformation was used for these variables. Differences between groups were assessed using One-Way Analysis of Variance (ANOVA) for continuous variables followed by Tukey's post-hoc test and the χ^2 test or Fisher exact test for categorical variables as appropriate. Longitudinal analysis of echocardiographic parameters of the same patients at different timings was performed with One- or Two- Way ANOVA for repeated measures followed by Tukey's post-hoc test and paired Student t-test. Survival curves were presented as Kaplan-Meier curves, and the log-rank test was used for comparison between groups. The effect of the clinical and Doppler echocardiographic variables on survival was assessed with Cox proportional-hazard regression models. The proportional hazards assumption was checked with the use of Schoenfeld residuals. Association of clinical and echocardiographic variables with EP- SV_i was assessed with linear regressions, and results are expressed as standardized β coefficients (β): each variable was standardized by subtracting

its mean from each of its value and then dividing these new values by the standard deviation of the variable. Clinically relevant variables with a p-value ≤ 0.05 on individual analysis were included in the multivariable models. A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with Stata 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Results

From the initial 288 patients, complete post-procedure echocardiograms were available in 255 patients (88.5%). Causes of unavailability were unstable condition or death (n=12) and poor image quality (n=21). 76 patients (29.8%) had Maintained NF; 49 (19.2%) had New onset LF; 41 (16.1%) had Normalized Flow and 89 (34.9%) had Persistent LF. Table 1 shows the comparison of the patients' baseline characteristics according to the 4 study groups.

Table 1 Baseline and postprocedural clinical and Doppler echocardiographic data

Variables	All cohort (N=255)	Maintained NF B-SVi ≥35 EP-SVi ≥35 (N=76)	New onset LF B-SVi ≥35 EP-SVi <35 (N=49)	Normalised Flow B-SVi <35 EP-SVi ≥35 (N=41)	Persistent LF B-SVi <35 EP-SVi <35 (N=89)	p Value
Clinical data						
Age, years	80±8	81±7	81±8	80±8	80±8	0.59
Male gender	106 (41.6)	32 (42.1)	19 (38.78)	18 (43.9)	37 (41.6)	0.97
Body mass index, kg/m ²	26.8±5.2	26.7±5.4	26.4±4.2	26.8±5.4	27.3±5.7	0.81
Diabetes	84 (32.9)	21 (27.6)	13 (26.5)	20 (48.8)	30 (33.7)	0.09
Dyslipidemia	201 (78.8)	59 (77.6)	34 (69.4)	33 (80.5)	75 (84.3)	0.23
Hypertension	230 (90.2)	70 (92.1)	45 (91.8)	35 (85.4)	80 (89.9)	0.67
Smoker status (past or present)	76 (29.8)	23 (30.3)	16 (32.7)	12 (29.3)	25 (28.1)	0.33
NYHA class ≥ III	192 (75.3)	51 (67.1)	36 (73.5)	34 (82.9)	71 (79.8)	0.17
Permanent atrial fibrillation/flutter	74 (29.0)	11 (14.5)	13 (26.5)	10 (24.4)	40 (44.9)*†‡	<0.001
Coronary artery disease	161 (63.1)	49 (64.5)	26 (53.1)	26 (63.4)	60 (67.4)	0.41
Previous myocardial infarction	93 (36.5)	26 (34.2)	16 (32.7)	18 (43.9)	33 (37.1)	0.69
Previous PCI	88 (34.5)	29 (38.2)	11 (22.5)	18 (43.9)	30 (33.7)	0.16
Previous coronary artery bypass graft	89 (34.9)	21 (27.6)	18 (36.7)	13 (31.7)	37 (41.6)	0.29
Cerebrovascular disease	53 (20.8)	12 (15.8)	13 (26.5)	9 (22.0)	19 (21.4)	0.54
Peripheral vascular disease	90 (35.3)	24 (31.6)	20 (40.8)	14 (34.2)	32 (36.0)	0.76
COPD	77 (30.2)	22 (29.0)	14 (28.6)	15 (36.6)	26 (29.2)	0.81
Estimated glomerular filtration rate, mL/min	46.5±21.7	44.8±20.2	48.7±21.9	46.7±23.2	47.6±23.2	0.78
Transfemoral approach	102 (40.0)	37 (48.7)	13 (26.5)*	22 (53.7)†	30 (33.7)‡	0.01
Logistic EuroSCORE, %	18.4 (10.4–28.0)	14.3 (8.9–23.3)	18.4 (10.7–26.5)	15.0 (10.7–23.4)	20.8 (13.4–35.8)	0.03
STS score, %	6.1 (3.9–8.7)	5.5 (3.6–8.1)	6.5 (3.2–8.7)	6.3 (4.9–9.7)	6.2 (4.1–8.9)	0.55
Outcomes data						
Follow-up, months	17.9±15.0	17.8 (6.6–34.5)	12.1 (5.7–32.9)	15.4 (11.5–24.1)	12.6 (7.6–23.9)	0.55
30-day deaths	14 (5.5)	4 (5.3)	3 (6.1)	3 (7.3)	4 (4.5)	0.92
Cumulative all-cause mortality	85 (33.3)	18 (23.7)	21 (42.9)	12 (29.3)	34 (38.2)	0.09
Cumulative cardiovascular mortality	69 (29.1)	13 (17.1)	19 (38.8)*	7 (17.1)†	30 (33.7)*	0.01
Baseline echocardiographic data						
LVEF, %	55±14	61±10	59±13	55±12	50±15*†	<0.001
Mean gradient, mm Hg	41±16	45±17	40±15	41±15	38±13	0.06
Stroke volume index, mL/m ²	34±9	42±6	41±5	29±4*†	27±5*†	<0.001
Aortic effective orifice area, cm ²	0.63±0.18	0.69±0.16	0.67±0.18	0.58±0.14*†	0.56±0.16*†	<0.001
Pulmonary hypertension	23 (25.8)	14 (18.4)	12 (24.5)	6 (14.6)	23 (25.8)	0.42
Aortic regurgitation moderate or severe	19 (7.5)	8 (10.5)	2 (4.1)	4 (9.8)	5 (5.6)	0.46
Mitral regurgitation moderate or severe	55 (21.6)	15 (19.7)	8 (16.3)	5 (12.2)	27 (30.3)	0.07
Indexed LV end diastolic diameter, mm/m ²	27.4±4.1	27.8±4.2	28.6±4.5	26.6±3.7†	26.7±3.9	0.04
Relative wall thickness, %	50.6±10.9	51.2±11.8	48.3±9.9	52.4±11.7	50.5±10.1	0.3
Early postprocedural echocardiographic data						
LVEF, %	56±13	61±10	54±13*	59±10	50±14*†	<0.001
Mean gradient, mm Hg	11±5	13±6	9±4*	12±5†	10±4*	<0.001
Stroke volume index, mL/m ²	34±8	42±7	30±4*	38±3*†	28±5*†‡	<0.001
Aortic effective orifice area, cm ²	1.39±0.35	1.52±0.31	1.33±0.34*	1.48±0.37	1.26±0.34*†	<0.001
Pulmonary hypertension	68 (26.7)	17 (22.4)	14 (28.6)	8 (19.5)	29 (32.6)	0.32
Aortic regurgitation moderate or severe	16 (6.3)	7 (9.2)	2 (4.1)	4 (9.8)	3 (3.4)	0.30
Mitral regurgitation moderate or severe	41 (16.1)	15 (19.7)	9 (18.4)	3 (7.3)	14 (15.7)	0.35

Values are mean±SD, n (%) or median (IQR)

Differences between groups were assessed using one-way analysis of variance for continuous variables followed by Tukey's post hoc test and the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables as appropriate.

*p<0.05 vs maintained NF.

†p<0.05 vs new onset LF.

‡p<0.05 vs normalised flow.

B-SVi, baseline SVi; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EP-SVi, early postprocedural SVi; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LF, low flow; NF, normal flow; NYHA, New York Heart Association; PCI, percutaneous coronary intervention; STS, Society of Thoracic Surgeons.

Impact of Early Post-procedural SVi on Late Mortality

Eighty five deaths occurred during a median follow-up of 12 (IQR 6, 25) months. Patients with EP-SVi <35 ml/m² (n=138, 54.1%) had increased late mortality compared to those with EP-

SVi ≥ 35 ml/m² (1-year mortality: $18.6 \pm 3.5\%$ vs. $12.7 \pm 3.2\%$; Hazard ratio [95% confidence interval] (HR [95% CI]): 1.97 [1.26-3.10], p=0.003) (Figure 1).

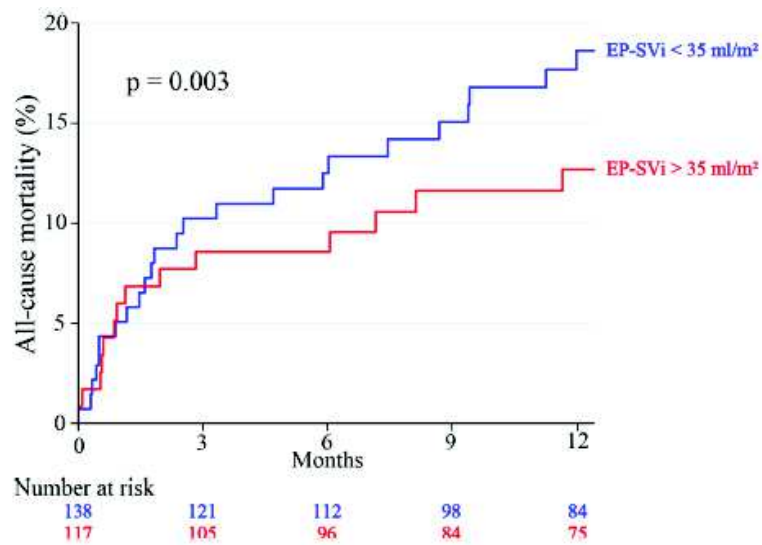


Figure 1 Kaplan–Meier curves for overall mortality according to early postprocedural stroke volume index. EP-SVi, early postprocedural stroke volume indexed to body surface area.

Furthermore, patients with Normalized Flow (B-SVi <35 and EP-SVi ≥ 35 ml/m², Group 3), had better survival (HR [95% CI]: 0.46 [0.22-0.94], p=0.03) than those with Persistent LF (B-SVi <35 and EP-SVi <35 ml/m², Group 4), and similar survival (HR [95% CI]: 1.06 [0.73-1.53], p=0.77) compared to those with Maintained NF (B-SVi ≥ 35 and EP-SVi ≥ 35 ml/m², Group 1) (Figure 2).

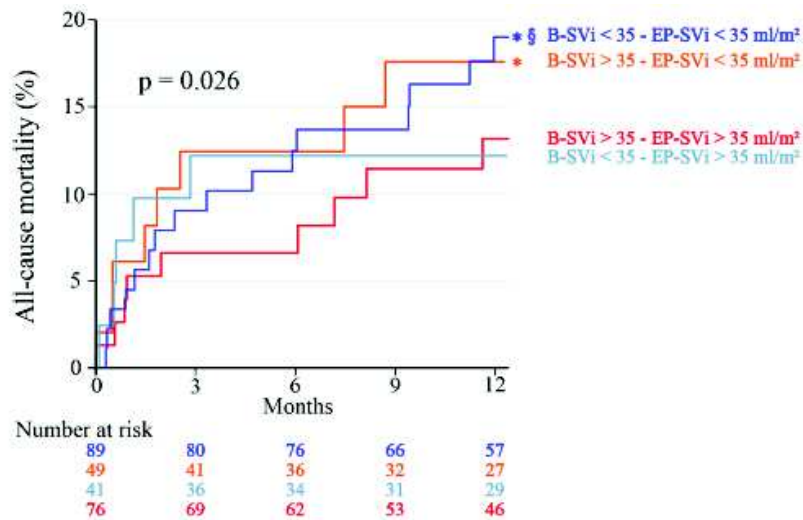


Figure 2 Kaplan–Meier curves for overall mortality according to baseline and early postprocedural stroke volume index. SVi, stroke volume indexed to body surface area; B-SVi, baseline SVi; EP-SVi, early postprocedural SVi.

Patients with EP-SVi <35 ml/m², regardless of their B-SVi status, had increased mortality in comparison with patients with Maintained NF (New Onset LF vs Maintained NF, HR [95% CI]: 1.97 [1.05-3.71], p=0.03; Persistent LF vs Maintained NF, HR [95% CI]: 1.28 [1.06-1.56], p=0.01).

Univariable and multivariable analyses are described in Table 2.

Table 2 Univariable and multivariable analyses of predictors of late mortality

Variables	Univariable analysis		Multivariable model #1		Multivariable model #2	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Clinical data						
Age (per 1-year increase)	1.00 (0.98 to 1.03)	0.7	–	–	–	–
Male gender	1.84 (1.20 to 2.82)	0.005	1.93 (1.20 to 3.09)	0.006	1.94 (1.20 to 3.15)	0.007
Permanent atrial fibrillation/flutter	2.08 (1.32 to 3.22)	0.001	1.85 (1.15 to 2.98)	0.01	1.86 (1.15 to 3.02)	0.01
Estimated GFR (per 10 mL/min decrease)	1.11 (0.99 to 1.25)	0.08	–	–	–	–
Transapical approach	1.78 (1.06 to 2.97)	0.03	1.91 (1.06 to 3.41)	0.03	1.91 (1.07 to 3.42)	0.03
In EuroSCORE (per 1% increase)	1.46 (1.07 to 1.99)	0.02	–	–	–	–
In STS score (per 1% increase)	1.53 (1.04 to 2.26)	0.03	–	–	–	–
Baseline echocardiographic data						
B-LVEF (per 10% decrease)	1.16 (1.01 to 1.33)	0.04	–	–	–	–
B-mean gradient (per 10 mm Hg decrease)	1.33 (1.13 to 1.56)	0.001	–	–	–	–
B-SVi (per 10 mL/m ² decrease)	1.41 (1.08 to 1.85)	0.01	–	–	1.02 (0.75 to 1.39)	0.9
B-aortic valve area (per 0.1 cm ² decrease)	1.13 (0.99 to 1.29)	0.07	–	–	–	–
B-moderate or severe MR	1.68 (1.03 to 2.76)	0.04	–	–	–	–
B-indexed end-diastolic diameter (per 1 mm/m ² increase)	1.03 (0.99 to 1.06)	0.08	–	–	–	–
Early postprocedural echocardiographic data						
EP-LVEF (per 10% decrease)	1.28 (1.11 to 1.48)	0.001	1.02 (0.85 to 1.22)	0.8	1.02 (0.85 to 1.21)	0.8
EP-mean gradient (per 10 mm Hg decrease)	2.06 (1.17 to 3.63)	0.01	1.61 (0.90 to 2.88)	0.11	1.61 (0.90 to 2.89)	0.11
EP-SVi (per 10 mL/m ² decrease)	1.77 (1.31 to 2.40)	<0.001	1.41 (1.03 to 1.93)	0.03	1.42 (1.01 to 2.01)	0.047
EP-moderate or severe AR	2.30 (1.05 to 5.01)	0.04	4.68 (1.93 to 11.36)	0.001	4.68 (1.93 to 11.37)	0.001
EP-moderate or severe MR	2.27 (1.35 to 3.81)	0.002	2.03 (1.13 to 3.66)	0.02	2.02 (1.12 to 3.65)	0.02
EP-pulmonary hypertension	1.65 (1.06 to 2.58)	0.028	1.13 (0.68 to 1.89)	0.6	2.03 (0.68 to 1.89)	0.6
EP-indexed end-diastolic diameter (per 1 mm/m ² increase)	1.03 (0.99-1.06)	0.071	–	–	–	–

Multivariable model #2 includes the same variables as model #1 plus baseline SVi.

AR, aortic regurgitation; B, baseline; EP, early postprocedural; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; GFR, glomerular filtration rate; MR, mitral regurgitation; STS, Society of Thoracic Surgeons; SVi, stroke volume index.

In univariable analysis, lower EP-SVi was associated with increased risk of late mortality. In multivariable analysis, independent predictor of all-cause mortality were male gender, permanent atrial fibrillation/flutter, transapical (TA) approach, EP-SVi, moderate or severe post-procedural aortic regurgitation (AR) and moderate or severe post-procedural mitral regurgitation (Multivariable model #1, Table 2). We did not find any interaction between EP-SVi and EP-moderate/severe MR or EP-moderate/severe AR. EP-SVi remained significantly associated with mortality after further adjustment for B-SVi (Multivariable model #2, Table 2).

Pre- and Peri- Procedural Predictors of Early Post-procedural SVi

Baseline and peri-procedural variables associated with EP-SVi are presented in Table 3.

Table 3 Baseline predictors of early postprocedural stroke volume index

Baseline variables	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	β (95% CI)	p Value	β (95% CI)	p Value
Clinical data				
NYHA class \geq III	-0.13 (-0.25 to -0.01)	0.04	-0.01 (-0.12 to 0.10)	0.8
Permanent AF/flutter	-0.24 (-0.36 to -0.11)	<0.001	-0.13 (-0.56 to -0.02)	0.02
Previous CABG	-0.12 (-0.24 to 0.00)	0.06	-	-
Transapical approach	-0.26 (-0.38 to -0.14)	<0.001	-0.22 (-0.33 to -0.11)	<0.001
Baseline echocardiographic data				
LVEF	0.25 (0.13 to 0.37)	<0.001	0.08 (-0.04 to 0.20)	0.2
Mean gradient	0.16 (0.04 to 0.29)	0.01	0.04 (-0.07 to 0.15)	0.5
SVi	0.45 (0.34 to 0.56)	<0.001	0.36 (0.24 to 0.48)	<0.001
Pulmonary hypertension	-0.14 (-0.26 to -0.01)	0.03	-0.07 (-0.18 to 0.04)	0.2
Indexed aortic valve area*	0.25 (0.13 to 0.37)	<0.001	-	-
Severe mitral regurgitation	-0.12 (-0.24 to 0.00)	0.06	-	-

*Indexed aortic valve area was not entered in the multivariable model due to collinearity with SVi and mean gradient. AF, atrial fibrillation; CABG, coronary artery bypass graft; NYHA, New York Heart Association; SVi, stroke volume index.

In multivariable analysis, lower B-SVi, permanent atrial fibrillation/flutter, and TA approach were independent predictors of lower EP-SVi. Early post-procedural moderate or severe AR was independently associated with higher EP-SVi after adjustment for baseline clinical and echocardiographic factors.

Post-procedural changes in SVi

Complete baseline, EP and LP Doppler echocardiograms were available in 182 patients (71.4%). SVi increased significantly from baseline (35 ± 8 mL/m²) to late follow-up (38 ± 8 mL/m², $p < 0.001$) (Figure 3). No significant difference was observed between B-SVi and EP-SVi. However, in patients with B-SVi < 35 mL/m² ($n = 91$, 50%), SVi increased at early follow-up and even further at late follow-up (B-SVi: 28 ± 4 mL/m², EP-SVi: 32 ± 6 mL/m² and LP-SVi: 35 ± 7 mL/m², all $p < 0.001$) (Figure 3).

Figure 3 Evolution of stroke volume index according to its baseline value. B-SVi, baseline stroke volume indexed to body surface area. *p<0.05 vs baseline; §p<0.05 vs postprocedural; #p<0.05 vs B-SVi <35 ml/m². Whiskers represent maximum and minimum values.

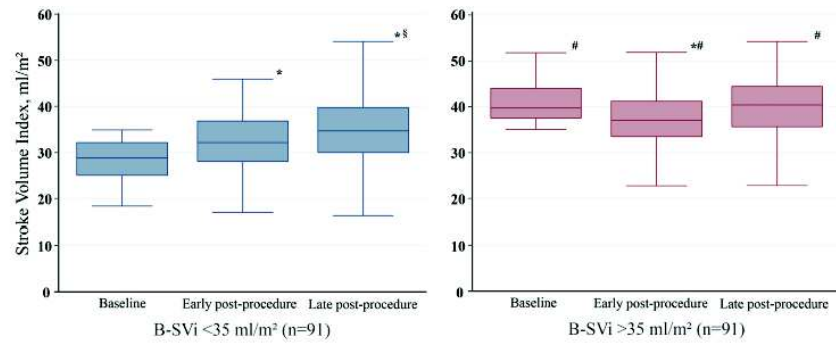
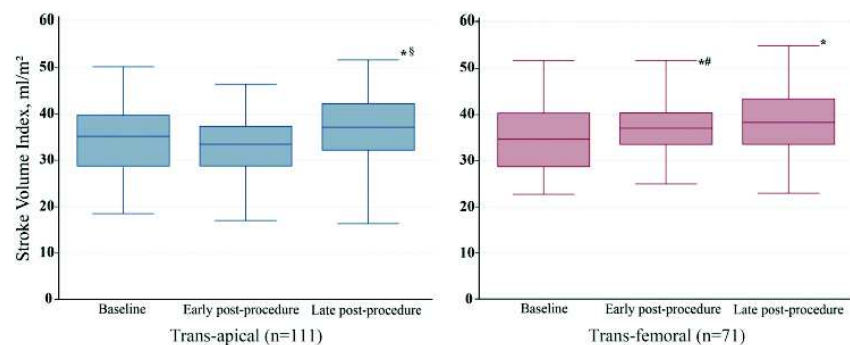


Figure 4 illustrates evolution of SVi according to the type of approach used for TAVR, i.e. transfemoral (TF, n=71, 39 %) vs TA (n=111, 61%).

Figure 4 Evolution of stroke volume index according to the approach: transapical versus transfemoral. *p<0.05 vs baseline; §p<0.05 vs postprocedural; #p<0.05 vs transapical. Whiskers represent maximum and minimum values.



At baseline and late post-procedure, SVi was similar between both groups (B-SVi: 35.3 ± 7.8 ml/m² for TF vs 34.3 ± 7.7 ml/m² for TA, p=0.38; LP-SVi: 38.8 ± 7.0 ml/m² for TF vs 37.4 ± 8.3 ml/m² for TA, p=0.24). However SVi increased between baseline and early post-procedure exclusively in TF group (35.3 ± 7.8 ml/m² to 37.7 ± 7.4 ml/m², p=0.02). As depicted in Figure 5, the evolution of SVi was similar in patients with classical LF (i.e. LVEF <50% and SVi <35 ml/m²) and in patients with paradoxical LF (i.e. LVEF \geq 50% and SVi <35 ml/m²).

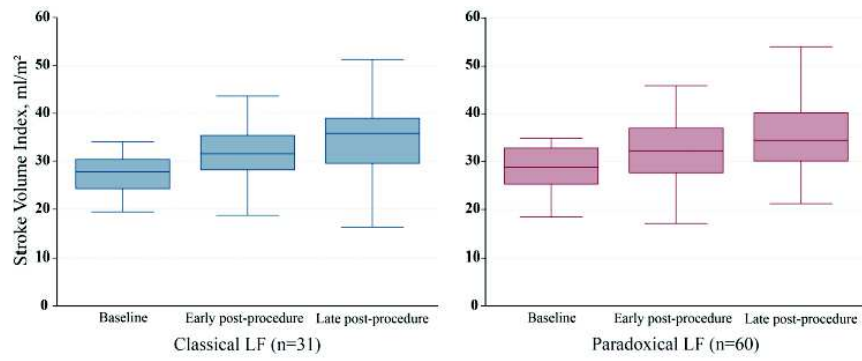
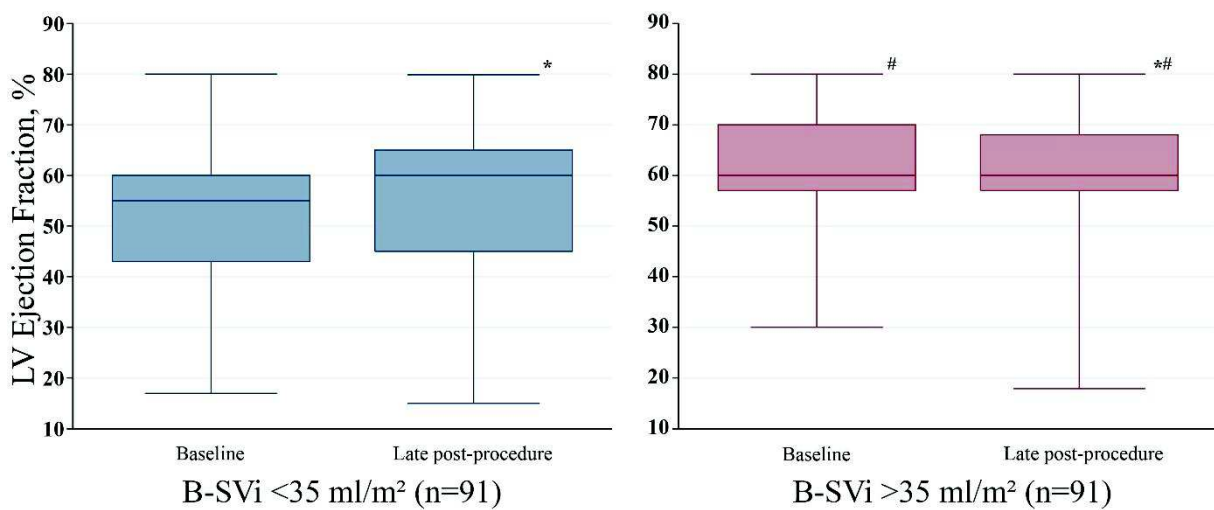


Figure 5 Evolution of stroke volume index according to the low flow pattern: Classical low flow (LF) (LVEF <50% and SVi <35 mL/m²) vs paradoxical LF (LVEF ≥50% and SVi <35 mL/m²). *p<0.05 vs baseline; §p<0.05 vs early postprocedure; #p<0.05 vs transapical. Whiskers represent maximum and minimum values.

Evolution of LVEF, indexed LV end-diastolic diameter, and LV relative wall thickness are illustrated in online supplement Figure 1.



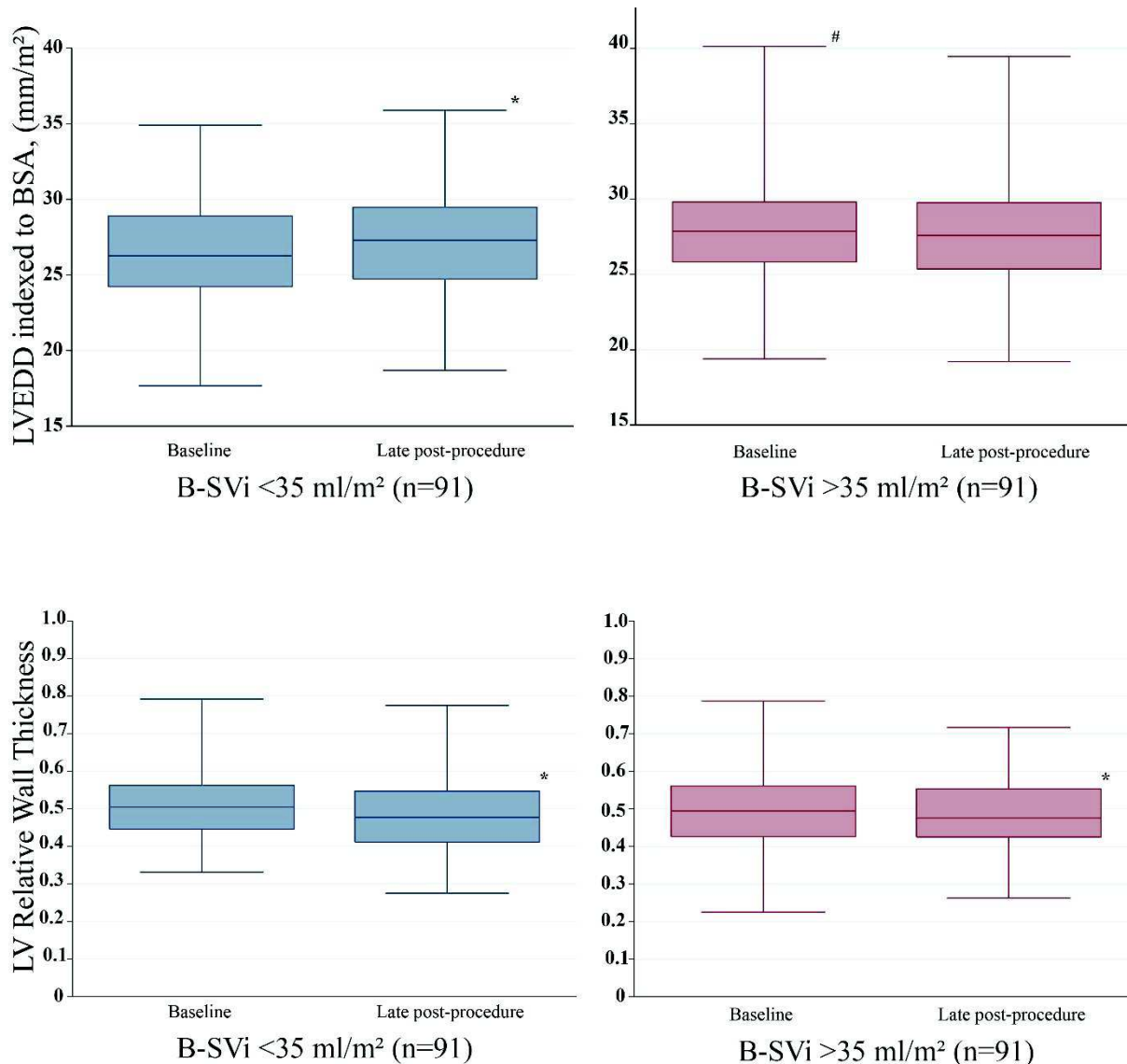


Figure 6 of Online supplement: Evolution of LVEF, indexed LV end-diastolic diameter (LVED) and LV relative wall thickness according to the flow pattern. B-SVi : baseline stroke volume index ; * $p < 0.05$ vs baseline # $p < 0.05$ vs B-SVi $< 35 \text{ ml/m}^2$.

LVEF was higher in the NF group at baseline and late post-procedure compared to LF group (61 ± 12 vs 52 ± 14 %, $p < 0.001$; 60 ± 12 vs 56 ± 14 %, $p = 0.049$ respectively). Overall LVEF increased slightly during follow-up (56 ± 14 to 58 ± 13 %, $p = 0.046$). Nevertheless, after dichotomisation according to B-SVi ($< 35 \text{ ml/m}^2$ or $\geq 35 \text{ ml/m}^2$, i.e. baseline LF or NF), improvement was only significant in the LF group (52 ± 14 to 56 ± 14 %, $p = 0.002$). Indexed LV

end-diastolic diameter was higher at baseline in the NF group compared to the LF group (28.1 ± 4.2 mm/m² vs 26.7 ± 3.8 mm/m², $p=0.02$), and increased only in the LF group (26.7 ± 3.8 mm/m² to 27.4 ± 3.8 mm/m², $p=0.02$). LV Relative wall thickness decreased over time (50.6 ± 11.0 % to 48.5 ± 10.5 %, $p=0.01$). However, after dichotomization for B-SVi, this change was present only in the LF group (51.6 ± 11.1 % to 48.5 ± 11.3 %, $p=0.01$).

Discussion

The main findings of this study are: i) In patients with severe AS undergoing TAVR, the presence of LF at early post-procedure is associated with a significant increase in late mortality; ii) Patients with normalized flow after procedure have better survival than those with persistent or new onset LF, and similar survival compared to those with maintained NF; iii) The predictors of early post-procedural LF are lower B-SVi, the presence of atrial fibrillation, and the utilization of the TA approach; iv) SVi increased following TAVR in the subset of patients with LF at baseline.

Pre-procedural SVi has recently been identified as a predictor of early and late mortality in patients with symptomatic severe AS undergoing TAVR or surgical aortic valve replacement[304], [318]. In the present study, baseline SVi was strongly associated with mortality in univariable analysis (Table 2) but this association was no longer significant after adjusting for early post-procedural SVi. This may be explained by the fact that early post-procedural SVi correlates with baseline SVi and thus expresses, at least in part, the contribution of baseline flow to increased risk of mortality. Furthermore and importantly, several patients with low baseline SVi died in the peri-procedural period before having a post-procedural echo and therefore, as opposed to previous studies[304], [318], these patients were not included in the present study. This survivorship bias may have contributed to substantially underestimate

the impact of pre-procedural LF on post-procedural risk of mortality. Although several studies have identified an association between low LVEF and low mean gradient and higher mortality after AVR, this association often does not persist after adjustment for flow. SV_i is a direct measure of the efficiency of the cardiac pump function[3], whereas LVEF may underestimate the extent of myocardial systolic dysfunction in presence of concentric remodeling, such as generally observed in patients with severe AS. On the other hand, the association between baseline low gradient and post-procedural mortality following TAVR is probably, in large part, explained by the presence of LF. The increase in SV_i appears to be mediated by improvement in LVEF and/or regression of LV concentric remodeling with ensuing improvement in LV diastolic filling.

In the present study, patients with persistent or new onset LF had increased risk of mortality following TAVR compared to patients with NF. Persistent LF may reflect the presence of more advanced myocardial fibrosis and dysfunction, which may not regress despite successful procedure[241]. In contrast, normalization of flow following TAVR likely occurs in patients with less extensive myocardial fibrosis and with significant contractile reserve. The correction of pressure overload by TAVR in such patients is generally beneficial and translates into improved survival. Arterial compliance and systemic vascular resistance are often abnormal in the elderly patients with severe AS[201], [329]. These abnormalities generally persist following TAVR and may have a negative impact on the normalization of LV pump function and flow after procedure[330]. Further studies are needed to examine the impact of arterial hemodynamics and residual arterial load on the evolution of LV outflow and clinical outcomes following TAVR.

In patients with Normalized Flow, we observed a high early mortality and then no death between 3 and 12 months, bringing the mortality curve closer to that of the Maintained NF group at 1 year. Even if they progressively normalize their LV pump function and flow

following TAVR, the patients with pre-existing LF may be more vulnerable than those with NF, particularly during the peri-procedural and early post-procedural periods, which may explain the increased risk of early mortality. Furthermore as shown in Table 2, there is a continuous increase in the risk of mortality with decreasing post-procedural flow. And although the flow is within normal range in both groups at the early post-procedural echo, it remains significantly lower in the Normalized Flow group than in the Maintained NF group (Table 1). In the patients who survived this early phase and have normalized their LV outflow, the subsequent prognosis is good and similar to that of patients with Maintained NF.

The new onset of LF after TAVR may be explained by the occurrence of peri-procedural complications (e.g. atrial fibrillation, myocardial infarction) or by the myocardial injury related to type of approach (TA vs TF). Several studies including the FRANCE-2[131] and UK registries[331], and a recent meta-analysis[332] have reported that the TA approach is associated with a 1.5- to 2-fold higher risk of mortality compared to the TF approach. The higher risk profile of the patients treated with the TA approach and the impossibility to adjust for all of the potential confounders may, at least in part, explain such differences in mortality. In addition, there is also growing evidence that the TA approach may have a negative impact on LV function[333]. The high proportion of TA TAVR (60%) in our series reflects the early experience in our center where the majority of the procedures were performed by the TA approach given that, in the early years, only large introducer sheaths were available. This does not reflect the proportion of TA procedures in the contemporary TAVR series but, on the other hand, this dataset provides an opportunity to compare TA versus TF approaches with regard to changes in LV outflow following TAVR. The use of TA approach was associated with lower EP-SVi even after adjustment for B-SVi. Furthermore, SVi increased significantly from baseline to early post-procedural exam in the patients undergoing TF TAVR, whereas it remained unchanged in those who had TA TAVR. Nevertheless, among patients who survived

at least 6 months, the SVi increased from early to late follow-up exam in the TA subset to reach similar values as in the TF subset.

Several previous studies reported that moderate-severe AR following TAVR is associated with increased risk of mortality[169] and this was corroborated by the results of the present study. Of note, there was a positive correlation between the presence of moderate-severe post-procedural AR and EP-SVi. This finding may reflect the fact that total LV forward flow is increased in the presence of significant AR and preserved LV function. However, the association between low EP-SVi and late mortality persisted after adjustment for post-procedural moderate-severe AR. Among patients with moderate-severe AR, the presence of LF is likely associated with worse prognosis because it reflects the inability of the LV to tolerate the AR and maintain normal cardiac output.

Clinical implications and future perspectives

The findings of this study suggest that the measurement of early post-procedural SVi is useful to assess the immediate hemodynamic benefit of TAVR and to predict the risk of late mortality. The patients with persistent LF as well as those with new onset LF should receive a particular attention with close follow-up and optimization of medical therapy. Non-invasive imaging techniques such as assessment of global longitudinal strain by speckle tracking, assessment of myocardial reserve by dobutamine stress echocardiography, and the quantification of myocardial fibrosis by MRI may be useful to identify, prior to TAVR, the patients who may be at higher risk of persistent LF after the procedure. More aggressive treatment of atrial fibrillation before and after TAVR as well as the utilization of newer generations of smaller delivery systems to enable TF rather than TA implantation may help to avoid the occurrence of LF early after the procedure. On the other hand, the design of the present study does not allow us to determine whether low EP-SVi is the causal factor of adverse events following TAVR, or simply a marker for other underlying factors such as more advanced and potentially irreversible

impairment of myocardial function. Hence further studies are needed to determine whether baseline and/or early post-procedural SVi should become a target of therapy in patients undergoing TAVR.

Strengths and limitations

Data were prospectively collected in a large consecutive series of patients and there were no exclusion criteria with regard to low LVEF or low gradient. However, the data were retrospectively queried. Doppler-echocardiographic estimation of SVi may be subject to measurement errors, particularly in the presence of poor image quality, elliptic shape of the LV outflow tract, bulky calcification of the aortic annulus extending into the LVOT, sigmoid septum, and atrial fibrillation[87]. Moreover, the presence of the stent after the procedure may cause reverberations and acoustic shadowing and thus reduce the accuracy of the measure of LVOT diameter. Underestimation or overestimation of SVi may yield to misclassification of the patients in the LF or NF groups, which is one of the reasons why patients with “paradoxical” LF, low-gradient severe AS represent a heterogeneous group with variable outcomes depending on the studies. Concomitant presence of hypertension, inter-individual differences in body size, and presence or absence of LV flow reserve and extensive myocardial fibrosis might also explain this heterogeneity[334].

The analysis of the impact of EP-SVi could only be performed in patients who survived until first echocardiography. This survival bias may have resulted in an underestimation of the negative impact of persistent or new onset LF immediately after the procedure. Survivorship effect may also have influenced the results of the analysis of late procedural changes in SVi.

Conclusion

The presence of LF early after procedure is independently associated with increased risk of late mortality in high-risk patients with severe AS undergoing TAVR. The presence of LF and atrial fibrillation before the procedure as well as the utilization of the TA approach are the main factors associated with LF state after the procedure. Further studies are needed to clarify which are the independent risk factors for new onset or persistent low-flow following TAVR, which strategies may help to prevent this sequelae and whether such strategies would translate into improved clinical outcomes.

Funding

FLV and CT are supported by a clinical and research fellowship from the 'Fédération Française de Cardiologie'. HBR is supported by a research PhD grant from 'CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico—Brasil'. LN-F received funding via a research grant from the 'Fundación Mutua Madrileña' (Spain). M-AC is supported by a postdoctoral fellowship from Canadian Institute of Health Research (CIHR). PP holds the Canada Research Chair in Valvular Heart Disease supported by CIHR.

Conflict of interest

ED is consultant for Edwards Lifesciences. RD is consultant for St. Jude Medical. JR-C is consultant for Edwards Lifesciences and St. Jude Medical. PP has received a research grant from Edwards Lifesciences. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

RÉSUMÉ ET DISCUSSION DE L'ARTICLE 2

Résumé

Objectif: Le bas débit avant intervention, défini par un volume d'éjection indexé (VEi) $<35\text{mL}/\text{m}^2$, a récemment été identifié comme un puissant prédicteur de mortalité précoce et tardive chez les patients subissant un remplacement valvulaire aortique par voie percutanée (Trans aortic valve replacement [TAVR]). Les objectifs de cette étude étaient de déterminer l'évolution du VEi après TAVR et d'évaluer les déterminants et l'impact sur la mortalité du VEj post-procédural précoce (PP-VEj).

Méthode : Nous avons analysé de manière rétrospective les données cliniques, échocardiographiques et de devenir collectées chez 255 patients ayant subi un TAVR. Les échocardiographies étaient réalisées avant (basales), dans les 5 jours suivant la procédure (post-procédurales précoces) et de 6 mois à 1 an après le TAVR (post-procédurales tardives).

Résultats : les patients avec un PP-VEi $< 35\text{mL}/\text{m}^2$ (n=138, 54%) avaient une mortalité augmentée (HR 1,97, $p=0,003$) comparés à ceux qui avaient un PP-VEj $\geq 35\text{ml}/\text{m}^2$ (n=117, 46%). De plus, les patients avec un VEi basal (B-VEi) $<35\text{ ml}/\text{m}^2$ et PP-VEi $\geq 35\text{ml}/\text{m}^2$, c'est-à-dire, un débit normalisé, avaient une meilleure survie (HR 0,46, $p = 0,03$) que ceux qui avaient un B-VEi et un PP-VEi $<35\text{ ml}/\text{m}^2$, c'est-à-dire un bas débit persistant, et une survie similaire comparé à ceux qui avaient un B-VEi et un PP-VEi $\geq 35\text{ mL}/\text{m}^2$, c'est-à-dire un débit normal maintenu. En analyse multivariée, PP-VEi était associé de manière indépendante avec un risque augmenté de mortalité (HR 1,41 par diminution de $10\text{ mL}/\text{m}^2$, $p = 0,003$). Les facteurs pré- et per-procédure associés avec un PP-VEi bas étaient un B-VEi bas (β standardisé [β] 0,36, $p < 0,001$), la fibrillation atriale ($\beta -0,13$, $p=0,02$) et l'approche transapicale ($\beta -0,22$, $p < 0,001$).

Conclusions : La mesure du PP-VEi est utile pour évaluer le bénéfice hémodynamique immédiat du TAVR ainsi que pour prédire le risque de mortalité tardive.

Discussion

Dans le premier article présenté dans cette thèse, nous avons mis en évidence l'importance du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche mesuré avant intervention dans l'évaluation pronostique chez les patients allant subir un TAVI. Un des autres objectifs principaux de mon doctorat était d'évaluer l'impact du volume d'éjection ventriculaire gauche après TAVI sur la mortalité à long terme. Nous voulions aussi observer l'évolution du débit au cours du temps après l'intervention, et essayer de déterminer les paramètres qui prédisent son amélioration, ou sa détérioration. Nous avons donc réalisé une étude longitudinale, en restreignant notre analyse aux patients de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, dont nous avons collecté les données échocardiographiques complètes de manière prospective.

Nous avons observé que chez les patients atteints de SA sévère, ayant subi un TAVI, la présence d'un volume d'éjection bas après procédure était associé à une augmentation significative de la mortalité à long terme. Les patients qui normalisaient leur débit après l'intervention avaient une meilleure survie que ceux qui présentaient un bas débit persistant, ou la survenue d'un bas débit après intervention alors que le débit initial était normal. Ces patients qui normalisaient leur débit avaient une survie similaire à ceux qui maintenaient un débit normal.

Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus dans une récente étude ancillaire de PARTNER[311] où des patients en bas débit pré-TAVI étaient stratifiés en fonction de leur volume d'éjection après l'intervention: ceux qui l'ont normalisé, ceux qui l'ont amélioré sans toutefois atteindre 35 ml/m² et ceux qui ne l'ont pas augmenté, voir diminué. Ce dernier groupe

de patients a montré un excès de mortalité à 1 an de plus de 6 points par rapport aux deux autres groupes.

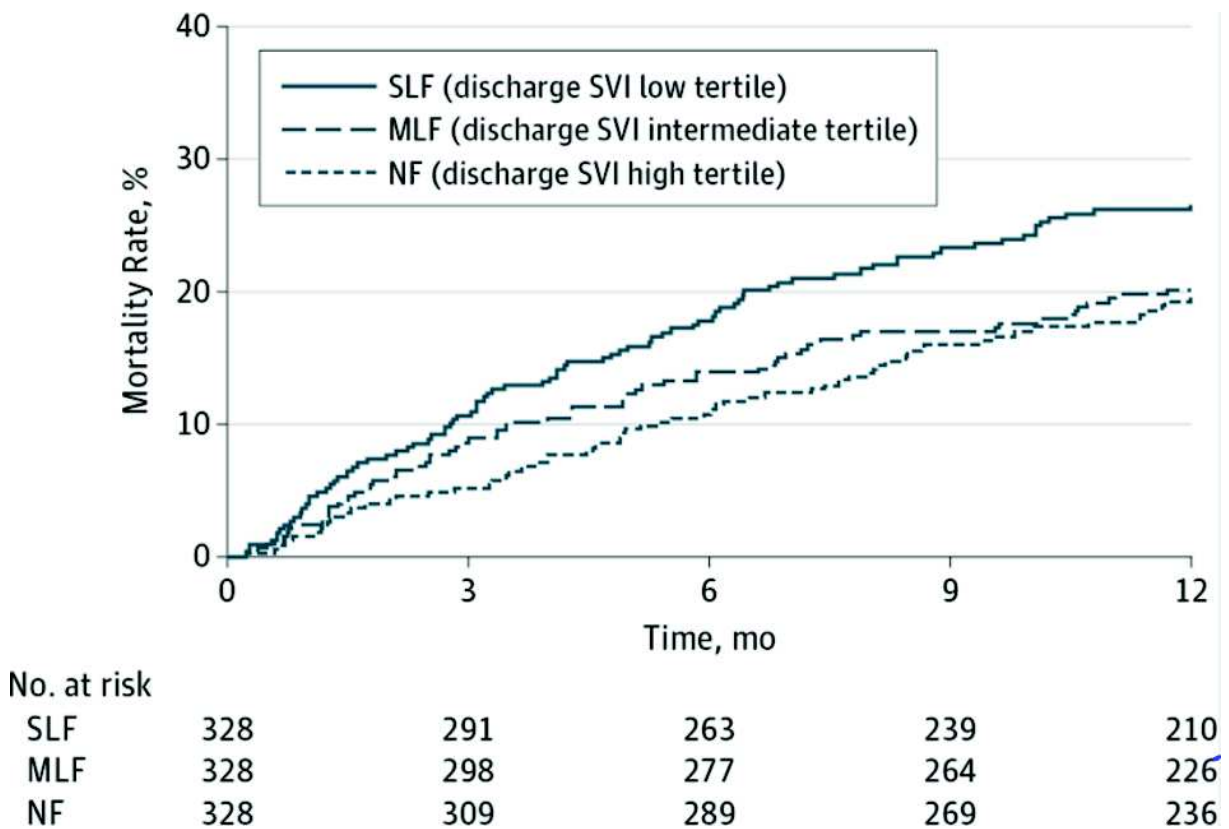


Figure 45. Mortalité à 1 an en fonction du débit après TAVI chez les patients de l'étude PARTNER[311].

SLF : débit sévèrement altéré ; MLF : débit modérément altéré ; NF : débit normal. Analyse Log-rank pour la survie globale, $P = .045$; SLF vs MLF, $P = .055$; SLF vs NF, $P = .02$; and MLF vs NF, $P = .74$. SVI indicates stroke volume index

Dans notre étude, les prédicteurs d'un bas débit dans les jours suivant un TAVI étaient un volume d'éjection avant TAVI bas, la présence d'une fibrillation atriale, et l'utilisation de la voie apicale. Plusieurs études, dont une méta-analyse, ont rapporté que l'approche transapicale était associée à un risque majoré de décès en comparaison à l'abord fémoral[131], [332]. Cette différence s'explique au moins partiellement par le profil de risque plus élevé de ces patients, et l'impossibilité de prendre en compte tous les biais de confusion dans les analyses retrospectives. Néanmoins, cette voie d'abord pourrait contribuer au retard de récupération de la fonction VG du fait d'une atteinte myocardique générant des troubles transitoires de la

cinétique ventriculaire[335]. Les patients ayant un bas débit persistant après TAVI dans l'étude PARTNER avaient aussi plus fréquemment une procédure transapicale[311], mais l'association à la mortalité n'était pas significative en analyse multivariée.

La récupération d'un volume d'éjection normal en post-procédure pourrait être conditionné par le degré d'atteinte myocardique imputable à la SA elle-même. La persistance d'un bas débit pourrait correspondre à la présence d'une fibrose myocardique de remplacement plus importante qui ne régresserait pas après l'intervention. Pour essayer de faire la part des choses chez ces patients en bas débit, l'échographie de stress à la dobutamine est utile pour mettre en évidence une éventuelle réserve contractile, ou réserve de flux. Cependant, certains patients n'ayant pas de réserve de flux tirent tout de même bénéfice d'un remplacement valvulaire par rapport au traitement médical, et peuvent même présenter une amélioration significative de la FEVG[213]. D'autres méthodes d'évaluation de cette atteinte myocardique sont donc à développer, pour essayer d'identifier les patients qui vont présenter une amélioration à long terme de leur fonction ventriculaire, et un meilleur pronostic.

L'augmentation du volume d'éjection ventriculaire après TAVI est influencée par la diminution de la post-charge, qui est liée à la sténose, mais aussi aux résistances vasculaires systémiques. Une approche globale prenant en compte l'atteinte myocardique, la sévérité de la sténose valvulaire, et la post-charge générée en aval, en se servant par exemple de l'impédance valvulo-artérielle[290], [327], est donc nécessaire.

Comme suggéré par les articles 1 et 2 de cette thèse, l'amélioration du débit cardiaque (c'est à dire le volume d'éjection ventriculaire gauche) lui même doit être la cible d'interventions thérapeutiques dans la mesure du possible, et ce, avant et après le remplacement valvulaire. La présence de lésions coronaires significatives est fréquente chez les patients atteints de SA à bas débit classique. Une revascularisation percutanée ou chirurgicale doit être réalisée lorsque cela est nécessaire[336], et ce pendant l'intervention ou de manière séquentielle en amont de la

chirurgie ou du TAVI. Près de 70% des patients avec SA à bas débit classique présentent un asynchronisme ventriculaire gauche[337], qui peut contribuer à l'altération de la FEVG, du débit et à l'absence de réserve de flux en échographie de stress à la dobutamine. La resynchronisation cardiaque par stimulateur peut améliorer les symptômes et la FEVG. Il serait intéressant d'évaluer l'intérêt de l'implantation d'un stimulateur de resynchronisation cardiaque chez les patients avec SA en bas débit, particulièrement ceux sans réserve de flux. Le statut fonctionnel, les paramètres échographiques pourraient être modifiés et permettent de retenir ou non l'indication d'un remplacement valvulaire [337], [338]. Il serait aussi important de connaître la démarche optimale: resynchronisation puis éventuel remplacement valvulaire, ou remplacement valvulaire puis éventuelle resynchronisation?

La fibrillation atriale est aussi fréquemment responsable de la baisse du volume d'éjection systolique chez les patients atteints de SA, et ce quelle que soit la FEVG[339]. Dans les études présentées dans cette thèse, la fibrillation atriale elle-même était aussi souvent retrouvée comme un prédicteur de mortalité. Une prise en charge spécifique des troubles du rythme atriaux avant et après intervention est donc probablement nécessaire, et doit être investiguée dans de futurs travaux de recherche.

Le débit antérograde du VG est aussi très dépendant de la présence d'autres valvulopathies. Plusieurs études ont rapporté l'impact sur la mortalité des insuffisances aortiques après TAVI[169]. Or, ces dernières peuvent-être associées à une augmentation du volume d'éjection ventriculaire gauche. On pourrait donc s'attendre à une atténuation de l'effet positif sur la survie d'une amélioration du volume d'éjection, qui pourrait dans certains cas traduire une amélioration de la fonction ventriculaire, ou au contraire être le signe d'une insuffisance aortique significative. Dans l'étude 2 de cette thèse, il existait une corrélation positive entre la présence d'une fuite modérée à sévère, et le volume d'éjection ventriculaire après TAVI. Néanmoins, l'association entre un bas débit post-TAVI et la mortalité à long terme persistait

malgré l'ajustement pour la présence d'une fuite aortique modéré à sévère. L'existence d'une fuite aortique chez un patient ayant un volume d'éjection faible a probablement un effet néfaste sur la survie, car le ventricule n'est pas à même de générer un débit normal. Dans l'étude d'Anjan et al.[311], la présence d'une insuffisance aortique modérée ou sévère en post-TAVI était aussi associée à une augmentation du volume d'éjection ventriculaire gauche post-TAVI. Néanmoins, l'insuffisance aortique n'était pas un prédicteur indépendant de mortalité à 1 an. Par ailleurs, l'augmentation du volume d'éjection en post-procédure ne pouvait pas être retenu comme seul facteur d'amélioration du devenir des patients, car il n'y avait pas de différence de mortalité entre les patients ayant, ou n'ayant pas d'amélioration de 20% du volume d'éjection, lorsque l'analyse était restreinte aux patients sans fuite modérée ou sévère.

Une insuffisance mitrale associée à la SA peut être responsable d'une baisse du volume d'éjection ventriculaire gauche, et peut avoir un impact significatif sur la survie[311], [340]–[342]. Dans l'étude 2 de cette thèse, la présence d'une insuffisance mitrale après procédure était associée avec une mortalité à long terme accrue en analyse multivariée. Cependant, dans une analyse récente de l'essai PARTNER[342], la présence d'une insuffisance mitrale modérée ou sévère ne prédisait pas le devenir des patients à 2 ans après un TAVI. Les patients ayant une SA bas débit classique ont plus fréquemment une insuffisance mitrale modérée ou sévère, du fait de la dilatation ventriculaire gauche, avec dilatation de l'anneau mitral responsable d'insuffisances mitrale secondaires[213]. Ces patients sont ceux qui vont améliorer le plus leur insuffisance mitrale après TAVI[341]. Ce résultat est progressif, car il nécessite un remodelage inverse ventriculaire gauche qui peut prendre plusieurs mois. Le volume d'éjection ventriculaire gauche reste donc diminué dans les jours qui suivent la procédure de TAVI, ce qui est associé à une mortalité accrue comme cela a été observé dans l'article 2 de cette thèse. Les nouvelles techniques percutanées comme le MitraClip, pourraient donc s'avérer avantageuses chez ces patients avec SA en bas débit, notamment lorsque la FEVG ventriculaire gauche est altérée, ce

qui rend le risque chirurgical très élevé. Il serait aussi intéressant d'évaluer la prise en charge combinée par voie percutanée (TAVI et Mitraclip par exemple) en comparaison à la chirurgie de remplacement des deux valves, ou à l'implantation d'un TAVI seul. D'autres causes de diminution du débit, comme la présence d'une sténose mitrale, une insuffisance tricuspidiennne significative ou une dysfonction ventriculaire droite doivent aussi être considérées lors de l'évaluation de tout patient atteint de SA[339], [343]. Leur prise en charge optimale reste à préciser.

CHAPITRE VIII: ARTICLE 3

VALVE TISSUE CHARACTERIZATION BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN CALCIFIC AORTIC VALVE DISEASE

Florent Le Ven, MD, MSc, Helena Tizón-Marcos, MD, MSc,* Christina Fuchs, MD, Patrick Mathieu, MD, Philippe Pibarot, DVM, PhD, FAHA, and Eric Larose, DVM, MD, FRCPC, FAHA

Canadian Journal of Cardiology 30 (2014) 1676-1683

Département Multidisciplinaire De Cardiologie, Institut Universitaire de Cardiologie et de pneumologie de Québec, and Faculté de Médecine de l'Université Laval, Québec, Québec, Canada

Introduction

Calcific aortic valve disease (CAVD) is a significant cause of morbidity, affecting 10%-15% of the population older than 65 years[344]. Current American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology practice guidelines recommend serial measurements of AV gradients and effective orifice area in patients with hemodynamically significant CAVD to measure the progression of stenosis. Furthermore, these guidelines recommend AV replacement in patients with severe aortic stenosis who have symptoms or left ventricular systolic dysfunction or who undergo coronary artery bypass grafting or other cardiac surgery. There is compelling epidemiologic and histopathologic data suggesting that CAVD is

not a purely degenerative process but rather is an active and multifaceted disease that involves atherosclerotic-like and elastocalcinosis-like processes, including local inflammation, lipid deposition, and mineralization[16], [40], [345], [346]. However, despite some similarities with atherosclerotic diseases, prospective studies evaluating 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitors (statins) have failed to demonstrate any reduction of stenosis progression[49], [53], [54]. These findings underline the fact that the pathobiological characteristics of CAVD are complex and may rely on the intricate interactions between lipids, fibrosis, and mineralization at different stages of the disease[347], [348]. Therefore, identification and quantification of different tissue components of valves in CAVD would enhance our understanding of the pathologic process and could provide valuable end points for future interventional studies. Multidetector computed tomography (MDCT) accurately measures AV mineralization but not the other components of diseased cusps, including fibrous and lipid tissues, because of important overlap of Hounsfield units[349]. In addition, MDCT exposes patients to ionizing radiation, which makes alternative imaging methods desirable for yearly follow-up studies of chronic diseases such as CAVD. In contrast, magnetic resonance imaging (MRI) uses a strong magnetic field and radiofrequency pulses to precisely discriminate tissue components with superior contrast and high resolution without ionizing radiation. We have previously reported that MRI allows quantification of fibrous, lipid, and mineralized tissues within atherosclerotic plaques with good accuracy and reproducibility[350], [351]. As a first step in determining the potential use of MRI for tissue characterization of AV cusps, we examined whether MRI could accurately differentiate and quantify different tissue components in surgically explanted valves.

Methods

Sixteen patients with severe aortic stenosis who were referred for AV replacement surgery were studied. From these patients, a total of 30 cusps were explanted during surgery and were immediately frozen at 80°C until thawing and imaging study. The study protocol was approved by our institutional ethics committee, and all patients gave informed written consent.

Ex vivo magnetic resonance imaging

Individual cusps were placed flat in a Petri dish moistened with physiological saline solution. Imaging was performed with a 1.5 T MRI system (Philips Healthcare, Best, the Netherlands) using a 23-mm circular receiver coil placed 25 mm (1 inch) above the specimen. After a localizer sequence in the 3 standard planes, each leaflet was imaged by T1-weighted (T1w) (repetition time [TR], 500 ms; echo time [TE], 13 ms), moderate T2-weighted (T2w) (TR, 2550 ms; TE, 50 ms), and proton density weighted (PDw) (TR, 2550 ms; TE, 12 ms) spin-echo sequences. Imaging was performed in the transverse plane with slices parallel to the longest side of the triangular leaflet to facilitate subsequent coregistration for histopathologic analysis. Slice thickness was set at 1.5 mm with a 1.5-mm gap between slices and a matrix of 224 × 224, yielding an in-plane resolution of 200 μm (Fig. 1).

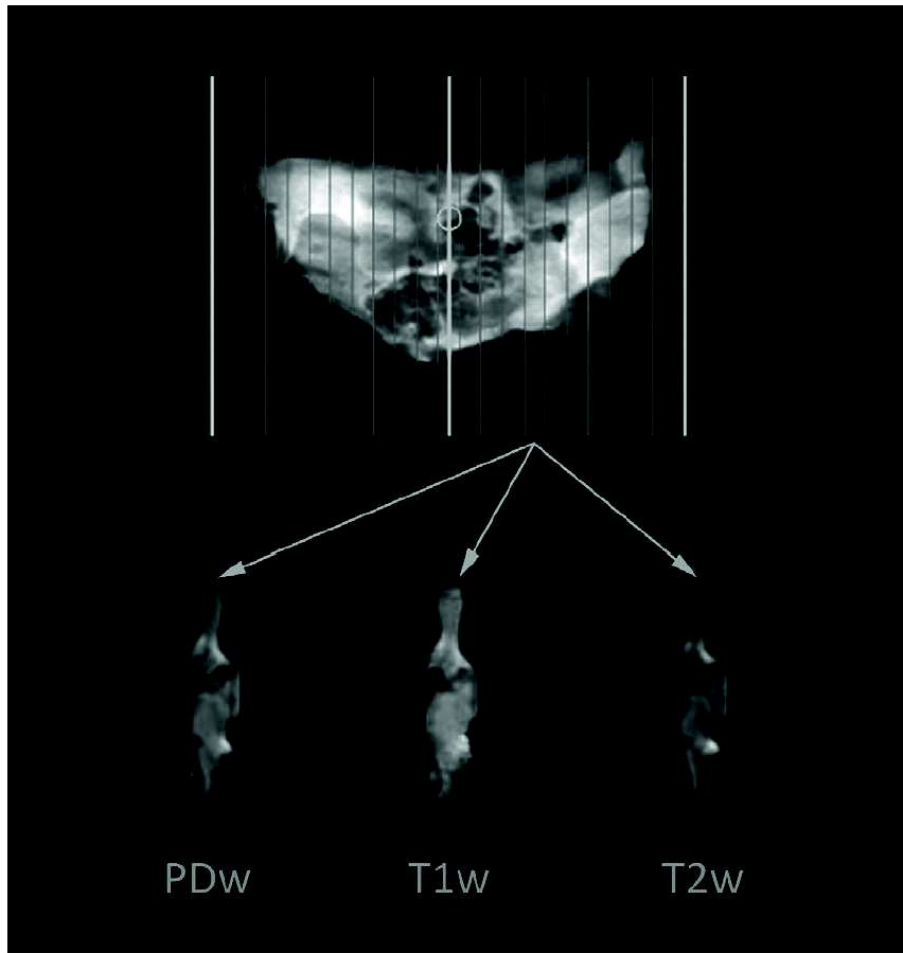


Figure 1. Multiparametric magnetic resonance imaging of aortic valve leaflet in proton density–weighted (**PDw**), T1-weighted (**T1w**), and T2-weighted (**T2w**) sequences in matching slices.

We did not use fat-saturation sequences or any specific postprocessing technique to avoid source image alteration. Morphometric measurements and median grey values of valve cusp tissues by MRI The imaging sequences were designed to discriminate between 3 main tissue types: mineralized (darker in all 3 sequences), fibrous (lighter in all 3 sequences) or lipid rich (lighter in T1w and PDw images but darker in T2w images), as previously described by our group and others[350]. Each cusp was imaged in 16-22 transverse slices, depending on their total size (full coverage of leaflets), and each slice was imaged in T1w, PDw, and T2w sequences. Matching T1w, PDw, and T2w images of a single slice were displayed side by side offline.

Three experienced MRI readers blinded to histologic data consensually identified a total of 492 discrete regions of interest (ROI) within 30 valve leaflets (1-4 ROI per slice). This blinded approach reproduced a clinical scenario in which the MRI reader interprets structures based on discrete regions of a given signal intensity (qualitative visual classification) but without knowing histopathologic results. The ROI corresponded to discrete areas of signal intensity. Each area was manually delimited on T1w images and automatically reproduced on matched PDw and T2w images using image analysis software (Image J, National Institutes of Health, Bethesda, MD); surface areas were measured for each region of interest, and median grey values of each region of interest were determined for each of the 3 sequences.

Morphometric measurements and nature of valve leaflet tissues by histopathologic features.

After imaging, each cusp was frozen in Tissue-Tek OCT (VWR International, Ville Mont-Royal, QC, Canada) embedding medium and cut into 3-mm thick serial sections matching the slices imaged by multiparametric MRI. Tissues were not decalcified to maintain tissue architecture for morphometric analysis. Specific stains were used to identify tissue types: picrosirius red combined with polarized light microscopy for fibrosis, oil red O for lipids, and hematoxylin and eosin for general architecture and documentation of mineralization, as previously described by us and others[352], [353]. Histopathologic slides were digitized, and the matching collagen, calcium, and lipid stains were displayed side by side. Tissue slices were precisely matched to MRI imaging planes by a technician trained in this skill. As demonstrated in Figures 1 and 2, the technician had the image from the MRI localizer with the precise distance and angle from edge to edge for each slice.

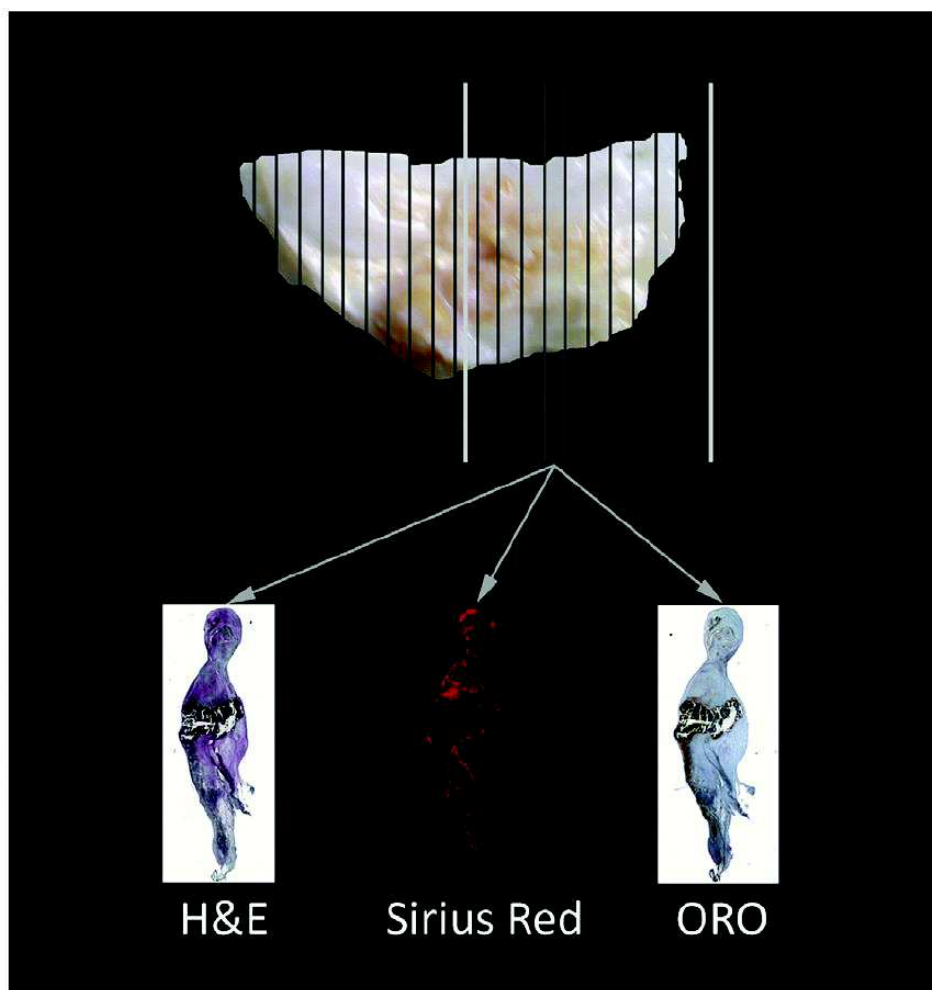


Figure 2. Histopathologic analysis of aortic valve leaflet with hematoxylin and eosin (**H&E**), picrosirius red (**Sirius Red**) and polarized light, and oil red O (**ORO**) in matching slices coregistered with multi-parametric magnetic resonance images from [Figure 1](#).

He then identified the location corresponding to each of the 16-22 MRI imaging planes on the leaflet specimen and sequentially “shaved” the corresponding slices. The result was a histologic specimen that was highly precisely coregistered to the MRI imaging plane. The investigators performing analysis were blinded to the technician’s methodology. Two experienced readers consensually identified and delineated the ROI corresponding to the 3 tissue types, and a tissue map was generated for each slice (Figs. 2 and 3).

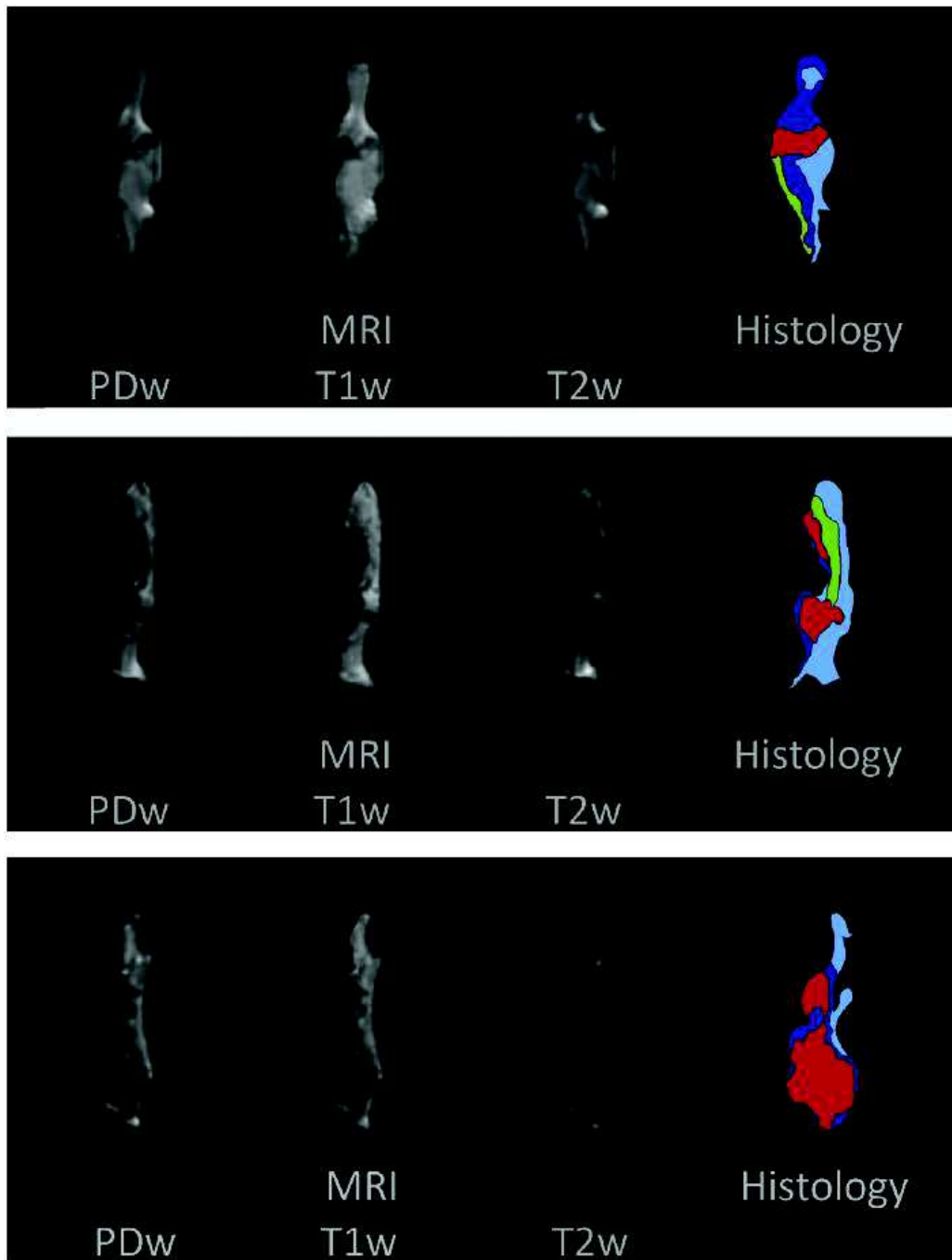


Figure 3. Comparison of multiparametric magnetic resonance images and coregistered histopathologic specimens. Mineralized tissue is represented in **red**, lipid-rich tissue in **green**, and fibrous tissue in **blue** (**dark blue** = densely packed collagen; **light blue** = loosely packed collagen). MRI, magnetic resonance imaging; PDw, proton density weighted; T1w, T1 weighted; T2w, T2 weighted.

Statistical analysis

Morphometric measurements of fibrous, lipid, and mineralized ROI were compared for MRI vs histopathologic analysis by Kendall-Tau correlation and Bland-Altman analysis for square pixel area of each region of interest. The median grey levels for mineralized, fibrous, and lipid ROI were compared within each MRI sequence (T1w, PDw, and T2w) using the Kruskal-Wallis test. This comparison was also performed specifically for fibrous vs lipid ROI (excluding mineralized) because the grey level of calcium is typically very different from the 2 other tissues and the differentiation of lipid vs fibrous tissue remains a challenge with currently available modalities. In addition, to better standardize the multiparametric approach to tissue characterization, we developed tissue scores (TSs) from multinomial logistic regression, with histologic tissue type as the dependent variable. Receiver operating characteristics were determined to identify optimal cutoff for fibrous, lipid, and mineralized tissues identified by these TSs. All statistical analyses were performed with Stata 11 (StataCorp LP, College Station, TX).

Results

Patient characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	N = 16
Age, y	67.0 ± 13.0
Female sex, %	25.0
Weight, kg	72.0 ± 16.0
Body surface area, m ²	1.78 ± 0.23
Body mass index, m/kg ²	26.7 ± 4.9
Metabolic syndrome, %	53.0
Diabetes mellitus, %	19.0
Dyslipidemia, %	75.0
Hypertension, %	81.2
Active smoking, %	19.0
Peripheral vascular disease, %	60.0
Coronary artery disease, %	37.5
Total cholesterol, μmol/L	4.6 ± 1.1
Triglycerides, μmol/L	1.6 ± 0.4
LDL cholesterol, μmol/L	2.5 ± 0.98
HDL cholesterol, μmol/L	1.3 ± 0.4
Fasting glucose, mmol/L	5.8 ± 0.9
Aortic valve area, cm ²	0.79 ± 0.18
Mean transaortic gradient, mm Hg	49.0 ± 16
Bicuspid aortic valve, %	31.0
Left ventricular ejection fraction, %	54 ± 10

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

Four hundred ninety-two distinct ROI were identified by consensus between 3 experienced MRI readers on matching T1w, PDw, and T2w sequences, without knowledge of corresponding histopathologic characteristics. Four hundred ninety two matching ROI were identified by consensus by 2 histology readers on matching tissue slices, without knowledge of corresponding MRI interpretation. Histologic interpretation after tissue staining yielded 28% mineralized ROI (138 of 492), 29% lipid-rich ROI (143 of 492), and 43% fibrous ROI (212 of 492). Correlations between areas measured by MRI and matching areas measured by histologic

examination were very strong for histologically defined mineralized ROI (Kendall's $\tau = 0.97$; $p < 0.0001$), lipid-rich ROI ($\tau = 0.96$; $p < 0.0001$), and fibrous ROI ($\tau = 0.96$; $p < 0.0001$) (Fig. 4).

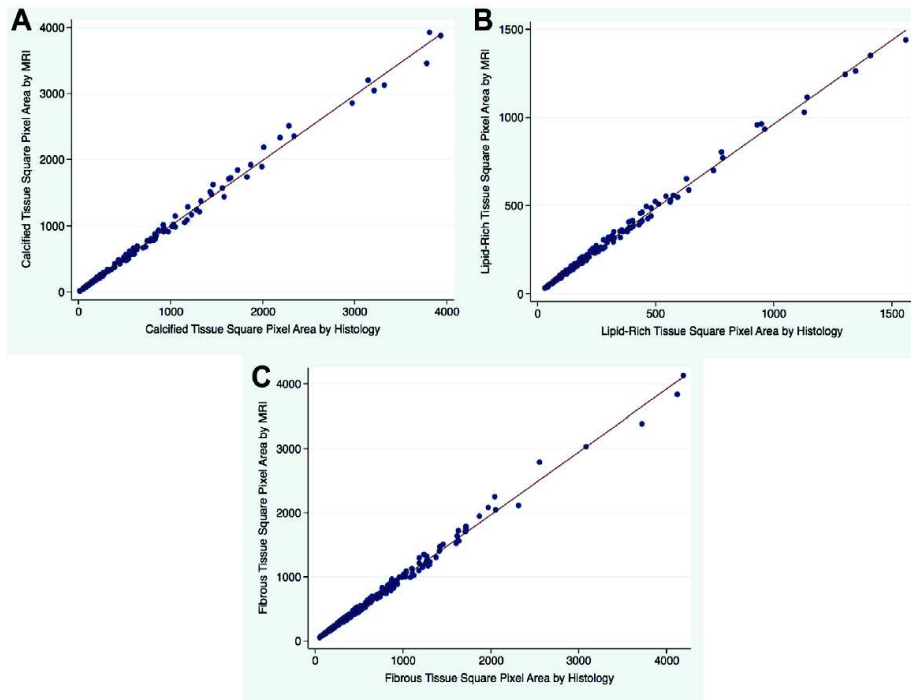


Figure 4. Correlation between pixel areas of regions of interest by magnetic resonance imaging (MRI) and histologic examination for (A) mineralized, (B) lipid-rich, and (C) fibrous tissues.

Bland Altman analysis confirmed excellent agreement between MR images and histologic specimens for measurement of each region of interest, whether mineralized (95% confidence interval [CI], 155-149 pixels; Lin's concordance correlation coefficient (ρ_c), $p < 0.0001$), lipid-rich (95% CI, 51-41 pixels; ρ_c $p = 0.0001$) or fibrous tissues on histologic analysis (95% CI, 110-104 pixels; ρ_c $p = 0.002$) (Fig. 5).

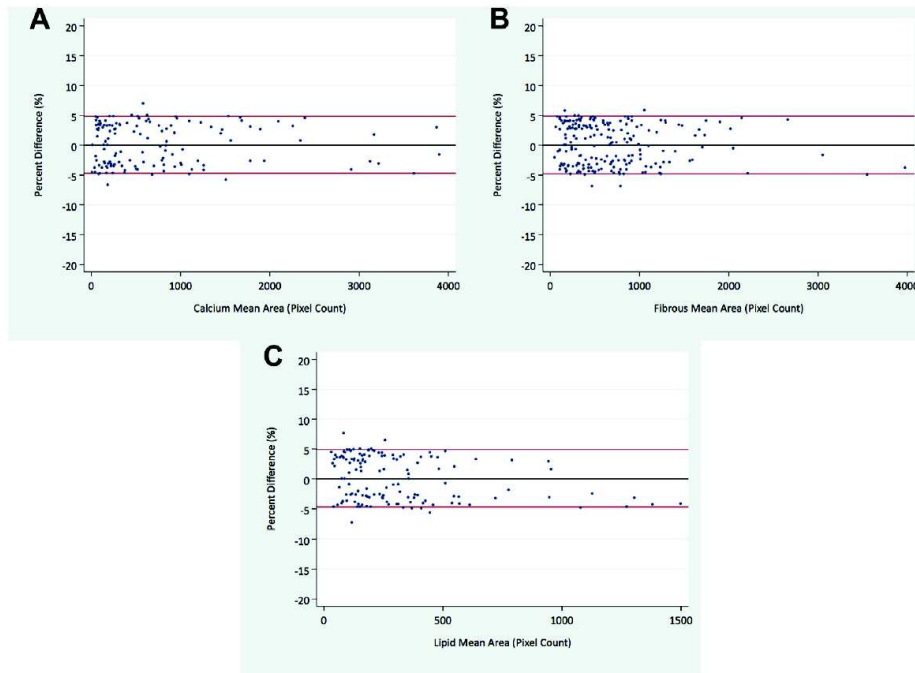


Figure 5. Bland-Altman analysis for pixel areas of regions of interest by magnetic resonance imaging vs histologic specimens for (A) mineralized, (B) lipid-rich, and (C) fibrous tissues.

On T1w MRI, median grey values for the ROI defined as mineralized tissue from matching histologic specimens differed significantly from both lipid and fibrous ROI ($p < 0.0001$). Median grey values were also significantly different for all 3 tissue types in T2w and PDw sequences ($p < 0.0001$). Because grey values are typically very low for calcium in these sequences, and much lower than either lipid-rich or fibrous tissues, we also performed a direct comparison of grey values for lipid vs fibrous tissue to determine whether these tissues could be readily differentiated from each other (Table 2).

Table 2. Median grey values by imaging sequence according to tissue type

Sequence	Mineralized tissue	Fibrous tissue	Lipid-rich tissue	<i>P</i> for lipid tissue vs fibrous tissue	<i>P</i> overall
T1w	29 (25-32)	227 (222-231)	136 (128-143)	<0.0001	<0.0001
PDw	19 (16-22)	226 (221-230)	112 (106-118)	<0.0001	<0.0001
T2w	20 (16-23)	219 (213-225)	91 (85-98)	<0.0001	<0.0001

Median (95% confidence interval) grey value measurements for each tissue were compared for each imaging sequence using the Kruskal-Wallis test. PDw, proton density weighted; T1w, T1 weighted; T2w, T2 weighted.

To characterize valve cusp tissues with the greatest possible accuracy, we integrated data from all 3 MRI sequences by developing an equation derived from multinomial logistic regression: the TS equation [TS = 1.32 + (0.013 x T1w grey value) - (0.0081 x T2w grey value) - (0.0014 x PDw grey value)] identified mineralized tissue (defined as TS < 1.5) with 84.4% sensitivity and 99.3% specificity, fibrous tissue (TS 1.5-2.5) with 91.5% sensitivity and 65.1% specificity, and lipid-rich tissue (TS > 2.5) with 43.7% sensitivity and 94.8% specificity. The TS provided good to very good accuracy for predicting valve leaflet components, whether lipid-rich tissue (area under the curve [AUC], 0.72), fibrous tissue (AUC, 0.81), or mineralized tissue (AUC, 0.92) (Table 3).

Table 3. Characteristics (95% confidence interval) of the multiparametric magnetic resonance imaging tissue equation for determination of valve leaflet tissue compared with the histopathologic reference standard

Characteristics	Mineralized tissue	Fibrous tissue	Lipid-rich tissue
Prevalence, %	26 (22-31)	49 (44-54)	25 (21-29)
Sensitivity, %	84.4 (76.2-90.6)	91.5 (86.8-95.0)	43.7 (33.9-53.8)
Specificity, %	99.3 (97.6-99.9)	65.1 (58.3-71.5)	94.8 (91.8-97)
Youden index	0.83	0.56	0.39
Likelihood ratio for positive test result	128 (32.2-512)	2.62 (2.17-3.17)	8.46 (5.01-14.3)
Likelihood ratio for negative test result	0.157 (0.101-0.243)	0.13 (0.0816-0.207)	0.594 (0.5-0.705)
Odds ratio	817 (202- + ∞)	20.2 (11.4-35.6)	14.3 (7.59-26.8)
Positive predictive value, %	97.9 (92.5-99.7)	71.3 (65.4-76.8)	73.8 (60.9-84.2)
Negative predictive value, %	94.7 (91.6-96.9)	89 (83-93.5)	83.5 (79.2-87.2)

Discussion

This is the first study to identify and precisely quantify by MRI the tissue components within human AV cusps in severe CAVD. The ability to quantify lipid and fibrous components beyond the simple calcium burden, traditionally measured by CT, may have several important clinical and research implications. Although mineralized tissue is not the most prevalent component of valve leaflets in severe aortic stenosis, calcification of the AV has been extensively studied because of ease of measurement and important impact on biomechanics and hemodynamics of the valve. The presence and extent of AV mineralization is associated with calcification of the aorta and carotid arteries[354], [355], and is considered to be the major culprit of aortic stenotic

disease, being a determinant of the progression rate and a predictor of clinical outcomes[49], [82], [356]. Along with mineralization, fibrosis is an important component of CAVD that may contribute to reduction of the valve orifice area. In a recent study[357], we found that the total weight of the valve correlates better with the preoperative hemodynamic severity of the stenosis (ie, transvalvular pressure gradient) than does the valve calcium weight, thus emphasizing the important contribution of other tissue components to the disease process. Accordingly, in the present study, we found that close to 60% of the valve leaflet is composed of non-mineralized tissue about half being fibrous tissue and half lipid-rich tissue. Other prominent tissue components of CAVD are lipids, which accumulate within the fibrous layer of aortic cusps. Although it has been shown that lipid mediated inflammation plays an important role in the development of CAVD, several randomized clinical trials have nonetheless failed to demonstrate any beneficial effect of statin therapy to slow or prevent the progression of CAVD[53], [54], [358]–[364]. One potential reason for the absence of benefits from statins in these clinical trials is that the disease process in the patients studied was potentially too advanced. Therefore, changes in valve leaflet composition that precede the final stage of CAVD may help to identify earlier potentially reversible stages of the disease process that could respond to medical therapy. Among clinically available imaging modalities, Doppler echocardiography is currently the standard for evaluation and follow-up of CAVD. This technique provides reliable hemodynamic assessment of stenosis severity but only semiquantitative estimation of valve mineralization, without any possibility to identify fibrous and lipid tissues. Echocardiography may also be limited by poor acoustic windows and is strongly operator dependant. MDCT has been shown to be accurate for in vivo quantitation of AV mineralization and anatomic orifice area[365], [366]. In addition, previous studies have reported a correlation between calcification measured by MDCT and the hemodynamic indices of stenosis severity[224], [367]. However, there are important overlaps in Hounsfield units

between lipid and fibrous tissues and between iodinated contrast and mineralized tissue, leading to lack of accuracy in tissue discrimination[349]. This is an important limitation considering that several patients may have severe stenosis despite minimal valve mineralization[224]. Furthermore, the use of ionizing radiation in MDCT presents an important obstacle when considering serial imaging studies to assess yearly progression. Although multiparametric MRI is typically performed in the clinical setting to determine the different components of cardiac masses, including those related to cardiac valves[368], there is so far no study that has provided a detailed MRI analysis of aortic cusps. MRI is a potential radiation-free substitute to MDCT that allows serial testing in patient follow-up and could be useful to assess valve tissue composition and its progression over time in future mechanistic or interventional studies. MRI could measure calcium and also fibrous and lipid-rich tissues, which may enhance risk stratification in patients with CAVD. Furthermore, beyond global leaflet composition, tissue distribution within the leaflets may eventually prove to be of clinical relevance. Potential applications and future perspectives

The advantages of AV leaflet tissue characterization would be the early detection and longitudinal follow-up of valvular lesions, which may be useful for risk stratification, determination of optimal timing for surgery, patient selection for future medical therapies, or a combination of these factors. CT provides a quantitation of only the mineralized component of the valvular tissues and not the fibrous or lipid-rich components. Statins failed to slow the progression of aortic stenosis. However, recent studies revealed that the lipoprotein(a) pathway may play an important role in the pathogenesis of aortic stenosis and could thus represent a promising therapeutic target[29], [369]–[371]. Valve tissue characterization by MRI would provide a highly valuable intermediary phenotype to assess the effect of medications targeting this pathway in a first proof-of concept randomized controlled trial.

The TS proposed in this study appears to accurately predict the different tissue components of AV leaflets. However, further studies are needed to validate its accuracy and reproducibility in independent cohorts. Lower accuracy of MRI in the identification of lipid-rich tissues has brought to light the complexity of these types of tissues and the need for more accurate techniques and sequences[372], [373]. In addition to multiparametric imaging, the use of contrast agents (CAs) or biological markers may potentially improve the detection of leaflet components. Gadolinium CAs enhance the discrimination of fibrous vs lipid tissues and neovascularization in atherosclerosis[351], [374]. Recently, several advances in MRI CAs have allowed the identification of inflammatory changes in the vessel wall and AV leaflets of rabbits[375], [376]. Therefore, the refinement of dedicated CAs may further improve valve leaflet characterization beyond the TS developed here. Spectroscopy and relaxation time mapping sequences would theoretically represent more effective methods for tissue characterization, although they are not necessarily more efficient in their current iterations. Although these techniques are commonly used for larger static structures (brain for instance), they remain challenging in cardiology because of respiratory and cardiac motions in the context of lengthy imaging sequences. Recent investigations on myocardial fibrosis quantification with T1 mapping and myocardial iron overload with T2* mapping have been reported and appear promising when applied to larger structures such as left ventricular myocardium[282], [377]. However, their application to imaging of more discrete structures such as valve leaflets (1-2mm thick vs 10-12mm thick for myocardium), especially when moving rapidly amid flowing blood, would require much development. Cardiac magnetic resonance (CMR) tissue characterization might be less reliable if the tissues of interest were less abundant, as in less severe aortic stenosis. The lower proton count would likely lead to a signal decrease. To sort out this issue, further studies on CMR characterization should be performed in animal models and necropsy or transplant recipient specimens with normal AVs and mild to moderate stenosis.

Limitations: MRI has limited spatial resolution, and the potential benefit of thinner slice acquisitions is often counterbalanced by a significant decrease in signal-to-noise ratio. In our study, 1 MRI slice corresponds to 500 histologic slices, which may alter the precision of the technique. Nevertheless, this apparent limitation may be an advantage when promptly determining the average tissue composition of a whole leaflet. Our work is limited to ex vivo AV tissue characterization. Nevertheless, it represents a necessary first step toward further in vivo studies and clinical applications. In the present study, we used hematoxylin and eosin to detect mineralized areas, which is less sensitive compared with other staining methods (von Kossa and alizarin red); however, by using this simple analysis we found very good agreement between tissue section analyses and MRI. In patients, MRI determines the components of carotid atherosclerosis with excellent accuracy because of the proximity of the carotid arteries to the surface receiver coil and their limited motion[378]. Conversely, valve leaflets are thin and fast-moving structures that are further from the receiver coil (antenna). To determine the leaflet tissue composition, multiple spin-echo sequences are required in the multiparametric approach devised here. Current spin-echo techniques require acquisition times that lead to motion artifacts in fast-moving leaflets. Therefore, this multiparametric approach is not yet feasible in vivo with the existing commercially available technology. Furthermore, identification of nonmineralized tissues in vivo should prove to be less accurate than mineralized tissue and should be good at best. However, recent developments on both hardware and software components of MRI, such as ultrafast spin-echo sequences, enhanced cardiac and respiratory gating, valvetracking methods, and larger numbers of channels on receiver coils, will improve acquisition time and limit artifacts in the near future and could contribute to transitioning this approach to imaging of AV leaflets in patients. Although higher field-strength imaging, including 3T systems, improves signal-to-noise ratio, it is also more sensitive to flow

artifacts[379]. Thus, the expected increase of performance in tissue characterization using 3T might be mitigated and will require sequence tweaking.

Conclusions

This study shows that multiparametric ex vivo MRI is able to accurately identify and quantify valve tissue composition in CAVD. The discrimination and quantification of AV cusp components may lead to new diagnostic strategies and may eventually serve as a valuable research tool to enhance our understanding of the pathobiological process of CAVD. This novel approach now needs to be adapted and validated in vivo.

Funding Sources:

This study was funded in part by a research grant (No. MOP 114997) from the Canadian Institutes of Health Research and by the “Fondation de l’Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec” (Québec, Québec, Canada). FLV is supported by a clinical and research fellowship from the “Fédération Française de Cardiologie” (Paris, France). PP directs the Canada Research Chair in Valvular Heart Disease. EL is a research scholar of the “Fonds de recherche du Québec-Santé” (Québec, Québec, Canada).

Disclosures

The authors have no conflicts of interest to disclose.

RÉSUMÉ ET DISCUSSION DE L'ARTICLE 3

Résumé

Introduction : La calcification valvulaire aortique affecte 10 % à 15 % de la population âgée, provoquant une morbidité et une mortalité considérables. Il n'y a pas de technique d'imagerie qui permette d'évaluer la composition du tissu de la valve in vivo. Nous avons ainsi évalué si l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique pouvait caractériser et quantifier les tissus riches en tissus lipidiques, fibreux et minéralisés au niveau des feuillets de la valve aortique (VA).

Méthodes : Les feuillets de la VA ont été prélevés sur des patients présentant une sténose aortique sévère lors d'une chirurgie de remplacement valvulaire. Les feuillets aortiques ont été imagés ex-vivo par IRM 1,5T en utilisant 3 séquences en écho de gradient avec pondération T1, T2 modéré, et en densité de protons (T1w, T2w, et PDw). L'analyse histopathologique a été réalisée sur des coupes appariées afin d'identifier et de mesurer les tissus minéralisés, fibreux et riche en lipides. L'aire et la moyenne des valeurs de niveau de gris ont été mesurées pour les 3 pondérations par un logiciel standardisé.

Résultats : Quatre cent quatre-vingt-douze régions d'intérêt issues de 30 feuillets de la VA ont été étudiées. La surface totale des feuillets et l'aire des tissus minéralisés ($P < 0,0001$), fibreux ($P < 0,002$), et riches en lipides ($P < 0,0001$) mesurées par IRM correspondaient étroitement à celles mesurées par histopathologie. Les 3 pondérations ont fourni une discrimination significative entre les valeurs de niveau de gris pour les tissus minéralisés, fibreux, et riches en lipides ($P < 0,0001$ pour T1w, T2w modéré, et PDw). Une équation, intégrant les données de valeurs de niveau de gris des 3 pondérations, a permis à l'IRM multiparamétrique d'identifier

les composantes du feuillet de la valve avec une aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) de 0,92, 0,81, et 0,72, respectivement.

Conclusions : Les caractéristiques des feuillets de la VA, y compris la composition, la distribution et l'aire des tissus, peuvent être mesurées avec succès par IRM multiparamétrique avec une bonne, voire excellente, précision.

Les deux premiers articles présentés dans cette thèse ont mis en évidence l'intérêt majeur de la mesure du débit cardiaque chez les patients atteints de SA. Lorsque les patients sont en bas débit, présentent une surface valvulaire inférieure à 1 cm², et des gradients transvalvulaires bas, il est souvent difficile d'affirmer avec certitude que la sténose valvulaire est sévère, surtout lorsqu'il n'existe pas de réserve de flux en échographie de stress à la dobutamine. Une des solutions possibles est l'utilisation du score calcique valvulaire qui corrèle bien avec la sévérité de la sténose[223], [226], et est un paramètre indépendant du débit. Cette technique présente tout de même certaines limites, comme le fait d'être un examen irradiant, et de ne pouvoir analyser que le calcium valvulaire.

D'autres composants, comme le tissu fibreux, peuvent contribuer de façon importante à la réduction de l'aire valvulaire. En effet, le poids total des valves explantées est mieux corrélé aux paramètres hémodynamiques de sévérité de la sténose, que le poids du calcium valvulaire, ce qui indique que les tissus non calciques ont aussi un rôle important dans la sévérité de la SA [357].

Discussion

Un des objectifs de mon doctorat était donc d'étudier des alternatives au score calcique valvulaire dans les situations où les données de volume d'éjection, de gradient moyen et d'aire valvulaire aortique sont discordantes. Notre hypothèse était que l'analyse par IRM des valves serait plus fine que par scanner, en permettant notamment une identification des tissus fibreux

et lipidiques en plus du tissu calcique. Nous avons donc réalisé une étude de comparaison entre des coupes histologiques de feuillets valvulaire aortiques explantés, et des acquisitions IRM T1, T2 et densité de proton. Nous souhaitons savoir s'il était possible de déterminer le type de tissus par une méthode qualitative visuelle, puis une méthode semi-quantitative. Nous avons trouvé que la composition, la distribution et la surface des tissus pouvait être mesurée de façon fiable, ex-vivo, par cette technique d'IRM multiparamétrique.

Les applications potentielles d'une telle technique, si elle parvient à être utilisable in vivo, seraient donc d'aider dans le diagnostic de sévérité des SA, notamment lorsque le débit cardiaque est diminué. Elle pourrait aussi s'avérer intéressante dans l'identification des formes précoces de remodelage et d'inflammation valvulaire. En effet, comme détaillé dans le premier chapitre de cette thèse, la dégénérescence valvulaire aortique comporte des phénomènes inflammatoires actifs, faisant intervenir le métabolisme lipidique et phospho-calcique, de manière assez similaire à l'athérosclérose[7]. C'est donc tout naturellement qu'ont vu le jour des études randomisées pour tester l'efficacité des traitements hypo-lipémiant dans le ralentissement de la progression de la SA. L'essai SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), incluant 1873 patients asymptomatiques atteints de SA modérées à sévères, a comparé l'effet à long terme d'un traitement par statine associé à l'ezetimibe contre placebo. Bien que le taux de LDL était diminué dans le premier groupe, il n'y avait pas de différence significative sur l'évolution de la sténose, ni des événements rapportés à la pathologie valvulaire [54]. Une des hypothèse pouvant expliquer cette inefficacité des traitements préventifs, est qu'ils étaient initiés trop tard, lorsque la valve était déjà trop remaniée et calcifiée, de façon non réversible. La caractérisation valvulaire pourrait donc permettre de repérer plus tôt la dégénérescence de la valve aortique, afin d'identifier les patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement hypolipémiant. L'évaluation de la composition valvulaire par IRM pourrait

aussi représenter un point d'aboutissement de substitution intéressant, permettant des analyses sériées longitudinales, car cet examen est non invasif et non irradiant.

Néanmoins, cette méthode doit tout d'abord surmonter des obstacles techniques conséquents avant d'être envisageable *in vivo*.

Les méthodes présentées dans cet article utilisent des séquences echo de spin classiques qui ne disposent pas d'une bonne résolution temporelle. Cela ne pose pas de problème sur des valves explantées, comme dans ce travail, mais les mouvements des cusps *in vivo* serait source de flou cinétique, rendant l'interprétation très imprécise. Dans cette étude, une antenne de surface était utilisée très près des structures à analyser, permettant d'obtenir un bon signal et une résolution spatiale satisfaisante. *In vivo*, la valve aortique est plus à distance de l'antenne, et les structures environnantes peuvent être sources d'artefact. Des nouvelles séquences de spin echo plus rapide sont en développement, des méthodes de suivi de structure (tracking) avec "gating" cardiaque et respiratoire, ainsi que l'utilisation de nouvelles antennes multi-canaux plus performantes. L'imagerie à haut champ pourrait être aussi intéressante, avec un gain en terme de signal sur bruit, contrebalancé néanmoins par une sensibilité accrue aux artefacts [379].

L'IRM cardiaque est un examen prometteur dans le domaine des valvulopathies. Les recommandations actuelles des sociétés savantes utilisent des diamètres ventriculaires pour déterminer certaines indications opératoires[1], [2]. Ces mesures bidimensionnelles reflètent imparfaitement le remodelage cavitaire et pariétal qui s'opère en cas de valvulopathie significative. L'IRM est l'examen de référence pour la mesure des volumes des cavités cardiaques, avec une variabilité intra et inter-observateurs faible. Une analyse plus robuste des dimensions ventriculaires et des paramètres de fonction myocardique, comme la FEVG et le débit cardiaque, pourraient aider à déterminer le meilleur moment pour intervenir. Il en est de même pour la caractérisation tissulaire myocardique. Les techniques de réhaussement tardif au gadolinium, et le T1 mapping, pourront peut-être permettre de quantifier la fibrose focale et

diffuse, qui semblent corrélées à la récupération fonctionnelle cardiaque après intervention de remplacement valvulaire et au pronostic des patients atteints de SA[241], [253], [284]. Certaines équipes se sont même intéressées à l'utilisation de la spectroscopie pour quantifier la stéatose myocardique in vivo. Cette technique a permis de montrer que le taux de triglycérides intra-myocardique est élevé dans la SA au stade chirurgical, même sans symptômes, et que ce taux est associé de manière indépendante avec l'altération du strain myocardique et pouvait se normaliser après le remplacement valvulaire[380]. L'utilisation des techniques de contraste de phase pourront probablement aider dans la détermination de la sévérité des sténoses[381]. La planimétrie valvulaire sur les séquences ciné SSFP peut aussi s'avérer utile dans ce but. Les techniques de 4D flow, permettent une modélisation tridimensionnelle de la vena contracta et s'avèrent très prometteuses dans l'analyse des interactions valves-flux sanguin-aorte, notamment en cas de bicuspidie aortique[382]–[384].

CHAPITRE IX: CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les travaux réalisés au cours de mon doctorat mettent en valeur le rôle central du débit cardiaque dans la sténose valvulaire aortique, avec des implications dans le diagnostic, le pronostic, la stratification du risque et les décisions thérapeutiques qui en découlent.

Le volume d'éjection ventriculaire gauche indexé à la surface corporelle, qui permet d'estimer ce débit, est mesuré en routine pour le calcul de l'aire valvulaire aortique par équation de continuité en échocardiographie. Il doit donc être rapporté et pris en compte lors de toute évaluation de patient présentant une SA.

Une nouvelle classification de la SA en fonction du gradient moyen, de la FEVG et du volume d'éjection ventriculaire gauche est donc logique, car chaque présentation de SA a un pronostic différent, et une prise en charge thérapeutique spécifique. Quatre formes sont identifiées: les patients avec débit normal/haut gradient (DN-HG, volume d'ejection ventriculaire gauche ≥ 35 ml/m² et gradient moyen transvalvulaire ≥ 40 mmHg); ceux avec débit normal/bas gradient (DN-BG, volume d'ejection ventriculaire gauche ≥ 35 ml/m² et gradient moyen transvalvulaire < 40 mmHg); ceux avec bas débit/haut gradient (BD-HG, volume d'ejection ventriculaire gauche < 35 ml/m² et gradient moyen transvalvulaire ≥ 40 mmHg), enfin ceux avec bas débit/bas gradient (BD-BG, volume d'ejection ventriculaire gauche < 35 ml/m² et gradient moyen transvalvulaire < 40 mmHg). Cette dernière catégorie peut encore être subdivisée en fonction de la FEVG selon qu'elle soit normale ($\geq 50\%$) ou non[291], [292], [304].

La littérature est assez unanime quand à la prise en charge des patients présentant un gradient ≥ 40 mmHg (DN-HG et BD-HG), qui est la situation rencontrée dans 70% des cas environ. Le remplacement valvulaire améliore le pronostic quand les patients sont symptomatiques. L'indication est donc de classe IA, que ce soit dans les recommandations européennes ou

américaines[2], [385]. En l'absence de symptôme, il est nécessaire d'adopter une stratégie d'évaluation globale à l'aide de l'imagerie multimodale, des biomarqueurs et la réalisation de tests d'effort. Aucune distinction n'est faite dans les recommandations entre les groupes DN-HG et BD-HG. Cependant, le devenir des patients BD-HG, semble moins bon avant ou après remplacement valvulaire aortique[201], [292], [304]. Un suivi plus rapproché des ces derniers est donc souhaitable.

La forme DN-BG semble associé à un meilleur pronostic et ne paraît pas bénéficier d'un remplacement valvulaire[292], [386]. Cette catégorie hétérogène, fréquente (15 à 40%), peut s'expliquer par les discordances qu'il existe dans la définition des sténoses sévères dans les recommandations[292], [300], [314]. En effet, d'un point de vue hémodynamique, le gradient moyen correspondant à une aire valvulaire de 1 cm² se situe plutôt entre 30 et 35 mmHg que 40 mmHg[387]. Une des autres explications serait liée à l'influence de la compliance artérielle systémique et de l'hypertension artérielle, qui pourrait aboutir à un gradient de pression diminué malgré un débit normal et une sténose valvulaire serrée[388]–[390]. Bien que ces patients soient considérés comme ayant un degré moins sévère de SA, avec peu ou pas de dysfonction sous-endocardique, et un taux de BNP plus bas[292], certains d'entre eux pourraient tout de même présenter une SA sévère, comme suggéré par le score parfois très élevé, et l'efficacité rapportée du remplacement valvulaire par certains investigateurs[226]. Il faut donc envisager d'autres examens complémentaires pour essayer de mieux préciser le degré de sténose lorsque ces patients présentent des symptômes pouvant être en rapport avec la SA.

Dans la présentation BD-BG, les patients ayant une FEVG préservée semblent avoir une physiopathologie différente de ceux à FEVG altérée. Ils présenteraient une hypertrophie VG plus marquée, une cavité ventriculaire plus étroite, une fonction systolique longitudinale diminuée, un profil de remplissage restrictif, une concentration plasmatique de BNP plus élevée, une moins bonne compliance artérielle, une charge artérielle et valvulaire plus élevées, ce qui

entraîne une diminution du volume d'éjection ventriculaire gauche et un pronostic plus sombre[292]. Le bas débit transvalvulaire peut aussi être causé par d'autres phénomènes comme la présence d'une insuffisance mitrale, une fibrillation atriale, une hypertension pulmonaire et une dysfonction ventriculaire droite. Dans ce cas, l'hypertrophie concentrique peut être moins marquée. Compte tenu du pronostic médiocre et de l'efficacité du remplacement valvulaire, il semblerait que la SA BD-BG "paradoxal" représente une forme plus avancée de SA en comparaison aux autres formes avec FEVG conservée[291], [304], [386]. Il est difficile de situer ce sous-groupe dans l'histoire naturelle de la SA. Est-ce que certains patients transitionnent d'une SA modérée au stade DN-HG, pour enfin aboutir au BD-BG? Ou aboutissent-ils directement de SA modérée au stade BD-BG sans passer par le DN-HG? Certains auteurs rapportent qu'il s'agirait au contraire une forme intermédiaire entre la SA modérée et la SA DN-HG, et que le pronostic serait donc similaire à celui d'une sténose modérée[298], [314], [315]. Ces discordances entre les résultats des études peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité des patients inclus, des erreurs de mesure, la présence de patients de petite corpulence et de patients ayant réellement une SA à bas débit paradoxal. Une proportion significative des patients peuvent en fait avoir une sténose valvulaire non sévère. Dans les futures études, la sévérité devrait idéalement être corroborée par une échographie de stress ou un score calcique valvulaire afin de bien déterminer le pronostic de ces patients, ainsi que la conduite à tenir thérapeutique la mieux adaptée.

Concernant les patients atteints de SA à bas débit classique la prise en charge est moins controversée. Il s'agit du groupe de patients dont le pronostic est le plus péjoratif[3]. L'indication opératoire est recommandée (classe IIa) s'il existe une réserve de flux et que la sténose n'est pas pseudo-sévère. D'après les recommandations européennes, les indications sont moins formelles lorsqu'il n'y a pas de réserve de flux car le risque opératoire est majeur, et il se peut que le patient présente en fait une sténose pseudo-sévère [1], [2]. Cependant, ces

derniers ont une survie améliorée par la chirurgie en comparaison avec ceux traités médicalement[200], [213]. De plus, les patients qui survivent à l'intervention ont une récupération de la fonction ventriculaire gauche, une amélioration du statut fonctionnel et une survie à long terme similaire aux patients ayant une réserve de flux[209]. Un remplacement valvulaire doit donc être considéré, même chez les patients n'ayant pas de réserve de flux, si la sévérité de la sténose est avérée (aire valvulaire projetée par échographie de stress, score calcique valvulaire par scanner).

Il reste néanmoins à déterminer le type d'intervention à privilégier chez les patients en BD-BG: TAVI ou chirurgie conventionnelle?

Dans la cohorte B de l'étude PARTNER, c'est à dire les patients jugés inopérables, le TAVI était associé à un bénéfice important sur la survie chez ceux atteints de SA à bas débit classique en comparaison avec le traitement médical[304]. Il n'existait pas de différence significative entre chirurgie et TAVI chez ceux jugés à haut risque chirurgical. Cependant, les patients sans réserve de flux, et ceux avec une FEVG très altérée, étaient exclus de l'étude.

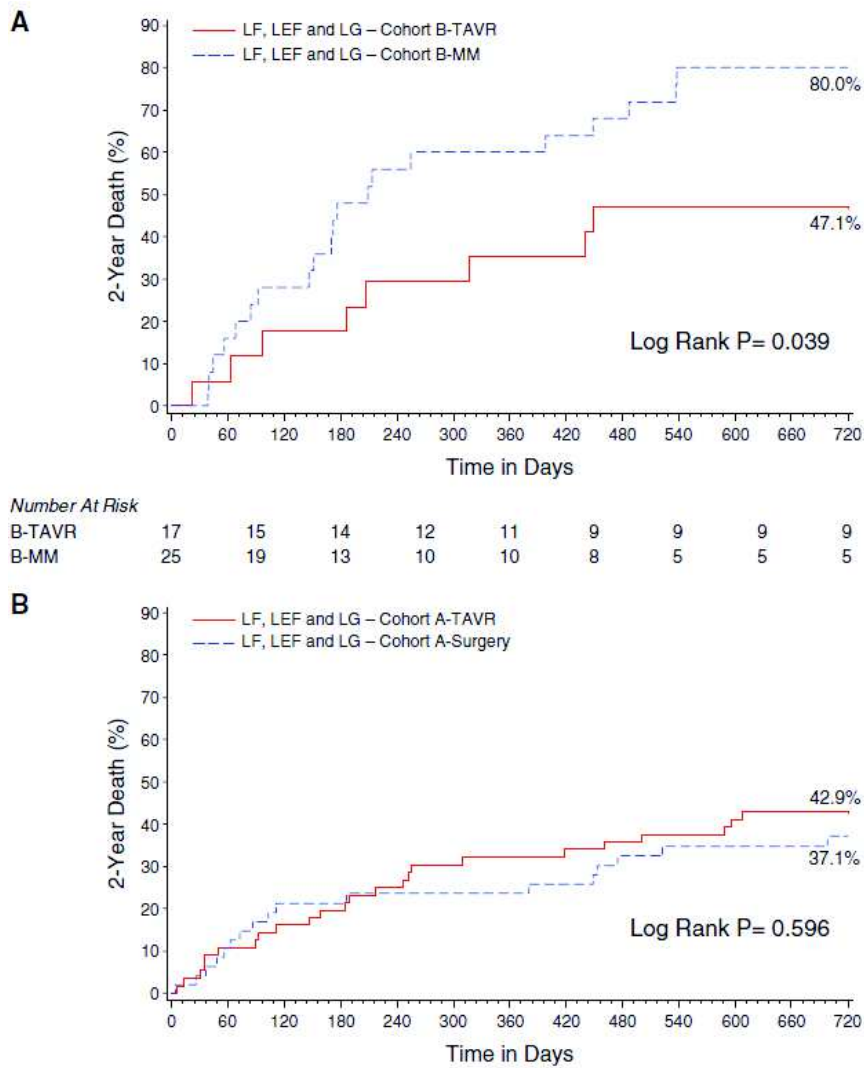


Figure 46 Comparaison de la survie des patients avec SA à bas débit classique dans l'étude PARTNER[304]

LEF : fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée (<50%) ; LF : bas débit (volume d'éjection <35ml/m²) ; LG : bas gradient (gradient moyen <40mmHg) ; MM : traitement médical ; TAVR : remplacement valvulaire par cathéter

Plusieurs autres investigations semblent indiquer que le TAVI serait associé à une récupération meilleure et plus rapide de la fonction ventriculaire gauche par rapport à la chirurgie[286], [288]. Le TAVI est aussi associé à un mismatch patient-prothèse moins fréquent[168], [391], [392], qui est connu pour avoir un effet néfaste sur le devenir des patients avec FEVG altérée, dont font partie les patients avec SA à bas débit classique.

Pour ce qui est de la SA à bas débit paradoxal, des études récentes semblent aussi indiquer une supériorité du TAVI[304]. Ceci pourrait être expliqué par la présence d'une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire du fait de la physiologie restrictive du ventricule gauche, de la petite taille de l'anneau aortique et/ou de l'aorte qui peuvent être à l'origine d'un mismatch patient-prothèse[319], [393]. La combinaison d'une sténose à bas débit paradoxal avec ce dernier est associé avec une majoration importante de la mortalité après remplacement valvulaire chirurgical[393]. Dans la cohorte A de l'étude PARTNER, (patients jugés à haut risque chirurgical), le TAVI était associé à une meilleure survie à 1 an en comparaison à la chirurgie pour les patients avec SA à bas débit paradoxal[304]. Néanmoins la différence n'était plus significative à 2 ans.

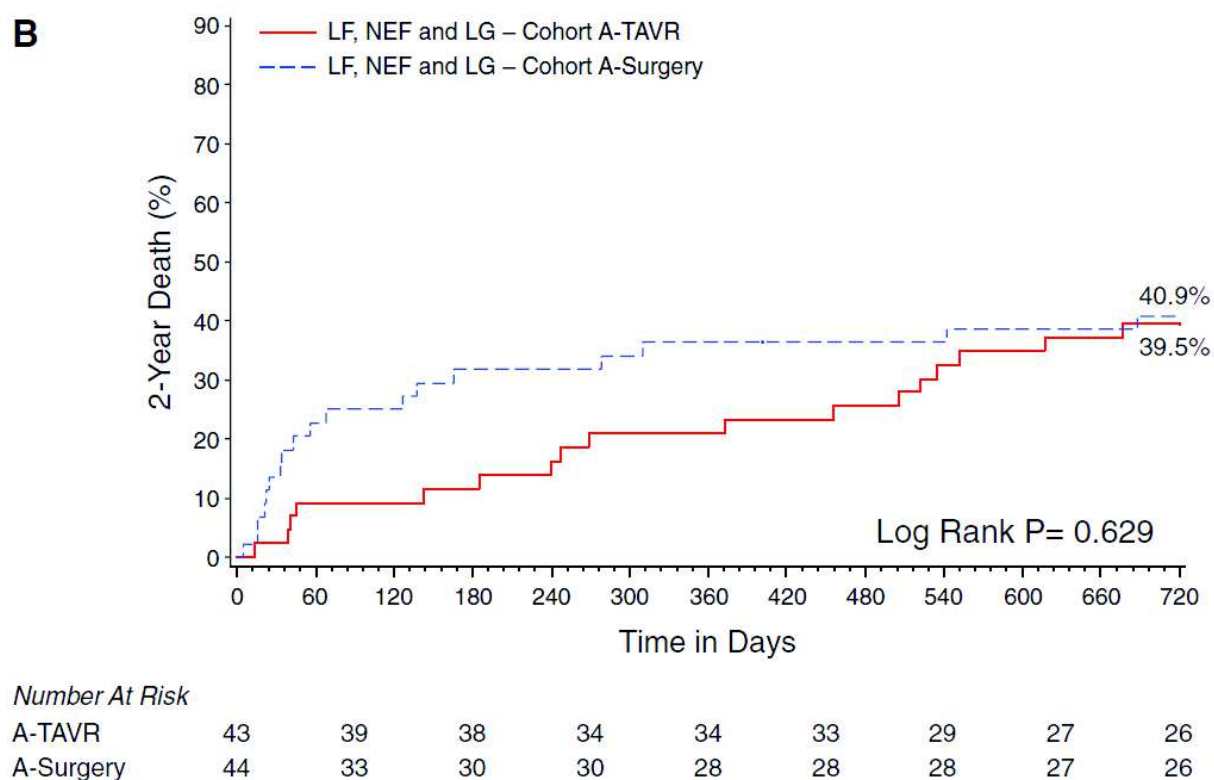


Figure 47 Comparaison de la survie des patients avec SA à bas débit paradoxal dans l'étude PARTNER[304]

NEF : fraction d'éjection ventriculaire gauche normale ($\geq 50\%$) ; LF : bas débit (volume d'éjection $< 35\text{ml/m}^2$) ; LG : bas gradient (gradient moyen $< 40\text{mmHg}$) ; MM : traitement médical ; TAVR : remplacement valvulaire par cathéter.

Ces résultats sont issus d'analyses post-hoc, avec des effectifs faibles et sont donc à interpréter avec précaution.

De nombreuses voies de recherche restent à explorer dans le domaine de la SA en bas débit. D'un point de vue méthodologique, la quantification du débit elle-même pourrait être améliorée, en tenant compte de la durée de l'éjection ventriculaire (flow rate), et en optimisant les méthodes d'indexation pour tenir compte plus précisément de la physiologie des patients. L'IRM cardiaque commence à être employée plus fortement dans l'analyse des valvulopathies, elle permettrait une quantification plus précise et reproductible du débit. Le développement de nouvelles techniques indépendantes du débit pourrait aider à authentifier la sévérité d'une SA (caractérisation tissulaire valvulaire par IRM in vivo par exemple) et son retentissement ventriculaire (fibrose).

Les patients atteints de SA pseudo-sévère devraient à priori être traités médicalement[219]. Néanmoins, une sténose valvulaire même modérée pourrait être délétère en cas de dysfonction VG sévère. Il est donc plausible que certains patients avec SA pseudo-sévère et des signes d'insuffisance cardiaque persistants malgré un traitement optimal de tous les autres causes potentielles (coronaropathie, resynchronisation...), bénéficient d'un remplacement valvulaire. Cette hypothèse reste à valider par un essai randomisé.

Enfin, la prise en charge spécifique des facteurs responsables d'une baisse du débit cardiaque (autres que la SA), et l'identification ainsi que le traitement des cause de bas débit persistant après remplacement valvulaire devraient aboutir à une amélioration de la survie et de la qualité de vie de ces patients.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, R. A. Guyton, P. T. O’Gara, C. E. Ruiz, N. J. Skubas, P. Sorajja, T. M. Sundt, and J. D. Thomas, “2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 22, pp. 2438–88, Jun. 2014.
- [2] A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti, M. J. Antunes, G. Barón-Esquivias, H. Baumgartner, M. A. Borger, T. P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Jung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H.-J. Schäfers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U. O. Von Oppell, S. Windecker, J. L. Zamorano, and M. Zembala, “Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012).,” *Eur. Heart J.*, vol. 33, no. 19, pp. 2451–96, Oct. 2012.
- [3] P. Pibarot and J. G. Dumesnil, “Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 19, pp. 1845–53, Nov. 2012.
- [4] B. Jung and A. Vahanian, “Epidemiology of valvular heart disease in the adult.,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 8, no. 3, pp. 162–72, Mar. 2011.
- [5] R. L. J. Osnabrugge, D. Mylotte, S. J. Head, N. M. Van Mieghem, V. T. Nkomo, C. M. LeReun, A. J. J. C. Bogers, N. Piazza, and A. P. Kappetein, “Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1002–1012, 2013.
- [6] V. T. Nkomo, J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott, and M. Enriquez-Sarano, “Burden of valvular heart diseases: a population-based study.,” *Lancet (London, England)*, vol. 368, no. 9540, pp. 1005–11, Sep. 2006.
- [7] R. V Freeman and C. M. Otto, “Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies.,” *Circulation*, vol. 111, no. 24, pp. 3316–26, Jun. 2005.
- [8] C. M. Otto, B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh, and D. S. Siscovick, “Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 3, pp. 142–7, Jul. 1999.
- [9] M. Lindroos, M. Kupari, J. Heikkilä, and R. Tilvis, “Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 21, no. 5, pp. 1220–5, Apr. 1993.
- [10] A. Mazzone, L. Venneri, and S. Berti, “Aortic valve stenosis and coronary artery disease: pathophysiological and clinical links.,” *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, vol. 8, no. 12, pp. 983–9, Dec. 2007.
- [11] S. H. Goldbarg, S. Elmariah, M. A. Miller, and V. Fuster, “Insights into degenerative aortic valve disease.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 50, no. 13, pp. 1205–13, Sep. 2007.
- [12] C. M. Otto, J. Kuusisto, D. D. Reichenbach, A. M. Gown, and K. D. O’Brien, “Characterization of the early lesion of ‘degenerative’ valvular aortic stenosis.

- Histological and immunohistochemical studies.," *Circulation*, vol. 90, no. 2, pp. 844–53, Aug. 1994.
- [13] K. Tanaka, M. Sata, D. Fukuda, Y. Suematsu, N. Motomura, S. Takamoto, Y. Hirata, and R. Nagai, "Age-associated aortic stenosis in apolipoprotein E-deficient mice.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 46, no. 1, pp. 134–41, Jul. 2005.
- [14] N. M. Rajamannan, "Low-density lipoprotein and aortic stenosis.," *Heart*, vol. 94, no. 9, pp. 1111–2, Sep. 2008.
- [15] M. Olsson, J. Thyberg, and J. Nilsson, "Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves.," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 19, no. 5, pp. 1218–22, May 1999.
- [16] C. Côté, P. Pibarot, J.-P. Després, D. Mohty, A. Cartier, B. J. Arsenault, C. Couture, and P. Mathieu, "Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis.," *Heart*, vol. 94, no. 9, pp. 1175–80, Sep. 2008.
- [17] A. Galante, A. Pietroiusti, M. Vellini, P. Piccolo, G. Possati, M. De Bonis, R. L. Grillo, C. Fontana, and C. Favalli, "C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 38, no. 4, pp. 1078–82, Oct. 2001.
- [18] N. M. Rajamannan, M. Subramaniam, D. Rickard, S. R. Stock, J. Donovan, M. Springett, T. Orszulak, D. A. Fullerton, A. J. Tajik, R. O. Bonow, and T. Spelsberg, "Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype.," *Circulation*, vol. 107, no. 17, pp. 2181–4, May 2003.
- [19] K. D. O'Brien, J. Kuusisto, D. D. Reichenbach, M. Ferguson, C. Giachelli, C. E. Alpers, and C. M. Otto, "Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions.," *Circulation*, vol. 92, no. 8, pp. 2163–8, Oct. 1995.
- [20] C. M. Otto, "Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 13, pp. 1395–8, Sep. 2008.
- [21] W. C. Roberts and J. M. Ko, "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*, vol. 111, no. 7, pp. 920–5, Feb. 2005.
- [22] W. C. Roberts, T. J. Vowels, and J. M. Ko, "Comparison of interpretations of valve structure between cardiac surgeon and cardiac pathologist among adults having isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis (+/- aortic regurgitation).," *Am. J. Cardiol.*, vol. 103, no. 8, pp. 1139–45, Apr. 2009.
- [23] A. D. Jagannath, A. M. Johri, R. Liberthson, M. Larobina, J. Passeri, D. Tighe, and A. K. Agnihotri, "Quadricuspid aortic valve: a report of 12 cases and a review of the literature.," *Echocardiography*, vol. 28, no. 9, pp. 1035–40, Oct. 2011.
- [24] N. A. Boon and P. Bloomfield, "The medical management of valvar heart disease.," *Heart*, vol. 87, no. 4, pp. 395–400, Apr. 2002.
- [25] E. R. Mohler, M. J. Sheridan, R. Nichols, W. P. Harvey, and B. F. Waller, "Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study.," *Clin. Cardiol.*, vol. 14, no. 12, pp. 995–9, Dec. 1991.

- [26] Z. Záhor and V. Czabanová, "Experimental atherosclerosis of the heart valves in rats following a long-term atherogenic regimen.," *Atherosclerosis*, vol. 27, no. 1, pp. 49–57, May 1977.
- [27] T. G. Sarphie, "Surface responses of aortic valve endothelia from diet-induced, hypercholesterolemic rabbits.," *Atherosclerosis*, vol. 54, no. 3, pp. 283–99, Mar. 1985.
- [28] C. H. Macphee, J. J. Nelson, and A. Zalewski, "Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a target of therapy.," *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 16, no. 4, pp. 442–6, Aug. 2005.
- [29] A. Mahmut, M.-C. Boulanger, D. Fournier, C. Couture, S. Trahan, S. Pagé, B. Arsenault, J.-P. Després, P. Pibarot, and P. Mathieu, "Lipoprotein lipase in aortic valve stenosis is associated with lipid retention and remodelling.," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 43, no. 6, pp. 570–8, Jun. 2013.
- [30] R. Capoulade, A. Mahmut, L. Tastet, M. Arsenault, É. Bédard, J. G. Dumesnil, J.-P. Després, É. Larose, B. J. Arsenault, Y. Bossé, P. Mathieu, and P. Pibarot, "Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study.," *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 8, no. 1, pp. 26–33, Jan. 2015.
- [31] G. Thanassoulis, C. Y. Campbell, D. S. Owens, J. G. Smith, A. V Smith, G. M. Peloso, K. F. Kerr, S. Pechlivanis, M. J. Budoff, T. B. Harris, R. Malhotra, K. D. O'Brien, P. R. Kamstrup, B. G. Nordestgaard, A. Tybjaerg-Hansen, M. A. Allison, T. Aspelund, M. H. Criqui, S. R. Heckbert, S.-J. Hwang, Y. Liu, M. Sjogren, J. van der Pals, H. Kälisch, T. W. Mühlisen, M. M. Nöthen, L. A. Cupples, M. Caslake, E. Di Angelantonio, J. Danesh, J. I. Rotter, S. Sigurdsson, Q. Wong, R. Erbel, S. Kathiresan, O. Melander, V. Gudnason, C. J. O'Donnell, W. S. Post, and CHARGE Extracoronary Calcium Working Group, "Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 6, pp. 503–12, Feb. 2013.
- [32] N. K. Ghaisas, J. B. Foley, D. S. O'Briain, P. Crean, D. Kelleher, and M. Walsh, "Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 36, no. 7, pp. 2257–62, Dec. 2000.
- [33] J. J. Kaden, C.-E. Dempfle, R. Grobholz, C. S. Fischer, D. C. Vocke, R. Kiliç, A. Sarikoç, R. Piñol, S. Hagl, S. Lang, M. Brueckmann, and M. Borggrefe, "Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis.," *Cardiovasc. Pathol.*, vol. 14, no. 2, pp. 80–7.
- [34] R. Ross, "Atherosclerosis--an inflammatory disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 2, pp. 115–26, Jan. 1999.
- [35] G. K. Hansson, "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 16, pp. 1685–95, Apr. 2005.
- [36] K. D. O'Brien, "Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more).," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 26, no. 8, pp. 1721–8, Aug. 2006.
- [37] B. Jian, N. Narula, Q. Li, E. R. Mohler, and R. J. Levy, "Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 75, no. 2, pp. 457–65–6, Feb. 2003.
- [38] J. J. Kaden, C.-E. Dempfle, R. Grobholz, H.-T. Tran, R. Kiliç, A. Sarikoç, M.

- Brueckmann, C. Vahl, S. Hagl, K. K. Haase, and M. Borggrefe, "Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis.," *Atherosclerosis*, vol. 170, no. 2, pp. 205–11, Oct. 2003.
- [39] N. M. Rajamannan, F. J. Evans, E. Aikawa, K. J. Grande-Allen, L. L. Demer, D. D. Heistad, C. A. Simmons, K. S. Masters, P. Mathieu, K. D. O'Brien, F. J. Schoen, D. A. Towler, A. P. Yoganathan, and C. M. Otto, "Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update.," *Circulation*, vol. 124, no. 16, pp. 1783–91, Oct. 2011.
- [40] B. F. Stewart, D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman, and C. M. Otto, "Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 29, no. 3, pp. 630–4, Mar. 1997.
- [41] H. A. Taylor, B. L. Clark, R. J. Garrison, M. E. Andrew, H. Han, E. R. Fox, D. K. Arnett, T. Samdarshi, and D. W. Jones, "Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 95, no. 3, pp. 401–4, Feb. 2005.
- [42] J. Stritzke, P. Linsel-Nitschke, M. R. P. Markus, B. Mayer, W. Lieb, A. Luchner, A. Döring, W. Koenig, U. Keil, H.-W. Hense, H. Schunkert, and MONICA/KORA Investigators, "Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey.," *Eur. Heart J.*, vol. 30, no. 16, pp. 2044–53, Aug. 2009.
- [43] M. H. Olsen, K. Wachtell, J. N. Bella, E. Gerds, V. Palmieri, M. S. Nieminen, G. Smith, H. Ibsen, R. B. Devereux, and LIFE substudy, "Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy).," *Am. J. Cardiol.*, vol. 95, no. 1, pp. 132–6, Jan. 2005.
- [44] Y. Agmon, B. K. Khandheria, I. Meissner, J. R. Sicks, W. M. O'Fallon, D. O. Wiebers, J. P. Whisnant, J. B. Seward, and A. J. Tajik, "Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 38, no. 3, pp. 827–34, Sep. 2001.
- [45] K. Pohle, R. Mäffert, D. Ropers, W. Moshage, N. Stilianakis, W. G. Daniel, and S. Achenbach, "Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors.," *Circulation*, vol. 104, no. 16, pp. 1927–32, Oct. 2001.
- [46] W. S. Aronow, K. S. Schwartz, and M. Koenigsberg, "Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 59, no. 9, pp. 998–9, Apr. 1987.
- [47] T. Gotoh, T. Kuroda, M. Yamasawa, M. Nishinaga, T. Mitsuhashi, Y. Seino, N. Nagoh, K. Kayaba, S. Yamada, and H. Matsuo, "Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study).," *Am. J. Cardiol.*, vol. 76, no. 12, pp. 928–32, Nov. 1995.
- [48] M. Briand, I. Lemieux, J. G. Dumesnil, P. Mathieu, A. Cartier, J.-P. Després, M. Arsenault, J. Couet, and P. Pibarot, "Metabolic syndrome negatively influences disease

- progression and prognosis in aortic stenosis.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 11, pp. 2229–36, Jun. 2006.
- [49] R. Capoulade, M.-A. Clavel, J. G. Dumesnil, K. L. Chan, K. K. Teo, J. W. Tam, N. Côté, P. Mathieu, J.-P. Després, and P. Pibarot, "Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: influence of age and statin therapy.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 3, pp. 216–23, Jul. 2012.
- [50] C. S. Fox, C.-Y. Guo, M. G. Larson, R. S. Vasan, H. Parise, C. J. O'Donnell, R. B. D'Agostino, J. F. Keaney, and E. J. Benjamin, "Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 97, no. 10, pp. 1502–5, May 2006.
- [51] R. Katz, N. D. Wong, R. Kronmal, J. Takasu, D. M. Shavelle, J. L. Probstfield, A. G. Bertoni, M. J. Budoff, and K. D. O'Brien, "Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.," *Circulation*, vol. 113, no. 17, pp. 2113–9, May 2006.
- [52] J. G. Smith, K. Luk, C.-A. Schulz, J. C. Engert, R. Do, G. Hindy, G. Rukh, L. Dufresne, P. Almgren, D. S. Owens, T. B. Harris, G. M. Peloso, K. F. Kerr, Q. Wong, A. V Smith, M. J. Budoff, J. I. Rotter, L. A. Cupples, S. Rich, S. Kathiresan, M. Orholm-Melander, V. Gudnason, C. J. O'Donnell, W. S. Post, G. Thanassoulis, and Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE) Extracoronary Calcium Working Group, "Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis.," *JAMA*, vol. 312, no. 17, pp. 1764–71, Nov. 2014.
- [53] S. J. Cowell, D. E. Newby, R. J. Prescott, P. Bloomfield, J. Reid, D. B. Northridge, N. A. Boon, and Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators, "A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 23, pp. 2389–97, Jun. 2005.
- [54] A. B. Rossebø, T. R. Pedersen, K. Boman, P. Brudi, J. B. Chambers, K. Egstrup, E. Gerds, C. Gohlke-Bärwolf, I. Holme, Y. A. Kesäniemi, W. Malbecq, C. A. Nienaber, S. Ray, T. Skjaerpe, K. Wachtell, R. Willenheimer, and SEAS Investigators, "Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 13, pp. 1343–56, Sep. 2008.
- [55] K. L. Chan, K. Teo, J. G. Dumesnil, A. Ni, J. Tam, and ASTRONOMER Investigators, "Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial.," *Circulation*, vol. 121, no. 2, pp. 306–14, Jan. 2010.
- [56] K. L. Adeney, D. S. Siscovick, J. H. Ix, S. L. Seliger, M. G. Shlipak, N. S. Jenny, and B. R. Kestenbaum, "Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD.," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, no. 2, pp. 381–7, Feb. 2009.
- [57] G. M. Novaro, R. Sachar, G. L. Pearce, D. L. Sprecher, and B. P. Griffin, "Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease.," *Circulation*, vol. 108, no. 15, pp. 1804–8, Oct. 2003.
- [58] J. R. Ortlepp, R. Hoffmann, F. Ohme, J. Lauscher, F. Bleckmann, and P. Hanrath, "The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis.," *Heart*, vol. 85, no. 6, pp. 635–8, Jun. 2001.

- [59] F. S. Ertas, T. Hasan, C. Ozdol, S. Gulec, Y. Atmaca, C. Tulunay, H. Karabulut, H. T. Kocum, I. Dincer, K. S. Kose, and C. Erol, "Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and severity of aortic valve calcification.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 82, no. 8, pp. 944–50, Aug. 2007.
- [60] C. M. Otto and B. Prendergast, "Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction," *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 8, pp. 744–756, Aug. 2014.
- [61] J. E. Cosmi, S. Kort, P. A. Tunick, B. P. Rosenzweig, R. S. Freedberg, E. S. Katz, R. M. Applebaum, and I. Kronzon, "The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening.," *Arch. Intern. Med.*, vol. 162, no. 20, pp. 2345–7, Nov. 2002.
- [62] P. Faggiano, F. Antonini-Canterin, A. Erlicher, C. Romeo, E. Cervesato, D. Pavan, R. Piazza, G. Huang, and G. L. Nicolosi, "Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 91, no. 1, pp. 99–101, Jan. 2003.
- [63] J. Turina, O. Hess, F. Sepulcri, and H. P. Krayenbuehl, "Spontaneous course of aortic valve disease.," *Eur. Heart J.*, vol. 8, no. 5, pp. 471–83, May 1987.
- [64] T. A. Kelly, R. M. Rothbart, C. M. Cooper, D. L. Kaiser, M. L. Smucker, and R. S. Gibson, "Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 61, no. 1, pp. 123–30, Jan. 1988.
- [65] B. K. Julius, M. Spillmann, G. Vassalli, B. Villari, F. R. Eberli, and O. M. Hess, "Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts.," *Circulation*, vol. 95, no. 4, pp. 892–8, Feb. 1997.
- [66] S. J. Green, R. A. Pizzarello, V. T. Padmanabhan, L. Y. Ong, M. H. Hall, and A. J. Tortolani, "Relation of angina pectoris to coronary artery disease in aortic valve stenosis.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 55, no. 8, pp. 1063–5, Apr. 1985.
- [67] A. Vandeplass, J. L. Willems, J. Piessens, and H. De Geest, "Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 62, no. 1, pp. 117–20, Jul. 1988.
- [68] S. Silaruks, D. Clark, B. Thinkhamrop, B. Sia, B. Buxton, and A. Tonkin, "Angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis.," *Heart Lung Circ.*, vol. 10, no. 1, pp. 14–23, 2001.
- [69] B. Munt, M. E. Legget, C. D. Kraft, C. Y. Miyake-Hull, M. Fujioka, and C. M. Otto, "Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome.," *Am. Heart J.*, vol. 137, no. 2, pp. 298–306, Feb. 1999.
- [70] E. Etchells, V. Glenns, S. Shadowitz, C. Bell, and S. Siu, "A bedside clinical prediction rule for detecting moderate or severe aortic stenosis.," *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 13, no. 10, pp. 699–704, Oct. 1998.
- [71] E. Etchells, C. Bell, and K. Robb, "Does this patient have an abnormal systolic murmur?," *JAMA*, vol. 277, no. 7, pp. 564–71, Feb. 1997.
- [72] A. M. Greve, E. Gerds, K. Boman, C. Gohlke-Baerwolf, A. B. Rossebø, S. Hammer-Hansen, L. Køber, R. Willenheimer, and K. Wachtell, "Differences in cardiovascular risk profile between electrocardiographic hypertrophy versus strain in asymptomatic patients with aortic stenosis (from SEAS data).," *Am. J. Cardiol.*, vol. 108, no. 4, pp.

541–7, Aug. 2011.

- [73] A. M. Greve, K. Boman, C. Gohlke-Baerwolf, Y. A. Kesäniemi, C. Nienaber, S. Ray, K. Egstrup, A. B. Rossebø, R. B. Devereux, L. Køber, R. Willenheimer, and K. Wachtell, “Clinical implications of electrocardiographic left ventricular strain and hypertrophy in asymptomatic patients with aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study.,” *Circulation*, vol. 125, no. 2, pp. 346–53, Jan. 2012.
- [74] C. Godino, L. Lauretta, A. G. Pavon, A. Mangieri, G. Viani, A. Chieffo, S. Galaverna, A. Latib, M. Montorfano, A. Cappelletti, F. Maisano, O. Alfieri, A. Margonato, and A. Colombo, “Heyde’s syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no. 6, pp. 687–9, Feb. 2013.
- [75] A. Vincentelli, S. Susen, T. Le Tourneau, I. Six, O. Fabre, F. Juthier, A. Bauters, C. Decoene, J. Goudemand, A. Prat, and B. Jude, “Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, no. 4, pp. 343–9, Jul. 2003.
- [76] J. Bergler-Klein, “Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis.,” *Curr. Cardiol. Rep.*, vol. 11, no. 2, pp. 85–93, Mar. 2009.
- [77] I. L. Gerber, R. A. H. Stewart, M. E. Legget, T. M. West, R. L. French, T. M. Sutton, T. G. Yandle, J. K. French, A. M. Richards, and H. D. White, “Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis.,” *Circulation*, vol. 107, no. 14, pp. 1884–90, Apr. 2003.
- [78] P. Lim, J. L. Monin, M. Monchi, J. Garot, A. Pasquet, L. Hittinger, J. L. Vanoverschelde, A. Carayon, and P. Gueret, “Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide.,” *Eur. Heart J.*, vol. 25, no. 22, pp. 2048–53, Nov. 2004.
- [79] M. Weber, R. Arnold, M. Rau, A. Elsaesser, R. Brandt, V. Mitrovic, and C. Hamm, “Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease.,” *Eur. Heart J.*, vol. 26, no. 10, pp. 1023–30, May 2005.
- [80] J. Bergler-Klein, U. Klaar, M. Heger, R. Rosenhek, G. Mundigler, H. Gabriel, T. Binder, R. Pacher, G. Maurer, and H. Baumgartner, “Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis.,” *Circulation*, vol. 109, no. 19, pp. 2302–8, May 2004.
- [81] M.-A. Clavel, J. Malouf, H. I. Michelena, R. M. Suri, A. S. Jaffe, D. W. Mahoney, and M. Enriquez-Sarano, “B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 19, pp. 2016–25, May 2014.
- [82] R. Rosenhek, T. Binder, G. Porenta, I. Lang, G. Christ, M. Schemper, G. Maurer, and H. Baumgartner, “Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 9, pp. 611–7, Aug. 2000.
- [83] H.-H. Sievers and C. Schmidtke, “A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 133, no. 5, pp. 1226–33, May 2007.
- [84] P. Gudmundsson, E. Rydberg, R. Winter, and R. Willenheimer, “Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal

- quantitative methods.,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 101, no. 2, pp. 209–12, May 2005.
- [85] N. B. Schiller, P. M. Shah, M. Crawford, A. DeMaria, R. Devereux, H. Feigenbaum, H. Gutgesell, N. Reichek, D. Sahn, and I. Schnittger, “Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms.,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 2, no. 5, pp. 358–67.
- [86] C. M. Otto, “Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 11, pp. 2141–51, Jun. 2006.
- [87] H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, A. Evangelista, B. P. Griffin, B. Iung, C. M. Otto, P. A. Pellikka, M. Quiñones, American Society of Echocardiography, and European Association of Echocardiography, “Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice.,” *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–25, Jan. 2009.
- [88] P. Faggiano, F. Antonini-Canterin, F. Ribichini, A. D’Aloia, V. Ferrero, E. Cervesato, D. Pavan, C. Burelli, and G. Nicolosi, “Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 85, no. 2, pp. 204–8, Jan. 2000.
- [89] R. O. Bonow, B. a Carabello, C. Kanu, A. C. de Leon, D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. a Nishimura, P. T. O’Gara, R. a O’Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah, J. S. Shanewise, S. C. Smith, A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. a Hunt, B. W. Lytle, R. Nishimura, R. L. Page, and B. Riegel, *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Manage*, vol. 114, no. 5. 2006.
- [90] M. C. Amato, P. J. Moffa, K. E. Werner, and J. A. Ramires, “Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing.,” *Heart*, vol. 86, no. 4, pp. 381–6, Oct. 2001.
- [91] P. Lancellotti, F. Lebois, M. Simon, C. Tombeux, C. Chauvel, and L. A. Pierard, “Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis.,” *Circulation*, vol. 112, no. 9 Suppl, pp. I377-82, Aug. 2005.
- [92] D. Alborino, J. L. Hoffmann, P. C. Fournet, and A. Bloch, “Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis.,” *J. Heart Valve Dis.*, vol. 11, no. 2, pp. 204–9, Mar. 2002.
- [93] P. Das, H. Rimington, and J. Chambers, “Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis.,” *Eur. Heart J.*, vol. 26, no. 13, pp. 1309–13, Jul. 2005.
- [94] S. Maréchaux, Z. Hachicha, A. Bellouin, J. G. Dumesnil, P. Meimoun, A. Pasquet, S. Bergeron, M. Arsenault, T. Le Tourneau, P. V. Ennezat, and P. Pibarot, “Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis.,” *Eur. Heart J.*, vol. 31, no. 11, pp. 1390–7, Jun. 2010.
- [95] J. Chambers, D. Bach, J. Dumesnil, C. Otto, P. Shah, and J. Thomas, “Crossing the aortic valve in severe aortic stenosis: no longer acceptable?,” *J. Heart Valve Dis.*, vol. 13, no. 3, pp. 344–6, May 2004.

- [96] H. Omran, H. Schmidt, M. Hackenbroch, S. Illien, P. Bernhardt, G. von der Recke, R. Fimmers, S. Flacke, G. Layer, C. Pohl, B. Lüderitz, H. Schild, and T. Sommer, "Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study.," *Lancet (London, England)*, vol. 361, no. 9365, pp. 1241–6, Apr. 2003.
- [97] J. G. Dumesnil and A. P. Yoganathan, "Theoretical and practical differences between the Gorlin formula and the continuity equation for calculating aortic and mitral valve areas.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 67, no. 15, pp. 1268–72, Jun. 1991.
- [98] R. A. Nishimura, J. A. Grantham, H. M. Connolly, H. V Schaff, S. T. Higano, and D. R. Holmes, "Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory.," *Circulation*, vol. 106, no. 7, pp. 809–13, Aug. 2002.
- [99] P. A. Pellikka, M. E. Sarano, R. A. Nishimura, J. F. Malouf, K. R. Bailey, C. G. Scott, M. E. Barnes, and A. J. Tajik, "Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up.," *Circulation*, vol. 111, no. 24, pp. 3290–5, Jun. 2005.
- [100] D. S. Bach, N. Cimino, and G. M. Deeb, "Unoperated patients with severe aortic stenosis.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 50, no. 20, pp. 2018–9, Nov. 2007.
- [101] P. Pibarot and J. G. Dumesnil, "Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management.," *Circulation*, vol. 119, no. 7, pp. 1034–48, Feb. 2009.
- [102] V. Chan, B.-K. Lam, F. D. Rubens, P. Hendry, R. Masters, T. G. Mesana, and M. Ruel, "Long-term evaluation of biological versus mechanical prosthesis use at reoperative aortic valve replacement.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 144, no. 1, pp. 146–51, Jul. 2012.
- [103] P. Stassano, L. Di Tommaso, M. Monaco, F. Iorio, P. Pepino, N. Spampinato, and C. Vosa, "Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 54, no. 20, pp. 1862–8, Nov. 2009.
- [104] J. Chikwe, F. Filsoufi, and A. F. Carpentier, "Prosthetic valve selection for middle-aged patients with aortic stenosis.," *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 7, no. 12, pp. 711–9, Dec. 2010.
- [105] A. Kulik, P. Bédard, B.-K. Lam, F. D. Rubens, P. J. Hendry, R. G. Masters, T. G. Mesana, and M. Ruel, "Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients.," *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 30, no. 3, pp. 485–91, Sep. 2006.
- [106] L. M. Fedoruk, W. R. E. Jamieson, H. Ling, J. S. Macnab, E. Germann, S. S. Karim, and S. V Lichtenstein, "Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 137, no. 2, pp. 326–33, Feb. 2009.
- [107] I. El-Hamamsy, Z. Eryigit, L.-M. Stevens, Z. Sarang, R. George, L. Clark, G. Melina, J. J. M. Takkenberg, and M. H. Yacoub, "Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial.," *Lancet (London, England)*, vol. 376, no. 9740, pp. 524–31, Aug. 2010.

- [108] J. F. Sabik, B. W. Lytle, E. H. Blackstone, A. G. M. Marullo, G. B. Pettersson, and D. M. Cosgrove, "Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 74, no. 3, p. 650–9; discussion 659, Sep. 2002.
- [109] A. Kaya, M. A. Schepens, W. J. Morshuis, R. H. Heijmen, A. Brutel de la Riviere, and K. M. Dossche, "Valve-related events after aortic root replacement with cryopreserved aortic homografts.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 79, no. 5, pp. 1491–5, May 2005.
- [110] C. Knosalla, Y. Weng, A. C. Yankah, H. Siniawski, J. Hofmeister, R. Hammerschmidt, M. Loebe, and R. Hetzer, "Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess--11 year results.," *Eur. Heart J.*, vol. 21, no. 6, pp. 490–7, Mar. 2000.
- [111] R. G. Leyh, K. Knobloch, C. Hagl, A. Ruhparwar, S. Fischer, T. Kofidis, and A. Haverich, "Replacement of the aortic root for acute prosthetic valve endocarditis: prosthetic composite versus aortic allograft root replacement.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 127, no. 5, pp. 1416–20, May 2004.
- [112] M. Musci, M. Hübler, A. Amiri, J. Stein, S. Kosky, R. Meyer, Y. Weng, and R. Hetzer, "Surgical treatment for active infective prosthetic valve endocarditis: 22-year single-centre experience.," *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 38, no. 5, pp. 528–38, Nov. 2010.
- [113] M. Ruel, V. Chan, P. Bédard, A. Kulik, L. Ressler, B. K. Lam, F. D. Rubens, W. Goldstein, P. J. Hendry, R. G. Masters, and T. G. Mesana, "Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults," *Circulation*, vol. 116, no. 11 Suppl, pp. I294-300, Sep. 2007.
- [114] D. N. Ross, "Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft.," *Lancet (London, England)*, vol. 2, no. 7523, pp. 956–8, Nov. 1967.
- [115] D. Ross, "Application of homografts in clinical surgery.," *J. Card. Surg.*, vol. 2, no. 1 Suppl, pp. 175–83, Mar. 1987.
- [116] H. Murata, "[A study of autologous pulmonary valve replantation].," [*Zasshi*] [*Journal*]. *Nihon Kyōbu Geka Gakkai*, vol. 32, no. 2, pp. 144–53, Feb. 1984.
- [117] B. Alsoufi, Z. Al-Halees, C. Manlhiot, B. W. McCrindle, M. Al-Ahmadi, A. Sallehuddin, C. C. Canver, Z. Bulbul, M. Joufan, and B. Fadel, "Mechanical valves versus the Ross procedure for aortic valve replacement in children: propensity-adjusted comparison of long-term outcomes.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 137, no. 2, p. 362–370.e9, Feb. 2009.
- [118] D. N. Ross, R. Radley-Smith, and J. Somerville, "Pulmonary autograft replacement for severe aortic valve disease.," *Br. Heart J.*, vol. 31, no. 6, pp. 797–8, Nov. 1969.
- [119] C. M. Otto, M. C. Mickel, J. W. Kennedy, E. L. Alderman, T. M. Bashore, P. C. Block, J. A. Brinker, D. Diver, J. Ferguson, and D. R. Holmes, "Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis.," *Circulation*, vol. 89, no. 2, pp. 642–50, Feb. 1994.
- [120] A. Wang, J. K. Harrison, and T. M. Bashore, "Balloon aortic valvuloplasty.," *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 40, no. 1, pp. 27–36.
- [121] R. E. Kuntz, A. N. Tosteson, L. A. Maitland, P. Gordon, B. M. Leonard, R. G. McKay, A. D. Berman, D. J. Diver, and R. D. Safian, "Immediate results and long-term follow-up after repeat balloon aortic valvuloplasty.," *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, vol. 25, no.

- 1, pp. 4–9, Jan. 1992.
- [122] I. Ben-Dor, A. D. Pichard, L. F. Satler, S. A. Goldstein, A. I. Syed, M. A. Gaglia, G. Weissman, G. Maluenda, M. A. Gonzalez, K. Wakabayashi, S. D. Collins, R. Torguson, P. Okubagzi, Z. Xue, K. M. Kent, J. Lindsay, and R. Waksman, “Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients.,” *JACC. Cardiovasc. Interv.*, vol. 3, no. 11, pp. 1150–6, Nov. 2010.
- [123] A. Agarwal, A. S. Kini, S. Attanti, P. C. Lee, R. Ashtiani, A. M. Steinheimer, P. R. Moreno, and S. K. Sharma, “Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 95, no. 1, pp. 43–7, Jan. 2005.
- [124] H. R. Andersen, L. L. Knudsen, and J. M. Hasenkam, “Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs.,” *Eur. Heart J.*, vol. 13, no. 5, pp. 704–8, May 1992.
- [125] P. Bonhoeffer, Y. Boudjemline, S. A. Qureshi, J. Le Bidois, L. Iserin, P. Acar, J. Merckx, J. Kachaner, and D. Sidi, “Percutaneous insertion of the pulmonary valve.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39, no. 10, pp. 1664–9, May 2002.
- [126] A. Cribier, H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde, and M. B. Leon, “Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description.,” *Circulation*, vol. 106, no. 24, pp. 3006–8, Dec. 2002.
- [127] I. J. Amat-Santos, E. Dumont, J. Villeneuve, D. Doyle, M. Rheault, D. Lavigne, J. Lemieux, A. St-Pierre, M. Mok, M. Urena, L. Nombela-Franco, S. Blackburn, M. Simon, C. Bourgault, J. L. Carrasco, P. Pibarot, M. Côté, R. Delarochellière, D. J. Cohen, and J. Rodés-Cabau, “Effect of thoracic epidural analgesia on clinical outcomes following transapical transcatheter aortic valve implantation.,” *Heart*, vol. 98, no. 21, pp. 1583–90, Nov. 2012.
- [128] R. Lange, C. Schreiber, W. Götz, I. Hettich, A. Will, P. Libera, J.-C. Laborde, and R. Bauernschmitt, “First successful transapical aortic valve implantation with the Corevalve Revalving system: a case report.,” *Heart Surg. Forum*, vol. 10, no. 6, pp. E478-9, 2007.
- [129] J. Rodés-Cabau, “Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches.,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 9, no. 1, pp. 15–29, Jan. 2012.
- [130] H. B. Ribeiro, M. Urena, R. Allende, I. J. Amat-Santos, and J. Rodés-Cabau, “Balloon-expandable prostheses for transcatheter aortic valve replacement.,” *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 56, no. 6, pp. 583–95.
- [131] M. Gilard, H. Eltchaninoff, B. Iung, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, P. Leprince, A. Leguerrier, M. Lievre, A. Prat, E. Teiger, T. Lefevre, D. Himbert, D. Tchetché, D. Carrié, B. Albat, A. Cribier, G. Rioufol, A. Sudre, D. Blanchard, F. Collet, P. Dos Santos, N. Meneveau, A. Tirouvanziam, C. Caussin, P. Guyon, J. Bosch, H. Le Breton, F. Collart, R. Houel, S. Delpine, G. Souteyrand, X. Favereau, P. Ohlmann, V. Doisy, G. Grollier, A. Gommeaux, J.-P. Claudel, F. Bourlon, B. Bertrand, E. Van Belle, M. Laskar, and FRANCE 2 Investigators, “Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 18, pp. 1705–15, May 2012.

- [132] J. M. Bosmans, J. Kefer, B. De Bruyne, P. Herijgers, C. Dubois, V. Legrand, S. Verheye, I. Rodrigus, and Belgian TAVI Registry Participants, “Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry.,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 12, no. 5, pp. 762–7, May 2011.
- [133] N. Piazza, E. Grube, U. Gerckens, P. den Heijer, A. Linke, O. Luha, A. Ramondo, G. Ussia, P. Wenaweser, S. Windecker, J.-C. Laborde, P. de Jaegere, and P. W. Serruys, “Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval.,” *EuroIntervention*, vol. 4, no. 2, pp. 242–9, Aug. 2008.
- [134] J. Rodés-Cabau, J. G. Webb, A. Cheung, J. Ye, E. Dumont, M. Osten, C. M. Feindel, M. K. Natarajan, J. L. Velianou, G. Martucci, B. DeVarennes, R. Chisholm, M. Peterson, C. R. Thompson, D. Wood, S. Toggweiler, R. Gurvitch, S. V Lichtenstein, D. Doyle, R. DeLarochellière, K. Teoh, V. Chu, K. Bainey, K. Lachapelle, A. Cheema, D. Latter, J. G. Dumesnil, P. Pibarot, and E. Horlick, “Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 19, pp. 1864–75, Nov. 2012.
- [135] M. Thomas, G. Schymik, T. Walther, D. Himbert, T. Lefèvre, H. Treede, H. Eggebrecht, P. Rubino, A. Colombo, R. Lange, R. R. Schwarz, and O. Wendler, “One-Year Outcomes of Cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: The European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN Valve.,” *Circulation*, vol. 124, no. 4, pp. 425–33, Jul. 2011.
- [136] R. Zahn, U. Gerckens, E. Grube, A. Linke, H. Sievert, H. Eggebrecht, R. Hambrecht, S. Sack, K. E. Hauptmann, G. Richardt, H.-R. Figulla, J. Senges, and German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators, “Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry.,” *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 2, pp. 198–204, Jan. 2011.
- [137] C. Tamburino, D. Capodanno, A. Ramondo, A. S. Petronio, F. Etori, G. Santoro, S. Klugmann, F. Bedogni, F. Maisano, A. Marzocchi, A. Poli, D. Antoniucci, M. Napodano, M. De Carlo, C. Fiorina, and G. P. Ussia, “Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis.,” *Circulation*, vol. 123, no. 3, pp. 299–308, Jan. 2011.
- [138] M. B. Leon, C. R. Smith, M. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, D. L. Brown, P. C. Block, R. A. Guyton, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, P. S. Douglas, J. L. Petersen, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. Pocock, and PARTNER Trial Investigators, “Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 17, pp. 1597–607, Oct. 2010.
- [139] C. R. Smith, M. B. Leon, M. J. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V. H. Thourani, P. Corso, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. J. Pocock, PARTNER Trial Investigators, C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, D. Ph, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V. H. Thourani, P.

- Corso, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, J. J. Akin, W. N. Anderson, and D. Wang, "Transcatheter versus Surgical Aortic-valve Replacement in High-Risk Patients," *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 23, pp. 2187–2198, Jun. 2011.
- [140] J. J. Popma, D. H. Adams, M. J. Reardon, S. J. Yakubov, N. S. Kleiman, D. Heimansohn, J. Hermiller, G. C. Hughes, J. K. Harrison, J. Coselli, J. Diez, A. Kafi, T. Schreiber, T. G. Gleason, J. Conte, M. Buchbinder, G. M. Deeb, B. Carabello, P. W. Serruys, S. Chenoweth, J. K. Oh, and CoreValve United States Clinical Investigators, "Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 19, pp. 1972–81, May 2014.
- [141] D. H. Adams, J. J. Popma, M. J. Reardon, S. J. Yakubov, J. S. Coselli, G. M. Deeb, T. G. Gleason, M. Buchbinder, J. Hermiller, N. S. Kleiman, S. Chetcuti, J. Heiser, W. Merhi, G. Zorn, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G. C. Hughes, J. K. Harrison, J. Conte, B. Maini, M. Mumtaz, S. Chenoweth, J. K. Oh, and U.S. CoreValve Clinical Investigators, "Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 19, pp. 1790–8, May 2014.
- [142] J. L. Zamorano, L. P. Badano, C. Bruce, K.-L. Chan, A. Gonçalves, R. T. Hahn, M. G. Keane, G. La Canna, M. J. Monaghan, P. Nihoyannopoulos, F. E. Silvestry, J.-L. Vanoverschelde, L. D. Gillam, A. Vahanian, V. Di Bello, T. Buck, and Document Reviewers: European Association of Echocardiography (EAE): American Society of Echocardiography (ASE): The ASE Guidelines and Standards Committee and the ASE Board of Directors, "EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease.," *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 12, no. 8, pp. 557–84, Aug. 2011.
- [143] R. K. Binder, J. Rodés-Cabau, D. A. Wood, M. Mok, J. Leipsic, R. De Larocheillère, S. Toggweiler, E. Dumont, M. Freeman, A. B. Willson, and J. G. Webb, "Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve.," *JACC. Cardiovasc. Interv.*, vol. 6, no. 3, pp. 293–300, Mar. 2013.
- [144] H. B. Ribeiro, D. Doyle, L. Nombela-Franco, M. Urena, R. Allende, R. De Larocheillère, J. Rodés-Cabau, and E. Dumont, "Transapical implantation of the SAPIEN 3 valve.," *J. Card. Surg.*, vol. 28, no. 5, pp. 506–9, Sep. 2013.
- [145] N. Piazza, G. Martucci, K. Lachapelle, B. de Varennes, L. Bilodeau, J. Buithieu, and D. Mylotte, "First-in-human experience with the Medtronic CoreValve Evolut R.," *EuroIntervention*, vol. 9, no. 11, pp. 1260–3, Mar. 2014.
- [146] A. Cribier, H. Eltchaninoff, C. Tron, F. Bauer, C. Agatiello, D. Nercolini, S. Tapiero, P.-Y. Litzler, J.-P. Bessou, and V. Babaliaros, "Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 6, pp. 1214–23, Mar. 2006.
- [147] A. Cribier, H. Eltchaninoff, C. Tron, F. Bauer, C. Agatiello, L. Sebah, A. Bash, D. Nusimovici, P. Y. Litzler, J.-P. Bessou, and M. B. Leon, "Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, no. 4, pp. 698–703, Feb. 2004.
- [148] J. G. Webb, M. Chandavimol, C. R. Thompson, D. R. Ricci, R. G. Carere, B. I. Munt, C. E. Buller, S. Pasupati, and S. Lichtenstein, "Percutaneous aortic valve implantation

- retrograde from the femoral artery.," *Circulation*, vol. 113, no. 6, pp. 842–50, Feb. 2006.
- [149] J. Ye, A. Cheung, S. V Lichtenstein, R. G. Carere, C. R. Thompson, S. Pasupati, and J. G. Webb, "Transapical aortic valve implantation in humans.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 131, no. 5, pp. 1194–6, May 2006.
- [150] J. Rodés-Cabau, E. Dumont, R. De LaRocheilière, D. Doyle, J. Lemieux, S. Bergeron, M.-A. Clavel, J. Villeneuve, K. Raby, O. F. Bertrand, and P. Pibarot, "Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 102, no. 9, pp. 1240–6, Nov. 2008.
- [151] A. S. Petronio, M. De Carlo, F. Bedogni, F. Maisano, F. Etori, S. Klugmann, A. Poli, A. Marzocchi, G. Santoro, M. Napodano, G. P. Ussia, C. Giannini, N. Brambilla, and A. Colombo, "2-year results of CoreValve implantation through the subclavian access: a propensity-matched comparison with the femoral access.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 6, pp. 502–7, Aug. 2012.
- [152] S. Toggweiler, R. Gurvitch, J. Leipsic, D. A. Wood, A. B. Willson, R. K. Binder, A. Cheung, J. Ye, and J. G. Webb, "Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 59, no. 2, pp. 113–8, Jan. 2012.
- [153] S. V Lichtenstein, A. Cheung, J. Ye, C. R. Thompson, R. G. Carere, S. Pasupati, and J. G. Webb, "Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience.," *Circulation*, vol. 114, no. 6, pp. 591–6, Aug. 2006.
- [154] J. Rodés-Cabau, M. Gutiérrez, R. Bagur, R. De Larochellière, D. Doyle, M. Côté, J. Villeneuve, O. F. Bertrand, E. Larose, J. Manazzoni, P. Pibarot, and E. Dumont, "Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 20, pp. 1988–99, May 2011.
- [155] E. Ferrari, D. Berdajs, P. Tozzi, and R. Prêtre, "Transaortic transcatheter aortic valve replacement with the Sapien™ valve and the first generations of Ascendra™.," *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 45, no. 1, pp. 188–90, Jan. 2014.
- [156] V. Bapat, M. Z. Khawaja, R. Attia, A. Narayana, K. Wilson, K. Macgillivray, C. Young, J. Hancock, S. Redwood, and M. Thomas, "Transaortic Transcatheter Aortic valve implantation using Edwards Sapien valve: a novel approach.," *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 79, no. 5, pp. 733–40, Apr. 2012.
- [157] K. Hayashida, M. Romano, T. Lefèvre, B. Chevalier, A. Farge, T. Hovasse, D. Le Houerou, and M.-C. Morice, "The transaortic approach for transcatheter aortic valve implantation: a valid alternative to the transapical access in patients with no peripheral vascular option. A single center experience.," *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 44, no. 4, pp. 692–700, Oct. 2013.
- [158] G. Latsios, U. Gerckens, and E. Grube, "Transaortic transcatheter aortic valve implantation: a novel approach for the truly "no-access option" patients.," *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 75, no. 7, pp. 1129–36, Jun. 2010.
- [159] F. De Robertis, A. Asgar, S. Davies, N. Delahunty, A. Kelleher, R. Trimlett, M. Mullen, and N. Moat, "The left axillary artery--a new approach for transcatheter aortic valve implantation.," *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 36, no. 5, pp. 807–12, Nov.

2009.

- [160] E. Grube, C. Naber, A. Abizaid, E. Sousa, O. Mendiz, P. Lemos, R. Kalil Filho, J. Mangione, and L. Buellesfeld, “Feasibility of transcatheter aortic valve implantation without balloon pre-dilation: a pilot study.,” *JACC. Cardiovasc. Interv.*, vol. 4, no. 7, pp. 751–7, Jul. 2011.
- [161] J. G. Webb, S. Pasupati, L. Achtem, and C. R. Thompson, “Rapid pacing to facilitate transcatheter prosthetic heart valve implantation.,” *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 68, no. 2, pp. 199–204, Aug. 2006.
- [162] J. G. Webb and S. Lichtenstein, “Transcatheter percutaneous and transapical aortic valve replacement.,” *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 19, no. 4, pp. 304–10, 2007.
- [163] P. J. Khatri, J. G. Webb, J. Rodés-Cabau, S. E. Fremes, M. Ruel, K. Lau, H. Guo, H. C. Wijeyesundera, and D. T. Ko, “Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 158, no. 1, pp. 35–46, Jan. 2013.
- [164] S. R. Kapadia, M. B. Leon, R. R. Makkar, E. M. Tuzcu, L. G. Svensson, S. Kodali, J. G. Webb, M. J. Mack, P. S. Douglas, V. H. Thourani, V. C. Babaliaros, H. C. Herrmann, W. Y. Szeto, A. D. Pichard, M. R. Williams, G. P. Fontana, D. C. Miller, W. N. Anderson, J. J. Akin, M. J. Davidson, C. R. Smith, and PARTNER trial investigators, “5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial.,” *Lancet (London, England)*, vol. 385, no. 9986, pp. 2485–91, Jun. 2015.
- [165] G. M. Deeb, M. J. Reardon, S. Chetcuti, H. J. Patel, P. M. Grossman, S. J. Yakubov, N. S. Kleiman, J. S. Coselli, T. G. Gleason, J. S. Lee, J. B. Hermiller, J. Heiser, W. Merhi, G. L. Zorn, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G. C. Hughes, J. K. Harrison, B. Maini, M. Mumtaz, J. Conte, J. Resar, V. Aharonian, T. Pfeffer, J. K. Oh, H. Qiao, D. H. Adams, J. J. Popma, and CoreValve US Clinical Investigators, “3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 67, no. 22, pp. 2565–74, Jun. 2016.
- [166] M. B. Leon, N. Piazza, E. Nikolsky, E. H. Blackstone, D. E. Cutlip, A. P. Kappetein, M. W. Krucoff, M. Mack, R. Mehran, C. Miller, M. Morel, J. Petersen, J. J. Popma, J. J. M. Takkenberg, A. Vahanian, G.-A. van Es, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker, and P. W. Serruys, “Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 3, pp. 253–69, Jan. 2011.
- [167] a P. Kappetein, S. J. Head, P. Généreux, N. Piazza, N. M. van Mieghem, E. H. Blackstone, T. G. Brott, D. J. Cohen, D. E. Cutlip, G.-A. van Es, R. T. Hahn, A. J. Kirtane, M. W. Krucoff, S. Kodali, M. J. Mack, R. Mehran, J. Rodés-Cabau, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker, P. W. Serruys, and M. B. Leon, “Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 145, no. 1, pp. 6–23, Jan. 2013.
- [168] R. T. Hahn, P. Pibarot, W. J. Stewart, N. J. Weissman, D. Gopalakrishnan, M. G. Keane, S. Anwaruddin, Z. Wang, M. Bilsker, B. R. Lindman, H. C. Herrmann, S. K. Kodali, R. Makkar, V. H. Thourani, L. G. Svensson, J. J. Akin, W. N. Anderson, M. B.

- Leon, and P. S. Douglas, “Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves).” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no. 25, pp. 2514–21, Jun. 2013.
- [169] G. Athappan, E. Patvardhan, E. M. Tuzcu, L. G. Svensson, P. a Lemos, C. Fraccaro, G. Tarantini, J.-M. Sinning, G. Nickenig, D. Capodanno, C. Tamburino, A. Latib, A. Colombo, and S. R. Kapadia, “Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature.” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no. 15, pp. 1585–95, Apr. 2013.
- [170] K. E. O’Sullivan, A. Gough, R. Segurado, M. Barry, D. Sugrue, and J. Hurley, “Is valve choice a significant determinant of paravalvular leak post-transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis.” *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 45, no. 5, pp. 826–33, May 2014.
- [171] E. Van Belle, F. Juthier, S. Susen, A. Vincentelli, B. Iung, J. Dallongeville, H. Eltchaninoff, M. Laskar, P. Leprince, M. Lievre, C. Banfi, J.-L. Auffray, C. Delhayé, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, A. Leguerrier, A. Prat, M. Gilard, and E. Teiger, “Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry.” *Circulation*, vol. 129, no. 13, pp. 1415–27, Apr. 2014.
- [172] L. Nombela-Franco, J. Rodés-Cabau, R. DeLarochelière, E. Larose, D. Doyle, J. Villeneuve, S. Bergeron, M. Bernier, I. J. Amat-Santos, M. Mok, M. Urena, M. Rheault, J. Dumesnil, M. Côté, P. Pibarot, and E. Dumont, “Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve.” *JACC. Cardiovasc. Interv.*, vol. 5, no. 5, pp. 499–512, May 2012.
- [173] P. Pibarot, R. T. Hahn, N. J. Weissman, and M. J. Monaghan, “Assessment of Paravalvular Regurgitation Following TAVR,” *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 8, no. 3, pp. 340–360, Mar. 2015.
- [174] T. Ando, A. Briasoulis, A. A. Holmes, C. C. Taub, H. Takagi, and L. Afonso, “Sapien 3 versus Sapien XT prosthetic valves in transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis.” *Int. J. Cardiol.*, vol. 220, pp. 472–8, Oct. 2016.
- [175] H. Eggebrecht, A. Schmermund, T. Voigtländer, P. Kahlert, R. Erbel, and R. H. Mehta, “Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients.” *EuroIntervention*, vol. 8, no. 1, pp. 129–38, May 2012.
- [176] L. Nombela-Franco, J. G. Webb, P. P. de Jaegere, S. Toggweiler, R.-J. Nuis, A. E. Dager, I. J. Amat-Santos, A. Cheung, J. Ye, R. K. Binder, R. M. van der Boon, N. Van Mieghem, L. M. Benitez, S. Pérez, J. Lopez, J. A. San Roman, D. Doyle, R. Delarochelière, M. Urena, J. Leipsic, E. Dumont, and J. Rodés-Cabau, “Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.” *Circulation*, vol. 126, no. 25, pp. 3041–53, Dec. 2012.
- [177] P. Genereux, S. Kodali, M. B. Leon, C. R. Smith, Y. Ben-Gal, A. J. Kirtane, B. Daneault, G. R. Reiss, J. W. Moses, and M. R. Williams, “Clinical outcomes using a new crossover balloon occlusion technique for percutaneous closure after transfemoral aortic valve implantation.” *JACC. Cardiovasc. Interv.*, vol. 4, no. 8, pp. 861–7, Aug.

2011.

- [178] Y. Watanabe, K. Hayashida, T. Lefèvre, B. Chevalier, T. Hovasse, M. Romano, P. Garot, A. Farge, P. Donzeau-Gouge, E. Bouvier, B. Cormier, and M.-C. Morice, “Transcatheter aortic valve implantation in patients of small body size.,” *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 84, no. 2, pp. 272–80, Aug. 2014.
- [179] K. Hayashida, T. Lefèvre, B. Chevalier, T. Hovasse, M. Romano, P. Garot, D. Mylotte, J. Uribe, A. Farge, P. Donzeau-Gouge, E. Bouvier, B. Cormier, and M.-C. Morice, “Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications.,” *JACC. Cardiovasc. Interv.*, vol. 4, no. 8, pp. 851–8, Aug. 2011.
- [180] R. M. van der Boon, R.-J. Nuis, N. M. Van Mieghem, L. Jordaens, J. Rodés-Cabau, R. T. van Domburg, P. W. Serruys, R. H. Anderson, and P. P. T. de Jaegere, “New conduction abnormalities after TAVI--frequency and causes.,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 9, no. 8, pp. 454–63, Aug. 2012.
- [181] M. Urena, M. Mok, V. Serra, E. Dumont, L. Nombela-Franco, R. DeLarochelière, D. Doyle, A. Igual, E. Larose, I. Amat-Santos, M. Côté, H. Cuéllar, P. Pibarot, P. de Jaegere, F. Philippon, B. Garcia del Blanco, and J. Rodés-Cabau, “Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 18, pp. 1743–52, Oct. 2012.
- [182] Z. Y. Yong, E. M. A. Wiegerinck, K. Boerlage-van Dijk, K. T. Koch, M. M. Vis, B. J. Bouma, J. P. S. Henriques, R. Cocchieri, J. J. Piek, B. A. J. M. de Mol, and J. Baan, “Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation.,” *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 5, no. 3, pp. 415–23, Jun. 2012.
- [183] R. Dworakowski, O. Wendler, A. Bhan, L. Smith, P. Pearson, E. Alcock, K. Rajagopal, B. Brickham, T. Dew, J. Byrne, M. J. Monaghan, R. Sherwood, A. M. Shah, and P. A. MacCarthy, “Successful transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is associated with transient left ventricular dysfunction.,” *Heart*, vol. 98, no. 22, pp. 1641–6, Nov. 2012.
- [184] I. M. Barbash, D. Dvir, I. Ben-Dor, S. Badr, P. Okubagzi, R. Torguson, P. J. Corso, Z. Xue, L. F. Satler, A. D. Pichard, and R. Waksman, “Prevalence and effect of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 111, no. 9, pp. 1337–43, May 2013.
- [185] N. Carrabba, R. Valenti, A. Migliorini, R. Vergara, G. Parodi, and D. Antoniucci, “Prognostic value of myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 111, no. 10, pp. 1475–81, May 2013.
- [186] J.-M. Sinning, A. Ghanem, H. Steinhäuser, V. Adenauer, C. Hammerstingl, G. Nickenig, and N. Werner, “Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation.,” *JACC. Cardiovasc. Interv.*, vol. 3, no. 11, pp. 1141–9, Nov. 2010.
- [187] R. Bagur, J. G. Webb, F. Nietlispach, E. Dumont, R. De Larochelière, D. Doyle, J.-B. Masson, M. J. Gutiérrez, M.-A. Clavel, O. F. Bertrand, P. Pibarot, and J. Rodés-Cabau, “Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement.,” *Eur. Heart J.*, vol. 31, no. 7, pp. 865–74, Apr. 2010.
- [188] F. Aregger, P. Wenaweser, G. J. Hellige, A. Kadner, T. Carrel, S. Windecker, and F. J.

- Frey, "Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement.," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 24, no. 7, pp. 2175–9, Jul. 2009.
- [189] Y. Elhmidi, S. Bleiziffer, N. Piazza, A. Hutter, A. Opitz, I. Hettich, M. Kornek, H. Ruge, G. Brockmann, D. Mazzitelli, and R. Lange, "Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.," *Am. Heart J.*, vol. 161, no. 4, pp. 735–9, Apr. 2011.
- [190] A. Van Linden, J. Kempfert, A. J. Rastan, D. Holzhey, J. Blumenstein, G. Schuler, F. W. Mohr, and T. Walther, "Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic valve implantation in 270 patients.," *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 39, no. 6, pp. 835-42–3, Jun. 2011.
- [191] J. Rodés-Cabau, J. G. Webb, A. Cheung, J. Ye, E. Dumont, C. M. Feindel, M. Osten, M. K. Natarajan, J. L. Velianou, G. Martucci, B. DeVarenes, R. Chisholm, M. D. Peterson, S. V Lichtenstein, F. Nietlispach, D. Doyle, R. DeLarochellière, K. Teoh, V. Chu, A. Dancea, K. Lachapelle, A. Cheema, D. Latter, and E. Horlick, "Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, no. 11, pp. 1080–90, Mar. 2010.
- [192] H. Eltchaninoff, A. Prat, M. Gilard, A. Leguerrier, D. Blanchard, G. Fournial, B. Iung, P. Donzeau-Gouge, C. Tribouilloy, J.-L. Debrux, A. Pavie, P. Gueret, and FRANCE Registry Investigators, "Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry.," *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 2, pp. 191–7, Jan. 2011.
- [193] H. Eggebrecht, R. H. Mehta, P. Kahlert, G. Schymik, T. Lefèvre, R. Lange, C. Macaya, L. Mandinov, O. Wendler, and M. Thomas, "Emergent cardiac surgery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry.," *EuroIntervention*, vol. 10, no. 8, pp. 975–81, Dec. 2014.
- [194] E. Picano, P. Pibarot, P. Lancellotti, J. L. Monin, and R. O. Bonow, "The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 54, no. 24, pp. 2251–60, Dec. 2009.
- [195] R. Rosenhek, R. Zilberszac, M. Schemper, M. Czerny, G. Mundigler, S. Graf, J. Bergler-Klein, M. Grimm, H. Gabriel, and G. Maurer, "Natural History of Very Severe Aortic Stenosis," *Circulation*, vol. 121, no. 1, 2010.
- [196] P. Lancellotti, M. Moonen, J. Magne, K. O'Connor, B. Cosyns, E. Attenu, E. Donal, and L. Pierard, "Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 105, no. 3, pp. 383–8, Feb. 2010.
- [197] G. Cioffi, P. Faggiano, E. Vizzardi, L. Tarantini, D. Cramariuc, E. Gerds, and G. de Simone, "Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis," *Heart*, vol. 97, no. 4, pp. 301–307, Feb. 2011.
- [198] H. M. Connolly, J. K. Oh, H. V. Schaff, V. L. Roger, S. L. Osborn, D. O. Hodge, and a. J. Tajik, "Severe Aortic Stenosis With Low Transvalvular Gradient and Severe Left Ventricular Dysfunction : Result of Aortic Valve Replacement in 52 Patients,"

Circulation, vol. 101, no. 16, pp. 1940–1946, Apr. 2000.

- [199] A. Kulik, I. G. Burwash, V. Kapila, T. G. Mesana, and M. Ruel, “Long-term outcomes after valve replacement for low-gradient aortic stenosis: impact of prosthesis-patient mismatch.,” *Circulation*, vol. 114, no. 1 Suppl, pp. I553-8, Jul. 2006.
- [200] J.-L. Monin, J.-P. Quéré, M. Monchi, H. Petit, S. Baleynaud, C. Chauvel, C. Pop, P. Ohlmann, C. Lelguen, P. Dehant, C. Tribouilloy, and P. Guéret, “Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics.,” *Circulation*, vol. 108, no. 3, pp. 319–24, Jul. 2003.
- [201] Z. Hachicha, J. G. Dumesnil, P. Bogaty, and P. Pibarot, “Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival.,” *Circulation*, vol. 115, no. 22, pp. 2856–64, Jun. 2007.
- [202] E. Awtry and R. Davidoff, “Low-flow/low-gradient aortic stenosis.,” *Circulation*, vol. 124, no. 23, pp. e739-41, Dec. 2011.
- [203] B. A. Carabello, L. H. Green, W. Grossman, L. H. Cohn, J. K. Koster, and J. J. Collins, “Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure.,” *Circulation*, vol. 62, no. 1, pp. 42–8, Jul. 1980.
- [204] E. Schwammenthal, Z. Vered, Y. Moshkowitz, B. Rabinowitz, Z. Ziskind, A. K. Smolinski, and M. S. Feinberg, “Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: predicting outcome as a function of management strategy.,” *Chest*, vol. 119, no. 6, pp. 1766–77, Jun. 2001.
- [205] M.-A. Clavel, C. Fuchs, I. G. Burwash, G. Mundigler, J. G. Dumesnil, H. Baumgartner, J. Bergler-Klein, R. S. Beanlands, P. Mathieu, J. Magne, and P. Pibarot, “Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study.,” *Circulation*, vol. 118, no. 14 Suppl, pp. S234-42, Sep. 2008.
- [206] W. C. Brogan, P. A. Grayburn, R. A. Lange, and L. D. Hillis, “Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 21, no. 7, pp. 1657–60, Jun. 1993.
- [207] L. R. Blitz, M. Gorman, and H. C. Herrmann, “Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 81, no. 3, pp. 358–62, Feb. 1998.
- [208] R. L. Smith, D. Larsen, M. H. Crawford, and B. K. Shively, “Echocardiographic predictors of survival in low gradient aortic stenosis.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 86, no. 7, pp. 804–7, A10, Oct. 2000.
- [209] J.-P. Quere, J.-L. Monin, F. Levy, H. Petit, S. Baleynaud, C. Chauvel, C. Pop, P. Ohlmann, C. Lelguen, P. Dehant, P. Guéret, and C. Tribouilloy, “Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis.,” *Circulation*, vol. 113, no. 14, pp. 1738–44, Apr. 2006.
- [210] J. Bergler-Klein, G. Mundigler, P. Pibarot, I. G. Burwash, J. G. Dumesnil, C. Blais, C. Fuchs, D. Mohty, R. S. Beanlands, Z. Hachicha, N. Walter-Publig, F. Rader, and H. Baumgartner, “B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly

- or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study.,” *Circulation*, vol. 115, no. 22, pp. 2848–55, Jun. 2007.
- [211] R. G. Pai, P. Varadarajan, and A. Razzouk, “Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction.,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 86, no. 6, pp. 1781–9, Dec. 2008.
- [212] F. Levy, M. Laurent, J. L. Monin, J. M. Maillet, A. Pasquet, T. Le Tourneau, H. Petit-Eisenmann, M. Gori, Y. Jobic, F. Bauer, C. Chauvel, A. Leguerrier, and C. Tribouilloy, “Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 51, no. 15, pp. 1466–72, Apr. 2008.
- [213] C. Tribouilloy, F. Lévy, D. Rusinaru, P. Guéret, H. Petit-Eisenmann, S. Baleynaud, Y. Jobic, C. Adams, B. Lelong, A. Pasquet, C. Chauvel, D. Metz, J.-P. Quéré, and J.-L. Monin, “Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 53, no. 20, pp. 1865–73, May 2009.
- [214] C. R. deFilippi, D. L. Willett, M. E. Brickner, C. P. Appleton, C. W. Yancy, E. J. Eichhorn, and P. A. Grayburn, “Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 75, no. 2, pp. 191–4, Jan. 1995.
- [215] M.-A. Clavel, I. G. Burwash, G. Mundigler, J. G. Dumesnil, H. Baumgartner, J. Bergler-Klein, M. Sénéchal, P. Mathieu, C. Couture, R. Beanlands, and P. Pibarot, “Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study.,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 23, no. 4, pp. 380–6, Apr. 2010.
- [216] P. E. Bartko, G. Heinze, S. Graf, M.-A. Clavel, A. Khorsand, J. Bergler-Klein, I. G. Burwash, J. G. Dumesnil, M. Sénéchal, H. Baumgartner, R. Rosenhek, P. Pibarot, and G. Mundigler, “Two-dimensional strain for the assessment of left ventricular function in low flow-low gradient aortic stenosis, relationship to hemodynamics, and outcome: a substudy of the multicenter TOPAS study.,” *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 6, no. 2, pp. 268–76, Mar. 2013.
- [217] A. Zuppiroli, F. Mori, I. Olivotto, G. Castelli, S. Favilli, and A. Dolaro, “Therapeutic implications of contractile reserve elicited by dobutamine echocardiography in symptomatic, low-gradient aortic stenosis.,” *Ital. Heart J.*, vol. 4, no. 4, pp. 264–70, Apr. 2003.
- [218] C. Blais, I. G. Burwash, G. Mundigler, J. G. Dumesnil, N. Loho, F. Rader, H. Baumgartner, R. S. Beanlands, B. Chayer, L. Kadem, D. Garcia, L.-G. Durand, and P. Pibarot, “Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study.,” *Circulation*, vol. 113, no. 5, pp. 711–21, Feb. 2006.
- [219] E. Fougères, C. Tribouilloy, M. Monchi, H. Petit-Eisenmann, S. Baleynaud, A. Pasquet, C. Chauvel, D. Metz, C. Adams, D. Rusinaru, P. Guéret, and J.-L. Monin, “Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment.,” *Eur. Heart*

J., vol. 33, no. 19, pp. 2426–33, Oct. 2012.

- [220] I. G. Burwash, M. Lortie, P. Pibarot, R. A. de Kemp, S. Graf, G. Mundigler, A. Khorsand, C. Blais, H. Baumgartner, J. G. Dumesnil, Z. Hachicha, J. DaSilva, and R. S. B. Beanlands, “Myocardial blood flow in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: differences between true and pseudo-severe aortic stenosis. Results from the multicentre TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study.,” *Heart*, vol. 94, no. 12, pp. 1627–33, Dec. 2008.
- [221] M.-A. Clavel, J. Magne, and P. Pibarot, “Low-gradient aortic stenosis.,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 34, pp. 2645–57, Sep. 2016.
- [222] J. L. Monin, M. Monchi, V. Gest, A. M. Duval-Moulin, J. L. Dubois-Rande, and P. Gueret, “Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 37, no. 8, pp. 2101–7, Jun. 2001.
- [223] D. Messika-Zeitoun, M.-C. Aubry, D. Detaint, L. F. Bielak, P. A. Peyser, P. F. Sheedy, S. T. Turner, J. F. Breen, C. Scott, A. J. Tajik, and M. Enriquez-Sarano, “Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography.,” *Circulation*, vol. 110, no. 3, pp. 356–62, Jul. 2004.
- [224] C. Cueff, J.-M. Serfaty, C. Cimadevilla, J.-P. Laissy, D. Himbert, F. Tubach, X. Duval, B. Iung, M. Enriquez-Sarano, A. Vahanian, and D. Messika-Zeitoun, “Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction.,” *Heart*, vol. 97, no. 9, pp. 721–6, May 2011.
- [225] S. R. Aggarwal, M.-A. Clavel, D. Messika-Zeitoun, C. Cueff, J. Malouf, P. a Araoz, R. Mankad, H. Michelena, A. Vahanian, and M. Enriquez-Sarano, “Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis.,” *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 6, no. 1, pp. 40–7, Jan. 2013.
- [226] M.-A. Clavel, D. Messika-Zeitoun, P. Pibarot, S. Aggarwal, J. Malouf, P. Araoz, H. Michelena, C. Cueff, E. Larose, R. Capoulade, A. Vahanian, and M. Enriquez-Sarano, “The complex nature of Discordant Severe Calcified Aortic Valve Disease Grading: New Insights from combined Doppler-Echocardiographic and Computed Tomographic Study.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, Oct. 2013.
- [227] M.-A. Clavel, P. Pibarot, D. Messika-Zeitoun, R. Capoulade, J. Malouf, S. R. Aggarwal, P. A. Araoz, H. I. Michelena, C. Cueff, E. Larose, J. D. Miller, A. Vahanian, and M. Enriquez-Sarano, “Impact of Aortic Valve Calcification, as Measured by MDCT, on Survival in Patients With Aortic Stenosis: Results of an International Registry Study,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 64, no. 12, pp. 1202–1213, 2014.
- [228] R. I. Bashey, a. Martinez-Hernandez, and S. a. Jimenez, “Isolation, characterization, and localization of cardiac collagen type VI. Associations with other extracellular matrix components,” *Circ. Res.*, vol. 70, no. 5, pp. 1006–1017, May 1992.
- [229] F. J. Manasek, “Macromolecules of the extracellular compartment of embryonic and mature hearts,” *Circ. Res.*, vol. 38, no. 5, pp. 331–337, May 1976.
- [230] M. a Rossi, “Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans.,” *J. Hypertens.*, vol. 16, no. 7, pp. 1031–41, Jul. 1998.

- [231] K. T. Weber, J. S. Janicki, S. G. Shroff, R. Pick, R. M. Chen, and R. I. Bashey, “Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium,” *Circ. Res.*, vol. 62, no. 4, pp. 757–765, Apr. 1988.
- [232] S. Rohr, “Cardiac fibroblasts in cell culture systems: myofibroblasts all along?,” *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 57, no. 4, pp. 389–99, Apr. 2011.
- [233] R. Querejeta, B. López, A. González, E. Sánchez, M. Larman, J. L. Martínez Ubago, and J. Díez, “Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis.,” *Circulation*, vol. 110, no. 10, pp. 1263–8, Sep. 2004.
- [234] N. Mewton, C. Y. Liu, P. Croisille, D. Bluemke, and J. a C. Lima, “Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 8, pp. 891–903, Feb. 2011.
- [235] S. Boudina and E. D. Abel, “Diabetic cardiomyopathy revisited.,” *Circulation*, vol. 115, no. 25, pp. 3213–23, Jun. 2007.
- [236] S. M. Factor and R. A. J. Bhan, “Hypertensive-Diabetic Cardiomyopathy in,” *Am. J. Pathol.*, vol. 102, pp. 219–228, 1981.
- [237] M. Tanaka, H. Fujiwara, T. Onodera, D. J. Wu, Y. Hamashima, and C. Kawai, “Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy.,” *Br. Heart J.*, vol. 55, no. 6, pp. 575–81, Jun. 1986.
- [238] K. T. Weber and C. G. Brilla, “Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin- angiotensin-aldosterone system,” *Circulation*, vol. 83, no. 6, pp. 1849–1865, Jun. 1991.
- [239] E. Konduracka, A. Gackowski, P. Rostoff, D. Galicka-Latala, W. Frasik, and W. Piwowarska, “Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy.,” *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 20, pp. 2465–71, Oct. 2007.
- [240] a Brooks, V. Schinde, a C. Bateman, and P. J. Gallagher, “Interstitial fibrosis in the dilated non-ischaemic myocardium.,” *Heart*, vol. 89, no. 10, pp. 1255–6, Oct. 2003.
- [241] F. Weidemann, S. Herrmann, S. Störk, M. Niemann, S. Frantz, V. Lange, M. Beer, S. Gattenlöhner, W. Voelker, G. Ertl, and J. M. Strotmann, “Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis.,” *Circulation*, vol. 120, no. 7, pp. 577–84, Aug. 2009.
- [242] M. M. Marijianowski, P. Teeling, and a E. Becker, “Remodeling after myocardial infarction in humans is not associated with interstitial fibrosis of noninfarcted myocardium.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 30, no. 1, pp. 76–82, Jul. 1997.
- [243] R. Martos, J. Baugh, M. Ledwidge, C. O’Loughlin, C. Conlon, A. Patle, S. C. Donnelly, and K. McDonald, “Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction.,” *Circulation*, vol. 115, no. 7, pp. 888–95, Feb. 2007.
- [244] B. López, R. Querejeta, A. González, E. Sánchez, M. Larman, and J. Díez, “Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, no. 11, pp. 2028–35, Jun. 2004.
- [245] M. G. S. J. Sutton and N. Sharpe, “Left Ventricular Remodeling After Myocardial

- Infarction : Pathophysiology and Therapy,” *Circulation*, vol. 101, no. 25, pp. 2981–2988, Jun. 2000.
- [246] T. D. Karamitsos, J. M. Francis, S. Myerson, J. B. Selvanayagam, and S. Neubauer, “The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 54, no. 15, pp. 1407–24, Oct. 2009.
- [247] S. de Jong, T. a B. van Veen, H. V. M. van Rijen, and J. M. T. de Bakker, “Fibrosis and cardiac arrhythmias.,” *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 57, no. 6, pp. 630–8, Jun. 2011.
- [248] E. Teiger, V. D. Than, L. Richard, C. Wisnewsky, B. S. Tea, L. Gaboury, J. Tremblay, K. Schwartz, and P. Hamet, “Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat.,” *J. Clin. Invest.*, vol. 97, no. 12, pp. 2891–7, Jun. 1996.
- [249] S. Hein, E. Arnon, S. Kostin, M. Schönburg, A. Elsässer, V. Polyakova, E. P. Bauer, W.-P. Klövekorn, and J. Schaper, “Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms.,” *Circulation*, vol. 107, no. 7, pp. 984–91, Feb. 2003.
- [250] J. N. Cohn, R. Ferrari, and N. Sharpe, “Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, no. 3, pp. 569–82, Mar. 2000.
- [251] D. Cramariuc, G. Cioffi, A. E. Rieck, R. B. Devereux, E. M. Staal, S. Ray, K. Wachtell, and E. Gerds, “Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular-arterial impedance and systolic function from the SEAS Substudy.,” *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 2, no. 4, pp. 390–9, Apr. 2009.
- [252] J. G. Dumesnil, R. M. Shoucri, J. L. Laurenceau, and J. Turcot, “A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data.,” *Circulation*, vol. 59, no. 5, pp. 1024–34, May 1979.
- [253] S. Herrmann, S. Störk, M. Niemann, V. Lange, J. M. Strotmann, S. Frantz, M. Beer, S. Gattenlöhner, W. Voelker, G. Ertl, and F. Weidemann, “Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 58, no. 4, pp. 402–12, Jul. 2011.
- [254] S. H. Poulsen, P. Søgaard, J. E. Nielsen-Kudsk, and H. Egeblad, “Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides.,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 20, no. 7, pp. 877–84, Jul. 2007.
- [255] P. Lancellotti, E. Donal, J. Magne, M. Moonen, K. O’Connor, J.-C. Daubert, and L. A. Pierard, “Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay.,” *Heart*, vol. 96, no. 17, pp. 1364–71, Sep. 2010.
- [256] S. Takeda, H. Rimington, N. Smeeton, and J. Chambers, “Long axis excursion in aortic stenosis.,” *Heart*, vol. 86, no. 1, pp. 52–6, Jul. 2001.
- [257] S. Lafitte, M. Perlant, P. Reant, K. Serri, H. Douard, A. DeMaria, and R. Roudaut, “Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis.,” *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 10, no. 3, pp. 414–9, May 2009.

- [258] T. Edvardsen, T. Helle-Valle, O. A. Smiseth, H. D. White, R. M. Norris, M. A. Brown, et al., K. Hogg, K. Swedberg, J. McMurray, J. E. Sanderson, T. Edvardsen, B. L. Gerber, J. Garot, et al., A. Heimdal, A. Stoylen, H. Torp, et al., S. Urheim, T. Edvardsen, H. Torp, et al., M. J. Garcia, J. D. Thomas, A. L. Klein, D. W. Sohn, I. H. Chai, D. J. Lee, et al., N. P. Nikitin, K. K. Witte, A. L. Clark, et al., G. Yip, M. Wang, Y. Zhang, et al., C. M. Yu, H. Lin, H. Yang, et al., T. Edvardsen, H. Skulstad, S. Aakhus, et al., A. Stoylen, A. Heimdal, K. Bjornstad, et al., J. U. Voigt, B. Exner, K. Schmiedehausen, et al., L. N. Bohs, G. E. Trahey, M. Leitman, P. Lysyansky, S. Sidenko, et al., S. W. Smith, G. E. Trahey, S. M. Hubbard, et al., B. H. Amundsen, T. Helle-Valle, T. Edvardsen, et al., T. Helle-Valle, J. Crosby, T. Edvardsen, et al., S. Langeland, J. D’hooge, P. F. Wouters, et al., M. A. Vannan, G. Pedrizzetti, P. Li, et al., Y. Notomi, P. Lysyansky, R. M. Setser, et al., G. Y. Cho, J. Chan, R. Leano, et al., S. Langeland, J. D’hooge, T. Claessens, et al., M. S. Suffoletto, K. Dohi, M. Cannesson, et al., M. C. Petrie, L. Caruana, C. Berry, et al., G. A. MacGowan, E. P. Shapiro, H. Azhari, et al., C. C. Moore, W. G. O’Dell, E. R. McVeigh, et al., F. W. Prinzen, W. C. Hunter, B. T. Wyman, et al., T. Edvardsen, B. D. Rosen, L. Pan, et al., T. Edvardsen, R. Detrano, B. D. Rosen, et al., B. D. Rosen, T. Edvardsen, S. Lai, et al., M. Becker, E. Bilke, H. Kuhl, et al., J. Chung, P. Abraszewski, X. Yu, et al., H. Ashikaga, J. C. Criscione, J. H. Omens, and et al., “Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography.,” *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 49, no. 3, pp. 207–14, 1987.
- [259] E. Donal, C. Thebault, K. O’Connor, D. Veillard, M. Rosca, L. Pierard, and P. Lancellotti, “Impact of aortic stenosis on longitudinal myocardial deformation during exercise.,” *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 12, no. 3, pp. 235–41, Mar. 2011.
- [260] T. W. Galema, S.-C. Yap, M. L. Geleijnse, R. J. van Thiel, J. Lindemans, F. J. ten Cate, J. W. Roos-Hesselink, A. J. J. C. Bogers, and M. L. Simoons, “Early detection of left ventricular dysfunction by Doppler tissue imaging and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with symptomatic severe aortic stenosis.,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 21, no. 3, pp. 257–61, Mar. 2008.
- [261] G. Buckberg, J. I. E. Hoffman, A. Mahajan, S. Saleh, and C. Coghlan, “Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function.,” *Circulation*, vol. 118, no. 24, pp. 2571–87, Dec. 2008.
- [262] D.-H. Kang, S.-J. Park, J. H. Rim, S.-C. Yun, D.-H. Kim, J.-M. Song, S. J. Choo, S. W. Park, J.-K. Song, J.-W. Lee, and P.-W. Park, “Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis.,” *Circulation*, vol. 121, no. 13, pp. 1502–9, Apr. 2010.
- [263] A. Dahou, P. E. Bartko, R. Capoulade, M.-A. Clavel, G. Mundigler, S. L. Grondin, J. Bergler-Klein, I. Burwash, J. G. Dumesnil, M. Sénéchal, K. O’Connor, H. Baumgartner, and P. Pibarot, “Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk stratification in low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis study.,” *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 8, no. 3, p. e002117, Mar. 2015.
- [264] R. J. Kim, E. Wu, A. Rafael, E. Chen, M. Parker, O. P. Simonetti, F. Klocke, R. O. Bonow, and R. M. Judd, “Contrast – Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction” *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 20, pp. 1445–1453, 2000.
- [265] P. Croisille, D. Revel, and M. Saeed, “Contrast agents and cardiac MR imaging of

- myocardial ischemia: from bench to bedside.," *Eur. Radiol.*, vol. 16, no. 9, pp. 1951–63, Sep. 2006.
- [266] M. Spiewak, L. A. Malek, J. Misko, L. Chojnowska, B. Milosz, M. Klotowski, J. Petryka, M. Dabrowski, C. Kepka, and W. Ruzyllo, "Comparison of different quantification methods of late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy.," *Eur. J. Radiol.*, vol. 74, no. 3, pp. e149-53, Jun. 2010.
- [267] D. R. Messroghli, S. Plein, D. M. Higgins, K. Walters, T. R. Jones, J. P. Ridgway, and M. U. Sivananthan, "Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study.," *Radiology*, vol. 238, no. 3, pp. 1004–12, Mar. 2006.
- [268] D. R. Messroghli, A. Radjenovic, S. Kozerke, D. M. Higgins, M. U. Sivananthan, and J. P. Ridgway, "Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 52, no. 1, pp. 141–6, Jul. 2004.
- [269] L. Iles, H. Pfluger, A. Phrommintikul, J. Cherayath, P. Aksit, S. N. Gupta, D. M. Kaye, and A. J. Taylor, "Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 52, no. 19, pp. 1574–80, Nov. 2008.
- [270] A. M. Maceira, J. Joshi, S. K. Prasad, J. C. Moon, E. Perugini, I. Harding, M. N. Sheppard, P. A. Poole-Wilson, P. N. Hawkins, and D. J. Pennell, "Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis.," *Circulation*, vol. 111, no. 2, pp. 186–93, Jan. 2005.
- [271] D. R. Messroghli, A. Greiser, M. Fröhlich, R. Dietz, and J. Schulz-Menger, "Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 26, no. 4, pp. 1081–6, Oct. 2007.
- [272] M. S. Nacif, E. B. Turkbey, N. Gai, S. Nazarian, R. J. van der Geest, R. a Noureldin, C. T. Sibley, M. Ugander, S. Liu, A. E. Arai, J. a C. Lima, and D. a Bluemke, "Myocardial T1 mapping with MRI: comparison of look-locker and MOLLI sequences.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 34, no. 6, pp. 1367–73, Dec. 2011.
- [273] S. K. Piechnik, V. M. Ferreira, E. Dall'Armellina, L. E. Cochlin, A. Greiser, S. Neubauer, and M. D. Robson, "Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold.," *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 12, no. 1, p. 69, Jan. 2010.
- [274] D. R. Messroghli, K. Walters, S. Plein, P. Sparrow, M. G. Friedrich, J. P. Ridgway, and M. U. Sivananthan, "Myocardial T 1 Mapping : Application to Patients With Acute and Chronic Myocardial Infarction," *Magn. Reson. Med.*, vol. 58, no. 1, pp. 34–40, Jul. 2007.
- [275] D. R. Messroghli, S. Nordmeyer, T. Dietrich, O. Dirsch, E. Kaschina, K. Savvatis, D. O h-Ici, C. Klein, F. Berger, and T. Kuehne, "Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using small-animal Look-Locker inversion recovery T1 mapping.," *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 4, no. 6, pp. 636–40, Nov. 2011.
- [276] C. R. Gazoti Debessa, L. B. Mesiano Maifrino, and R. Rodrigues de Souza, "Age related changes of the collagen network of the human heart.," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 122, no. 10, pp. 1049–58, Jul. 2001.

- [277] S. J. Flacke, S. E. Fischer, and C. H. Lorenz, “Cardiac Imaging Abbreviations : Gadopentetate Dimeglumine Partition Coefficient in Human Myocardium in Vivo : Normal Distribution and Elevation in Acute and Chronic Infarction 1,” *Radiology*, vol. 218, pp. 703–710, 2001.
- [278] C. Klein, S. G. Nekolla, T. Balbach, B. Schnackenburg, E. Nagel, E. Fleck, and M. Schwaiger, “The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure.,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 20, no. 4, pp. 588–93, Oct. 2004.
- [279] E. B. Schelbert, S. M. Testa, C. G. Meier, W. J. Ceyrolles, J. E. Levenson, A. J. Blair, P. Kellman, B. L. Jones, D. R. Ludwig, D. Schwartzman, S. G. Shroff, and T. C. Wong, “Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus.,” *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 13, no. 1, p. 16, Jan. 2011.
- [280] M. Ugander, A. J. Oki, L.-Y. Hsu, P. Kellman, A. Greiser, A. H. Aletras, C. T. Sibley, M. Y. Chen, W. P. Bandettini, and A. E. Arai, “Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology.,” *Eur. Heart J.*, vol. 33, no. 10, pp. 1268–78, May 2012.
- [281] M. Jerosch-Herold, D. C. Sheridan, J. D. Kushner, D. Nauman, D. Burgess, D. Dutton, R. Alharethi, D. Li, and R. E. Hershberger, “Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy.,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 295, no. 3, pp. H1234–H1242, Sep. 2008.
- [282] A. S. Flett, M. P. Hayward, M. T. Ashworth, M. S. Hansen, A. M. Taylor, P. M. Elliott, C. McGregor, and J. C. Moon, “Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans.,” *Circulation*, vol. 122, no. 2, pp. 138–44, Jul. 2010.
- [283] S. Bull, S. K. White, S. K. Piechnik, A. S. Flett, V. M. Ferreira, M. Loudon, J. M. Francis, T. D. Karamitsos, B. D. Prendergast, M. D. Robson, S. Neubauer, J. C. Moon, and S. G. Myerson, “Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis.,” *Heart*, vol. 99, no. 13, pp. 932–7, Jul. 2013.
- [284] A. S. Flett, D. M. Sado, G. Quarta, M. Mirabel, D. Pellerin, A. S. Herrey, D. J. Hausenloy, C. Ariti, J. Yap, S. Kolvekar, A. M. Taylor, and J. C. Moon, “Diffuse myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study.,” *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 13, no. 10, pp. 819–26, Oct. 2012.
- [285] A. D. Milano, G. Faggian, M. Dodonov, G. Golia, A. Tomezzoli, U. Bortolotti, and A. Mazzucco, “Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 144, no. 4, pp. 830–7, Jan. 2012.
- [286] M. a Clavel, J. G. Webb, J. Rodés-Cabau, J. B. Masson, E. Dumont, R. De Larochelière, D. Doyle, S. Bergeron, H. Baumgartner, I. G. Burwash, J. G. Dumesnil, G. Mundigler, R. Moss, a Kempny, R. Bagur, J. Bergler-Klein, R. Gurvitch, P. Mathieu, and P. Pibarot, “Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction.,” *Circulation*, vol. 122, no. 19, pp. 1928–36, Nov. 2010.
- [287] M. Gotzmann, M. Lindstaedt, W. Bojara, A. Ewers, and A. Mügge, “Clinical outcome

- of transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low gradient aortic stenosis.," *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 79, no. 5, pp. 693–701, Apr. 2012.
- [288] I. Ben-Dor, G. Maluenda, G. D. Iyasu, A. Laynez-Carnicero, C. Hauville, R. Torguson, P. Okubagzi, Z. Xue, S. A. Goldstein, J. Lindsay, L. F. Satler, A. D. Pichard, and R. Waksman, "Comparison of outcome of higher versus lower transvalvular gradients in patients with severe aortic stenosis and low (<40%) left ventricular ejection fraction.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 109, no. 7, pp. 1031–7, Apr. 2012.
- [289] P. Lancellotti, E. Donal, J. Magne, K. O'Connor, M. L. Moonen, B. Cosyns, and L. a Pierard, "Impact of global left ventricular afterload on left ventricular function in asymptomatic severe aortic stenosis: a two-dimensional speckle-tracking study.," *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 11, no. 6, pp. 537–43, Jul. 2010.
- [290] J. Adda, C. Mielot, R. Giorgi, F. Cransac, X. Zirphile, E. Donal, C. Sportouch-Dukhan, P. Réant, S. Laffitte, S. Cade, Y. Le Dolley, F. Thuny, N. Touboul, C. Lavoute, J.-F. Avierinos, P. Lancellotti, and G. Habib, "Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study.," *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 5, no. 1, pp. 27–35, Jan. 2012.
- [291] M.-A. Clavel, J. G. Dumesnil, R. Capoulade, P. Mathieu, M. Sénéchal, and P. Pibarot, "Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 14, pp. 1259–67, Oct. 2012.
- [292] P. Lancellotti, J. Magne, E. Donal, L. Davin, K. O'Connor, M. Rosca, C. Szymanski, B. Cosyns, and L. a Piérard, "Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 59, no. 3, pp. 235–43, Jan. 2012.
- [293] J. G. Dumesnil and R. M. Shoucri, "Effect of the geometry of the left ventricle on the calculation of ejection fraction," *Circulation*, vol. 65, no. 1, pp. 91–98, Jan. 1982.
- [294] S.-P. Lee, Y.-J. Kim, J.-H. Kim, K. Park, K.-H. Kim, H.-K. Kim, G.-Y. Cho, D.-W. Sohn, B.-H. Oh, and Y.-B. Park, "Deterioration of myocardial function in paradoxical low-flow severe aortic stenosis: two-dimensional strain analysis.," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 24, no. 9, pp. 976–83, Sep. 2011.
- [295] G. Melis, G. Frontera, G. Caldentey, A. Sahuquillo, C. Fernández-Palomeque, J. F. Forteza, A. Bethencourt, J. I. Sáez-Ibarra, and O. Bonnin, "Systolic volume index by Doppler echocardiography is an useful marker for stratification and prognostic evaluation in patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction.," *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, vol. 66, no. 4, pp. 261–8, Apr. 2013.
- [296] J. Minners, M. Allgeier, C. Gohlke-Baerwolf, R.-P. Kienzle, F.-J. Neumann, and N. Jander, "Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis.," *Eur. Heart J.*, vol. 29, no. 8, pp. 1043–8, Apr. 2008.
- [297] P. Mehrotra, K. Jansen, A. W. Flynn, T. C. Tan, S. Elmariah, M. H. Picard, and J. Hung, "Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis.," *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 25, pp. 1906–14, Jul. 2013.
- [298] N. Jander, J. Minners, I. Holme, E. Gerds, K. Boman, P. Brudi, J. B. Chambers, K. Egstrup, Y. A. Kesäniemi, W. Malbecq, C. A. Nienaber, S. Ray, A. Rossebø, T. R.

- Pedersen, T. Skjærpe, R. Willenheimer, K. Wachtell, F.-J. Neumann, and C. Gohlke-Bärwolf, "Outcome of patients with low-gradient 'severe' aortic stenosis and preserved ejection fraction.," *Circulation*, vol. 123, no. 8, pp. 887–95, Mar. 2011.
- [299] E. Bahlmann, E. Gerds, D. Cramariuc, C. Gohlke-Baerwolf, C. a Nienaber, K. Wachtell, R. Seifert, J. B. Chambers, K. H. Kuck, and S. Ray, "Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis.," *Circulation*, vol. 127, no. 10, pp. 1149–56, Mar. 2013.
- [300] J. G. Dumesnil, P. Pibarot, and B. Carabello, "Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment.," *Eur. Heart J.*, vol. 31, no. 3, pp. 281–9, Feb. 2010.
- [301] M.-A. Clavel, P. V. Ennezat, S. Maréchaux, J. G. Dumesnil, R. Capoulade, Z. Hachicha, P. Mathieu, A. Bellouin, S. Bergeron, P. Meimoun, M. Arsenault, T. Le Tourneau, A. Pasquet, C. Couture, and P. Pibarot, "Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF.," *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 6, no. 2, pp. 175–83, Feb. 2013.
- [302] M. F. Eleid, R. a Nishimura, P. Sorajja, and B. a Borlaug, "Systemic Hypertension in Low Gradient Severe Aortic Stenosis with Preserved Ejection Fraction.," *Circulation*, Aug. 2013.
- [303] R. a Nishimura and B. a Carabello, "Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century.," *Circulation*, vol. 125, no. 17, pp. 2138–50, May 2012.
- [304] H. C. Herrmann, P. Pibarot, I. Hueter, Z. M. Gertz, W. J. Stewart, S. Kapadia, E. M. Tuzcu, V. Babaliaros, V. Thourani, W. Y. Szeto, J. E. Bavaria, S. Kodali, R. T. Hahn, M. Williams, D. C. Miller, P. S. Douglas, and M. B. Leon, "Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis.," *Circulation*, vol. 127, no. 23, pp. 2316–26, Jun. 2013.
- [305] A. Ozkan, R. Hachamovitch, S. R. Kapadia, E. M. Tuzcu, and T. H. Marwick, "Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction.," *Circulation*, vol. 128, no. 6, pp. 622–31, Aug. 2013.
- [306] M. Gotzmann, P. Rahlmann, T. Hehnen, P. Müller, M. Lindstaedt, A. Mügge, and A. Ewers, "Heart failure in severe aortic valve stenosis: prognostic impact of left ventricular ejection fraction and mean gradient on outcome after transcatheter aortic valve implantation.," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 14, no. 10, pp. 1155–62, Oct. 2012.
- [307] S. K. Kodali, M. R. Williams, C. R. Smith, L. G. Svensson, J. G. Webb, R. R. Makkar, G. P. Fontana, T. M. Dewey, V. H. Thourani, A. D. Pichard, M. Fischbein, W. Y. Szeto, S. Lim, K. L. Greason, P. S. Teirstein, S. C. Malaisrie, P. S. Douglas, R. T. Hahn, B. Whisenant, A. Zajarias, D. Wang, J. J. Akin, W. N. Anderson, and M. B. Leon, "Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 18, pp. 1686–95, May 2012.
- [308] A. Lauten, R. Zahn, M. Horack, H. Sievert, A. Linke, M. Ferrari, A. Harnath, E. Grube, U. Gerckens, K.-H. Kuck, S. Sack, J. Senges, and H. R. Figulla, "Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis.," *JACC*.

Cardiovasc. Interv., vol. 5, no. 5, pp. 552–9, May 2012.

- [309] C. Fraccaro, R. Al-Lamee, G. Tarantini, F. Maisano, M. Napodano, M. Montorfano, A. C. Frigo, S. Iliceto, G. Gerosa, G. Isabella, and A. Colombo, “Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe left ventricular dysfunction: immediate and mid-term results, a multicenter study.,” *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 5, no. 2, pp. 253–60, Apr. 2012.
- [310] H. M. Connolly, J. K. Oh, T. A. Orszulak, S. L. Osborn, V. L. Roger, D. O. Hodge, K. R. Bailey, J. B. Seward, and A. J. Tajik, “Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators.,” *Circulation*, vol. 95, no. 10, pp. 2395–400, May 1997.
- [311] V. Y. Anjan, H. C. Herrmann, P. Pibarot, W. J. Stewart, S. Kapadia, E. M. Tuzcu, V. Babaliaros, V. H. Thourani, W. Y. Szeto, J. E. Bavaria, S. Kodali, R. T. Hahn, M. Williams, D. C. Miller, P. S. Douglas, M. B. Leon, H. HC, C. HM, A. VY, P. P, H. Z, N. RA, L. MB, S. CR, O. CJ, L. A, L. V. F, C. MA, C. MA, K. SK, M. RR, D. PS, D. PS, L. RM, M. JL, K. A, L. F, B. EH, R. HB, L. V. F, B. F, T. C, O. CJ, B. M, N.-F. L, D. S, and D. S, “Evaluation of Flow After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow Aortic Stenosis,” *JAMA Cardiol.*, vol. 1, no. 5, p. 584, Aug. 2016.
- [312] A. Dahou, J. Magne, M.-A. Clavel, R. Capoulade, P. E. Bartko, J. Bergler-Klein, M. Sénéchal, G. Mundigler, I. Burwash, H. B. Ribeiro, K. O’Connor, P. Mathieu, H. Baumgartner, J. G. Dumesnil, R. Rosenhek, E. Larose, J. Rodés-Cabau, and P. Pibarot, “Tricuspid Regurgitation Is Associated With Increased Risk of Mortality in Patients With Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis and Reduced Ejection Fraction: Results of the Multicenter TOPAS Study (True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis).,” *JACC. Cardiovasc. Interv.*, vol. 8, no. 4, pp. 588–96, Apr. 2015.
- [313] S. Hayek, P. Pibarot, A. Harzand, J.-W. Cheng, H. Gay, C. Chrysohoou, H. Ribeiro, J. Rodés-Cabau, V. Babaliaros, and S. Lerakis, “Dobutamine stress echocardiography for risk stratification of patients with low-gradient severe aortic stenosis undergoing TAVR.,” *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 8, no. 3, pp. 380–2, Mar. 2015.
- [314] C. Tribouilloy, D. Rusinaru, S. Maréchaux, A.-L. Castel, N. Debry, J. Maizel, R. Mentaverri, S. Kamel, M. Slama, and F. Lévy, “Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no. 1, pp. 55–66, Jan. 2015.
- [315] F. Maes, J. Boulif, S. Piérard, C. de Meester, J. Melchior, B. Gerber, D. Vancraeynest, A.-C. Pouleur, S. Lazam, A. Pasquet, and J.-L. Vanoverschelde, “Natural history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis.,” *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, no. 4, pp. 714–22, Jul. 2014.
- [316] V. Dayan, G. Vignolo, J. Magne, M.-A. Clavel, D. Mohty, and P. Pibarot, “Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 66, no. 23, pp. 2594–603, Dec. 2015.
- [317] D. Mohty, J. Magne, M. Deltreuil, V. Aboyans, N. Echahidi, C. Cassat, P. Pibarot, M. Laskar, and P. Virot, “Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: a cardiac catheterization study.,” *Circulation*, vol. 128, no. 11 Suppl 1, pp. S235-42, Sep. 2013.

- [318] F. Le Ven, M. Freeman, J. Webb, M.-A. Clavel, M. Wheeler, E. Dumont, C. Thompson, R. De Larochelière, R. Moss, D. Doyle, H. B. Ribeiro, M. U. Alcazar, L. Nombela-Franco, J. Rodés-Cabau, and P. Pibarot, “Impact of Low Flow on the Outcome of High Risk Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 9, Jun. 2013.
- [319] M.-A. Clavel, M. Berthelot-Richer, F. Le Ven, R. Capoulade, A. Dahou, J. G. Dumesnil, P. Mathieu, and P. Pibarot, “Impact of classic and paradoxical low flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no. 7, pp. 645–53, Feb. 2015.
- [320] R. Parikh, A. L. Goodman, T. Barr, J. F. Sabik, L. G. Svensson, L. L. Rodriguez, B. W. Lytle, R. A. Grimm, B. P. Griffin, and M. Y. Desai, “Outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: Incorporation of left ventricular systolic function and stroke volume index.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 149, no. 6, p. 1558–66.e1, Jun. 2015.
- [321] A. Grupper, R. Beigel, E. Maor, R. Kuperstein, I. Hai, O. Perelshtein, I. Goldenberg, M. Feinberg, and S. Ben Zekry, “Survival after intervention in patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular function.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 148, no. 6, pp. 2823–7, Dec. 2014.
- [322] E. Maor, R. Beigel, A. Grupper, R. Kuperstein, I. Hai, D. Medvedofsky, O. Perelstein, I. Mazin, A. Ziv, I. Goldenberg, M. S. Feinberg, and S. Ben Zekry, “Relation between stroke volume index to risk of death in patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular function.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 114, no. 3, pp. 449–55, Aug. 2014.
- [323] K. Mizia-Stec, T. Adamczyk, M. Mizia, M. Haberka, Z. Gasiór, M. Trusz-Gluza, and M. Tendera, “Low-flow severe aortic stenosis with preserved ejection fraction, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiovascular remodeling.,” *J. Heart Valve Dis.*, vol. 20, no. 3, pp. 301–10, May 2011.
- [324] C. Bavishi, K. Balasundaram, and E. Argulian, “Integration of Flow-Gradient Patterns Into Clinical Decision Making for Patients With Suspected Severe Aortic Stenosis and Preserved LVEF: A Systematic Review of Evidence and Meta-Analysis.,” *JACC. Cardiovasc. Imaging*, Aug. 2016.
- [325] M.-A. Clavel, N. Côté, P. Mathieu, J. G. Dumesnil, A. Audet, A. Pépin, C. Couture, D. Fournier, S. Trahan, S. Pagé, and P. Pibarot, “Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: new insights from weights of operatively excised aortic valves.,” *Eur. Heart J.*, vol. 35, no. 38, pp. 2655–62, Oct. 2014.
- [326] M. Gotzmann, A. Mügge, and W. Bojara, “Transcatheter aortic valve implantation for treatment of patients with degenerated aortic bioprostheses--valve-in-valve technique.,” *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 76, no. 7, pp. 1000–6, Dec. 2010.
- [327] C. J. O’Sullivan, S. Stortecky, D. Heg, T. Pilgrim, N. Hosek, L. Buellesfeld, A. a Khattab, F. Nietlispach, A. Moschovitis, T. Zanchin, B. Meier, S. Windecker, and P. Wenaweser, “Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation.,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 44, pp. 3437–50, Nov. 2013.
- [328] M.-A. Clavel, J. Rodés-Cabau, É. Dumont, R. Bagur, S. Bergeron, R. De Larochelière,

- D. Doyle, E. Larose, J. G. Dumesnil, and P. Pibarot, "Validation and characterization of transcatheter aortic valve effective orifice area measured by Doppler echocardiography," *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 4, no. 10, pp. 1053–62, Oct. 2011.
- [329] Z. Hachicha, J. G. Dumesnil, and P. Pibarot, "Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 54, no. 11, pp. 1003–11, Sep. 2009.
- [330] R. Yotti, J. Bermejo, E. Gutiérrez-Ibañes, C. Pérez del Villar, T. Mombiela, J. Elizaga, Y. Benito, A. González-Mansilla, A. Barrio, D. Rodríguez-Pérez, P. Martínez-Legazpi, and F. Fernández-Avilés, "Systemic Vascular Load in Calcific Degenerative Aortic Valve Stenosis," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no. 5, pp. 423–433, Feb. 2015.
- [331] D. J. Blackman, P. D. Baxter, C. P. Gale, N. E. Moat, P. A. Maccarthy, D. Hildick-Smith, U. Trivedi, D. Cunningham, M. a DE Belder, and P. F. Ludman, "Do outcomes from transcatheter aortic valve implantation vary according to access route and valve type? The UK TAVI Registry.," *J. Interv. Cardiol.*, vol. 27, no. 1, pp. 86–95, Feb. 2014.
- [332] X. Li, M. Kong, D. Jiang, and A. Dong, "Comparison 30-day clinical complications between transfemoral versus transapical aortic valve replacement for aortic stenosis: a meta-analysis review.," *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 8, no. 1, p. 168, Jan. 2013.
- [333] I. M. Barbash, D. Dvir, I. Ben-Dor, P. J. Corso, S. a Goldstein, Z. Wang, E. Bond, P. G. Okubagzi, L. F. Satler, A. D. Pichard, and R. Waksman, "Impact of transapical aortic valve replacement on apical wall motion.," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 26, no. 3, pp. 255–60, Mar. 2013.
- [334] P. Pibarot and M.-A. Clavel, "Management of paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: need for an integrated approach, including assessment of symptoms, hypertension, and stenosis severity.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no. 1, pp. 67–71, Jan. 2015.
- [335] H. B. Ribeiro, A. Dahou, M. Urena, J. L. Carrasco, S. Mohammadi, D. Doyle, F. Le Ven, R. Allende, I. Amat-Santos, J.-M. Paradis, R. DeLarochelière, R. Puri, O. Abdul-Jawad Altisent, M. del Trigo, F. Campelo-Parada, P. Pibarot, É. Dumont, and J. Rodés-Cabau, "Myocardial Injury After Transaortic Versus Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 99, no. 6, pp. 2001–9, Jun. 2015.
- [336] S. S. Goel, M. Ige, E. M. Tuzcu, S. G. Ellis, W. J. Stewart, L. G. Svensson, B. W. Lytle, and S. R. Kapadia, "Severe aortic stenosis and coronary artery disease--implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 1, pp. 1–10, Jul. 2013.
- [337] F. Garnier, J.-C. Eicher, S. Jazayeri, G. Bertaux, O. Bouchot, L.-S. Aho, J.-E. Wolf, and G. Laurent, "Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy.," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 16, no. 6, pp. 648–54, Jun. 2014.
- [338] Y. Konstantino, P. J. Zimetbaum, J. Hsing, D. B. Kramer, and J. D. Chang, "Cardiac resynchronization therapy for low-flow, low-gradient aortic stenosis.," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 12, no. 8, pp. 889–92, Aug. 2010.
- [339] M. F. Eleid, P. Sorajja, H. I. Michelena, J. F. Malouf, C. G. Scott, and P. A. Pellikka, "Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction:

- clinical characteristics and predictors of survival.," *Circulation*, vol. 128, no. 16, pp. 1781–9, Oct. 2013.
- [340] C. J. O'Sullivan, S. Stortecky, A. Bütikofer, D. Heg, T. Zanchin, C. Huber, T. Pilgrim, F. Praz, L. Buellesfeld, A. A. Khattab, S. Blöchlinger, T. Carrel, B. Meier, S. Zbinden, P. Wenaweser, and S. Windecker, "Impact of mitral regurgitation on clinical outcomes of patients with low-ejection fraction, low-gradient severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation.," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 8, no. 2, p. e001895, Feb. 2015.
- [341] L. Nombela-Franco, H. B. Ribeiro, M. Urena, R. Allende, I. Amat-Santos, R. DeLarochelière, E. Dumont, D. Doyle, H. DeLarochelière, J. Laflamme, L. Laflamme, E. García, C. Macaya, P. Jiménez-Quevedo, M. Côté, S. Bergeron, J. Beaudoin, P. Pibarot, and J. Rodés-Cabau, "Significant mitral regurgitation left untreated at the time of aortic valve replacement: a comprehensive review of a frequent entity in the transcatheter aortic valve replacement era.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 24, pp. 2643–58, Jun. 2014.
- [342] M. Barbanti, J. G. Webb, R. T. Hahn, T. Feldman, R. H. Boone, C. R. Smith, S. Kodali, A. Zajarias, C. R. Thompson, P. Green, V. Babaliaros, R. R. Makkar, W. Y. Szeto, P. S. Douglas, T. McAndrew, I. Hueter, D. C. Miller, M. B. Leon, and Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial Investigators, "Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A.," *Circulation*, vol. 128, no. 25, pp. 2776–84, Dec. 2013.
- [343] Y. Itabashi, K. Shibayama, H. Mihara, H. Utsunomiya, J. Berdejo, R. Arsanjani, R. Siegel, T. Chakravarty, H. Jilaihawi, R. R. Makkar, and T. Shiota, "Significant Reduction in Mitral Regurgitation Volume Is the Main Contributor for Increase in Systolic Forward Flow in Patients with Functional Mitral Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Hemodynamic Analysis Using Echocardiography.," *Echocardiography*, vol. 32, no. 11, pp. 1621–7, Nov. 2015.
- [344] P. G. Supino, J. S. Borer, J. Preibisz, and A. Bornstein, "The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem.," *Heart Fail. Clin.*, vol. 2, no. 4, pp. 379–93, Oct. 2006.
- [345] S. Hlske and C. M. Otto, "Lipid lowering in aortic stenosis: still some light at the end of the tunnel?," *Circulation*, vol. 119, no. 20, pp. 2653–5, May 2009.
- [346] K. Akat, M. Borggrefe, and J. J. Kaden, "Aortic valve calcification: basic science to clinical practice.," *Heart*, vol. 95, no. 8, pp. 616–23, Apr. 2009.
- [347] Y. Bossé, A. Miqdad, D. Fournier, A. Pépin, P. Pibarot, and P. Mathieu, "Refining molecular pathways leading to calcific aortic valve stenosis by studying gene expression profile of normal and calcified stenotic human aortic valves.," *Circ. Cardiovasc. Genet.*, vol. 2, no. 5, pp. 489–98, Oct. 2009.
- [348] H. Derbali, Y. Bossé, N. Côté, P. Pibarot, A. Audet, A. Pépin, B. Arsenault, C. Couture, J.-P. Després, and P. Mathieu, "Increased biglycan in aortic valve stenosis leads to the overexpression of phospholipid transfer protein via Toll-like receptor 2.," *Am. J. Pathol.*, vol. 176, no. 6, pp. 2638–45, Jun. 2010.
- [349] A. W. Leber, A. Becker, A. Knez, F. von Ziegler, M. Sirol, K. Nikolaou, B. Ohnesorge, Z. A. Fayad, C. R. Becker, M. Reiser, G. Steinbeck, and P. Boekstegers, "Accuracy of

- 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 3, pp. 672–7, Feb. 2006.
- [350] E. Larose, Y. Yeghiazarians, P. Libby, E. K. Yucel, M. Aikawa, D. F. Kacher, E. Aikawa, S. Kinlay, F. J. Schoen, A. P. Selwyn, and P. Ganz, "Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging.," *Circulation*, vol. 112, no. 15, pp. 2324–31, Oct. 2005.
- [351] E. Larose, S. Kinlay, A. P. Selwyn, Y. Yeghiazarians, E. K. Yucel, D. F. Kacher, P. Libby, and P. Ganz, "Improved characterization of atherosclerotic plaques by gadolinium contrast during intravascular magnetic resonance imaging of human arteries.," *Atherosclerosis*, vol. 196, no. 2, pp. 919–25, Feb. 2008.
- [352] P. Whittaker, R. A. Kloner, D. R. Boughner, and J. G. Pickering, "Quantitative assessment of myocardial collagen with picosirius red staining and circularly polarized light.," *Basic Res. Cardiol.*, vol. 89, no. 5, pp. 397–410, Jan. .
- [353] J. Dunmore-Buyze, D. R. Boughner, N. Macris, and I. Vesely, "A comparison of macroscopic lipid content within porcine pulmonary and aortic valves. Implications for bioprosthetic valves.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 110, no. 6, pp. 1756–61, Dec. 1995.
- [354] A. Wysokiński and T. Zapolski, "Relationship between aortic valve calcification and aortic atherosclerosis: a transoesophageal echocardiography study.," *Kardiol. Pol.*, vol. 64, no. 7, pp. 694-701–3, Jul. 2006.
- [355] J. Nemesik, K. Farkas, E. Kolossváry, Z. Járαι, J. Egresits, G. Borgulya, I. Kiss, and M. Lengyel, "Intracardiac calcification is a marker of generalized atherosclerosis.," *Angiology*, vol. 58, no. 4, pp. 413–9, Jan. .
- [356] D. S. Owens, M. J. Budoff, R. Katz, J. Takasu, D. M. Shavelle, J. J. Carr, S. R. Heckbert, C. M. Otto, J. L. Probstfield, R. A. Kronmal, and K. D. O'Brien, "Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population.," *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 5, no. 6, pp. 619–25, Jun. 2012.
- [357] N. Côté, C. Couture, P. Pibarot, J.-P. Després, and P. Mathieu, "Angiotensin receptor blockers are associated with a lower remodelling score of stenotic aortic valves.," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 41, no. 11, pp. 1172–9, Nov. 2011.
- [358] G. M. Novaro, I. Y. Tiong, G. L. Pearce, M. S. Lauer, D. L. Sprecher, and B. P. Griffin, "Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis.," *Circulation*, vol. 104, no. 18, pp. 2205–9, Oct. 2001.
- [359] D. M. Shavelle, J. Takasu, M. J. Budoff, S. Mao, X. Q. Zhao, and K. D. O'Brien, "HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium.," *Lancet*, vol. 359, no. 9312, pp. 1125–6, Mar. 2002.
- [360] R. Rosenhek, F. Rader, N. Loho, H. Gabriel, M. Heger, U. Klaar, M. Schemper, T. Binder, G. Maurer, and H. Baumgartner, "Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis.," *Circulation*, vol. 110, no. 10, pp. 1291–5, Sep. 2004.
- [361] K. D. O'Brien, X.-Q. Zhao, D. M. Shavelle, M. T. Caulfield, R. A. Letterer, S. R.

- Kapadia, J. L. Probstfield, and C. M. Otto, "Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function.," *J. Investig. Med.*, vol. 52, no. 3, pp. 185–91, Apr. 2004.
- [362] A. Chockalingam, S. Venkatesan, T. Subramaniam, V. Jagannathan, S. Elangovan, R. Alagesan, G. Gnanavelu, S. Dorairajan, B. P. Krishna, and V. Chockalingam, "Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS).," *Am. Heart J.*, vol. 147, no. 4, p. E19, Apr. 2004.
- [363] A. Ahmed, C. I. Kiefe, R. M. Allman, R. V Sims, and J. F. DeLong, "Survival benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older heart failure patients with perceived contraindications.," *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 50, no. 10, pp. 1659–66, Oct. 2002.
- [364] A. Ahmed, R. M. Centor, M. T. Weaver, and G. J. Perry, "A propensity score analysis of the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications.," *Am. Heart J.*, vol. 149, no. 4, pp. 737–43, Apr. 2005.
- [365] J. K. Willmann, D. Weishaupt, M. Lachat, R. Kobza, J. E. Roos, B. Seifert, T. F. Lüscher, B. Marincek, and P. R. Hilfiker, "Electrocardiographically gated multi-detector row CT for assessment of valvular morphology and calcification in aortic stenosis.," *Radiology*, vol. 225, no. 1, pp. 120–8, Oct. 2002.
- [366] A.-C. Pouleur, J.-B. le Polain de Waroux, A. Pasquet, J.-L. J. Vanoverschelde, and B. L. Gerber, "Aortic valve area assessment: multidetector CT compared with cine MR imaging and transthoracic and transesophageal echocardiography.," *Radiology*, vol. 244, no. 3, pp. 745–54, Sep. 2007.
- [367] R. Koos, A. H. Mahnken, A. M. Sinha, J. E. Wildberger, R. Hoffmann, and H. P. Kühl, "Aortic valve calcification as a marker for aortic stenosis severity: assessment on 16-MDCT.," *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 183, no. 6, pp. 1813–8, Dec. 2004.
- [368] C. Jahnke, A. Hamdan, E. Fleck, and I. Paetsch, "Tissue characterization of a suspected aortic valve fibroelastoma with cardiac magnetic resonance imaging.," *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 1, no. 1, pp. 87–8, Jul. 2008.
- [369] G. Thanassoulis, J. M. Massaro, R. Cury, E. Manders, E. J. Benjamin, R. S. Vasan, L. A. Cupple, U. Hoffmann, C. J. O'Donnell, and S. Kathiresan, "Associations of long-term and early adult atherosclerosis risk factors with aortic and mitral valve calcium.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, no. 22, pp. 2491–8, Jun. 2010.
- [370] P. R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, and B. G. Nordestgaard, "Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 5, pp. 470–7, Mar. 2014.
- [371] B. J. Arsenault, S. M. Boekholdt, M.-P. Dubé, E. Rhéaume, N. J. Wareham, K.-T. Khaw, M. S. Sandhu, and J.-C. Tardif, "Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective mendelian randomization study and replication in a case-control cohort.," *Circ. Cardiovasc. Genet.*, vol. 7, no. 3, pp. 304–10, Jun. 2014.
- [372] T. Saam, M. S. Ferguson, V. L. Yarnykh, N. Takaya, D. Xu, N. L. Polissar, T. S. Hatsukami, and C. Yuan, "Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI.," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 25, no. 1, pp. 234–9, Jan. 2005.

- [373] S. Fabiano, S. Mancino, M. Stefanini, M. Chiocchi, A. Mauriello, L. G. Spagnoli, and G. Simonetti, “High-resolution multicontrast-weighted MR imaging from human carotid endarterectomy specimens to assess carotid plaque components,” *Eur. Radiol.*, vol. 18, no. 12, pp. 2912–21, Dec. 2008.
- [374] C. Yuan, W. S. Kerwin, M. S. Ferguson, N. Polissar, S. Zhang, J. Cai, and T. S. Hatsukami, “Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 15, no. 1, pp. 62–7, Jan. 2002.
- [375] G. Korosoglou, R. G. Weiss, D. A. Kedziorek, P. Walczak, W. D. Gilson, M. Schär, D. E. Sosnovik, D. L. Kraitchman, R. C. Boston, J. W. M. Bulte, R. Weissleder, and M. Stuber, “Noninvasive detection of macrophage-rich atherosclerotic plaque in hyperlipidemic rabbits using ‘positive contrast’ magnetic resonance imaging,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 52, no. 6, pp. 483–91, Aug. 2008.
- [376] A. M. Hamilton, K. A. Rogers, A. J. L. Belisle, J. A. Ronald, B. K. Rutt, R. Weissleder, and D. R. Boughner, “Early identification of aortic valve sclerosis using iron oxide enhanced MRI,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 31, no. 1, pp. 110–6, Jan. 2010.
- [377] L. J. Anderson, S. Holden, B. Davis, E. Prescott, C. C. Charrier, N. H. Bunce, D. N. Firmin, B. Wonke, J. Porter, J. M. Walker, and D. J. Pennell, “Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload,” *Eur. Heart J.*, vol. 22, no. 23, pp. 2171–9, Dec. 2001.
- [378] C. Yuan, L. M. Mitsumori, K. W. Beach, and K. R. Maravilla, “Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions,” *Radiology*, vol. 221, no. 2, pp. 285–99, Nov. 2001.
- [379] P. F. Ferreira, P. D. Gatehouse, R. H. Mohiaddin, and D. N. Firmin, “Cardiovascular magnetic resonance artefacts,” *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 15, p. 41, Jan. 2013.
- [380] M. Mahmood, S. Bull, J. J. Suttie, N. Pal, C. Holloway, S. Dass, S. G. Myerson, J. E. Schneider, R. De Silva, M. Petrou, R. Sayeed, S. Westaby, C. Clelland, J. M. Francis, H. Ashrafian, T. D. Karamitsos, and S. Neubauer, “Myocardial Steatosis and Left Ventricular Contractile Dysfunction in Patients With Severe Aortic Stenosis,” *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 6, no. 5, pp. 808–816, Sep. 2013.
- [381] J. Garcia, P. Pibarot, R. Capoulade, F. Le Ven, L. Kadem, and E. Larose, “Usefulness of cardiovascular magnetic resonance imaging for the evaluation of valve opening and closing kinetics in aortic stenosis,” *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 14, no. 8, pp. 819–26, Aug. 2013.
- [382] J. Garcia, M. Markl, S. Schnell, B. Allen, P. Entezari, R. Mahadevia, S. Chris Malaisrie, P. Pibarot, J. Carr, and A. J. Barker, “Evaluation of aortic stenosis severity using 4D flow jet shear layer detection for the measurement of valve effective orifice area,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 32, no. 7, pp. 891–898, Sep. 2014.
- [383] J. Garcia, A. J. Barker, J. D. Collins, J. C. Carr, and M. Markl, “Volumetric quantification of absolute local normalized helicity in patients with bicuspid aortic valve and aortic dilatation,” *Magn. Reson. Med.*, Aug. 2016.
- [384] F. G. Spinale and A. F. Bolger, “Fate Versus Flow,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 66, no. 8, pp. 901–904, Aug. 2015.
- [385] R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, R. A. Guyton,

- P. T. O’Gara, C. E. Ruiz, N. J. Skubas, P. Sorajja, T. M. Sundt, J. D. Thomas, J. L. Anderson, J. L. Halperin, N. M. Albert, B. Bozkurt, R. G. Brindis, M. A. Creager, L. H. Curtis, D. DeMets, J. S. Hochman, R. J. Kovacs, E. M. Ohman, S. J. Pressler, F. W. Sellke, W.-K. Shen, W. G. Stevenson, and C. W. Yancy, “2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 148, no. 1, pp. e1–e132, Jul. 2014.
- [386] M. F. Eleid, P. Sorajja, H. I. Michelena, J. F. Malouf, C. G. Scott, and P. A. Pellikka, “Survival by stroke volume index in patients with low-gradient normal EF severe aortic stenosis.,” *Heart*, vol. 101, no. 1, pp. 23–9, Jan. 2015.
- [387] J. Minners, M. Allgeier, C. Gohlke-Baerwolf, R.-P. Kienzle, F.-J. Neumann, and N. Jander, “Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function,” *Heart*, vol. 96, no. 18, pp. 1463–1468, Sep. 2010.
- [388] D. Attias, L. Macron, J. Dreyfus, J.-L. Monin, E. Brochet, L. Lepage, G. Hekimian, B. Lung, A. Vahanian, and D. Messika-Zeitoun, “Relationship between Longitudinal Strain and Symptomatic Status in Aortic Stenosis,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 26, no. 8, pp. 868–874, Aug. 2013.
- [389] S. H. Little, K.-L. Chan, and I. G. Burwash, “Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis,” *Heart*, vol. 93, no. 7, pp. 848–855, Jul. 2007.
- [390] L. Kadem, “Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis,” *Heart*, vol. 91, no. 3, pp. 354–361, Mar. 2005.
- [391] M.-A. Clavel, J. G. Webb, P. Pibarot, L. Altwegg, E. Dumont, C. Thompson, R. De Larochelière, D. Doyle, J.-B. Masson, S. Bergeron, O. F. Bertrand, and J. Rodés-Cabau, “Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 53, no. 20, pp. 1883–91, May 2009.
- [392] M. J. Reardon, D. H. Adams, N. S. Kleiman, S. J. Yakubov, J. S. Coselli, G. M. Deeb, T. G. Gleason, J. S. Lee, J. B. Hermiller, S. Chetcuti, J. Heiser, W. Merhi, G. L. Zorn, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G. C. Hughes, J. K. Harrison, B. Maini, M. Mumtaz, J. V Conte, J. R. Resar, V. Aharonian, T. Pfeffer, J. K. Oh, H. Qiao, and J. J. Popma, “2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 66, no. 2, pp. 113–21, Jul. 2015.
- [393] D. Mohty, C. Boulogne, J. Magne, P. Pibarot, N. Echahidi, E. Cornu, J. Dumesnil, M. Laskar, P. Virot, and V. Aboyans, “Prevalence and long-term outcome of aortic prosthesis-patient mismatch in patients with paradoxical low-flow severe aortic stenosis.,” *Circulation*, vol. 130, no. 11 Suppl 1, pp. S25-31, Sep. 2014.

Impact pronostique du débit cardiaque dans la sténose valvulaire aortique

Florent LE VEN

Résumé

La sténose aortique (SA) est la maladie valvulaire cardiaque ayant la plus forte prévalence dans les pays occidentaux. On s'aperçoit que, malgré le respect des recommandations pour les indications opératoires, les patients présentent des évolutions très variables après chirurgie : certains patients restent symptomatiques, décèdent précocement, ou présentent une dysfonction ventriculaire gauche persistante. Il a été montré que les patients présentant à la fois une SA en bas débit (c'est-à-dire un volume d'éjection bas), une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée et un gradient de pression entre le ventricule et l'aorte abaissé avaient un pronostic péjoratif, avec un risque opératoire majoré lorsqu'ils subissaient un remplacement valvulaire chirurgical. Il a aussi été récemment démontré que, dans le contexte de la SA, un bas débit peut survenir alors que la FEVG est normale. Les objectifs généraux de ce doctorat sont d'étudier l'impact du débit (plus précisément le volume d'éjection ventriculaire gauche) sur le pronostic des patients atteints de SA, ainsi que l'évolution du débit après intervention et les déterminants de son évolution. Les résultats indiquent que le volume d'éjection ventriculaire gauche, que ce soit avant intervention, ou son évolution après TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation), sont des prédicteurs indépendants puissants de mortalité chez ces patients.

Mots clefs : sténose valvulaire aortique/débit cardiaque/pronostic/échocardiographie/TAVI.

Prognostic impact of cardiac output in aortic valve stenosis

Abstract

Aortic stenosis (AS) is the most common valvular heart disease in occidental countries. Despite proper use of the guidelines, some patients can present adverse outcomes after surgery : some of them remain symptomatic, some die prematurely, or suffer from a persistent left ventricular dysfunction. It has been demonstrated that patients presenting an AS with low flow (i.e. low stroke volume), impaired left ventricular ejection fraction (LVEF), and a low transvalvular mean gradient, have poor prognosis, with increased risk during aortic valve replacement surgery. It has also been demonstrated that, in AS, a low flow can occur despite a preserved LVEF. The main goals of this PhD were to evaluate the impact of flow (more precisely left ventricular stroke volume) on the prognosis of patients with AS, the evolution of flow after intervention, and the factors that influence it. The results show that left ventricular stroke volume, before or after intervention, or its evolution after TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation), are powerful independent predictors of mortality.

Keywords : aortic stenosis/cardiac output/prognosis/echocardiography/TAVI.