



HAL
open science

Performances de l'échographie cardiaque dans l'évaluation diagnostique et pronostique du rétrécissement aortique

Anne Ringlé

► **To cite this version:**

Anne Ringlé. Performances de l'échographie cardiaque dans l'évaluation diagnostique et pronostique du rétrécissement aortique. Médecine humaine et pathologie. Université de Picardie Jules Verne, 2019. Français. NNT : 2019AMIE0066 . tel-03636978

HAL Id: tel-03636978

<https://theses.hal.science/tel-03636978v1>

Submitted on 11 Apr 2022

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.



Thèse de Doctorat

*Mention Biologie Santé
Spécialité Cardiologie Hémodynamique*

présentée à *l'École Doctorale en Sciences Technologie et Santé (ED 585)*

de l'Université de Picardie Jules Verne

par

Anne Ringlé Griguer

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Picardie Jules Verne

*Performances de l'échographie cardiaque dans l'évaluation
diagnostique et pronostique du rétrécissement aortique*

Soutenue le 15 Novembre 2019, après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

M. A. VINCENTELLI, Professeur, Université Lille 2	Président
M. E. DONAL, Professeur, Université de Rennes	Rapporteur
M. F. JUTHIER, Professeur, Université Lille 2	Rapporteur
M. M. PELTIER, Professeur, Université de Picardie J. Verne	Examineur
M. C. TRIBOUILLOY, Professeur, Université de Picardie J. Verne	Directeur de thèse
M. S. MARÉCHAUX, Professeur, Université de Picardie J. Verne	Co-encadrant



Remerciements

À Monsieur le Professeur Christophe Tribouilloy,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – CHU Amiens

Vous me faites l'honneur de bien vouloir diriger ce travail. Merci pour votre aide précieuse dans l'élaboration des articles qui composent cette thèse.

À Monsieur le Professeur Sylvestre Maréchaux,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – GHICL

Merci pour ta confiance et ton implication active et bienveillante dans toutes les étapes de ma formation clinique et scientifique. Ton ouverture d'esprit, ta vision toujours positive et novatrice sont pour moi des sources d'inspiration et des exemples à suivre.

À Monsieur le Professeur André Vincentelli,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – CHRU Lille

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse et d'apporter votre analyse d'expert de la sténose aortique. Collaborer avec vous au cours de mon expérience à Lille a toujours été un réel plaisir. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de mon admiration.

À Monsieur le Professeur Francis Juthier,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – CHRU Lille

Merci pour ton accompagnement tout au long de mon cursus scientifique. Tu m'as fait l'honneur de superviser mon mémoire de DES et de juger ma thèse d'exercice, avant d'accepter de juger cette thèse doctorale. Reçois à nouveau l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Erwan Donal,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – CHU Rennes

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Solliciter vos compétences et votre expertise est pour moi un grand privilège. Veuillez recevoir l'expression de ma plus grande estime.

À Monsieur le Professeur Marcel Peltier,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – CHU Amiens

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour l'intérêt que vous y avez porté. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Professeur Saïd Kamel,

Professeur des Universités – Directeur du laboratoire MP3CV – Université de Picardie Jules Verne

Merci d'avoir accueilli ce travail au sein de votre unité.

Merci,

À mes collègues médicaux et paramédicaux du GHICL, pour votre amitié et votre participation active à ce travail de thèse.

Tout particulièrement à mes collègues échographistes Dr Camille Binda, Dr Caroline Legoffic, Dr Ludovic Appert, Dr Anne-Laure Castel, Dr François Delelis, Dr Alexandre Altes, Amandine Maillet et Nathalie Marotte pour leur expertise et leur implication dans ces travaux de recherche.

Au Dr Aymeric Menet, pour son soutien dans ces travaux de recherche et son expertise statistique.

Aux Drs Cécile Pougès et Clément Lalanne, pour leur assistance informatique.

À mes parents et à mes beaux-parents, pour vos relectures attentives et votre aide précieuse de tous les instants.

À ma sœur, ma famille et mes amis, pour votre soutien et votre amour. À Céline qui nous manque terriblement.

À mon mari et mon fils, vous me comblez de bonheur et me poussez à toujours relever de nouveaux défis.

Sommaire

1	Physiopathologie et épidémiologie de la sténose aortique.....	6
2	Quantification de la sténose aortique	12
2.1	Critères échographiques quantitatifs standard de la sténose aortique	12
2.1.1	Vélocités et gradients trans-aortiques.....	13
2.1.2	Surface fonctionnelle aortique	15
2.2	Problématiques liées à la quantification de la sténose aortique	16
2.2.1	Erreurs liées à l'estimation de la surface fonctionnelle.....	17
2.2.2	Erreurs liées à l'estimation des vélocités et gradients trans-aortiques.....	21
2.2.2.1	Importance d'une approche multi-incidences	21
2.2.2.2	Prise en compte de la pression artérielle	23
2.2.2.3	Phénomène de restitution de pression.....	25
2.2.2.4	Paramètres de dynamique d'éjection aortique	27
2.2.2.4.1	Travaux personnels : Intérêt pronostique des paramètres d'éjection aortique dans les sténoses valvulaires natives.	33
2.2.2.4.2	Discussion	47
2.2.2.4.3	Perspectives	48
2.3	Classification de la sténose aortique basée sur une combinaison de facteurs hémodynamiques	50
2.3.1	Problématique du RAO à bas débit, bas gradient et FEVG préservée	54
2.3.2	Travaux personnels : Évaluation prospective de l'impact combiné des erreurs d'alignement et de la restitution de pression sur la fréquence du rétrécissement aortique à bas gradient.....	63
2.3.3	Discussion.....	75
2.3.4	Perspectives	76
2.3.5	Travaux personnels : Signification clinique du coefficient de perte d'énergie chez les patients présentant une sténose aortique à bas gradient et fraction d'éjection préservée.....	77
2.3.6	Discussion.....	107
3	Pronostic et timing opératoire dans les sténoses aortiques serrées.....	111
3.1	Rétrécissement aortique symptomatique	111
3.1.1	Indications d'intervention.....	111
3.1.2	Problématique de la détection et de l'imputabilité des symptômes	114
3.1.2.1	Connaissance et reconnaissance des symptômes.....	114
3.1.2.2	Détection des patients « faussement asymptomatiques »	115

3.1.2.2.1	Travaux personnels : Relation entre l'évolution du gradient à l'exercice et la progression hémodynamique de la sténose aortique	123
3.1.2.2.2	Discussion	134
3.1.2.2.3	Perspectives	136
3.1.2.3	Imputabilité des symptômes à la sténose aortique	139
3.2	Rétrécissement aortique asymptomatique	141
3.2.1	Facteurs pronostiques dans la sténose aortique serrée asymptomatique 142	
3.2.2	Perspectives	149
4	Conclusion	152
5	Bibliographie	154

1 Physiopathologie et épidémiologie de la sténose aortique

Le rétrécissement aortique est la pathologie valvulaire native la plus fréquente dans les pays occidentaux. La sclérose aortique atteindrait plus de la moitié des personnes âgées de plus de 75 ans (53%), tandis que la prévalence des sténoses valvulaires aortiques significatives est estimée à 2 à 5% des sujets âgés de plus de 65 ans et 5 à 12% des sujets âgés de plus de 75 ans, avec 3 à 4% de rétrécissements aortiques serrés.(1-5) Le diagnostic de la sténose aortique a souvent lieu au cours de la sixième décennie et sa prévalence tend à augmenter en raison du vieillissement de la population.

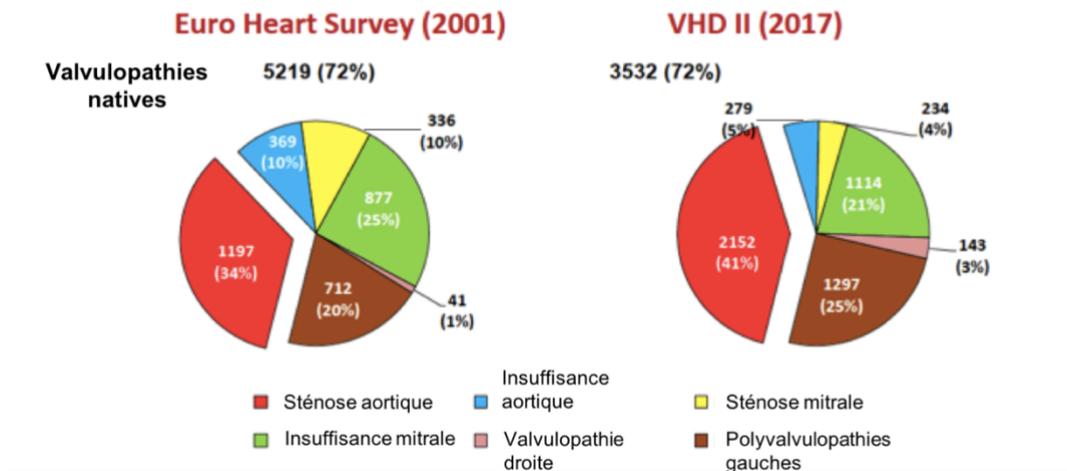
Le Valvular Heart Disease II Survey(6), large registre épidémiologique conduit en 2017, a inclus 7247 patients présentant une pathologie valvulaire, à travers 222 centres issus de 28 pays européens et méditerranéens. La pathologie valvulaire la plus fréquente était la sténose aortique avec 41% des atteintes valvulaires natives. Cette fréquence était en augmentation par rapport au premier Euro Heart Survey de 2001(7), dans lequel la sténose aortique représentait 34% des valvulopathies natives. **(Figure 1A)** L'âge médian des patients était de 76 ans et 38% des patients étaient âgés de plus de 80 ans. On constatait un âge plus avancé et une proportion plus importante de patients âgés de plus de 80 ans que dans l'Euro Heart Survey (âge médian 69 ans, 14% ≥ 80 ans en 2001).

(Figure 1B)

Des tendances similaires ont été retrouvées dans des études américaines et internationales. Une enquête épidémiologique réalisée en 2006 sur la population américaine a mis en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge, avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans.(1) Une méta-analyse publiée en 2013 a modélisé le nombre de patients âgés de plus de 75 ans porteurs d'une

sténose aortique à 4,9 millions en Europe et 2,7 millions en Amérique du Nord, soit 1 million de sténoses aortiques serrées en Europe et 540 000 en Amérique du Nord.(2)

1.A Distribution des valvulopathies natives



1.B Caractéristiques des patients

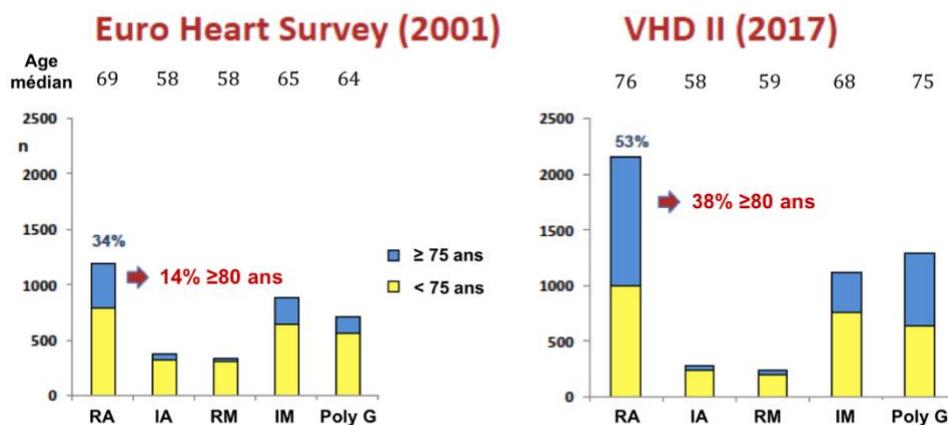


Figure 1. Épidémiologie des valvulopathies natives selon l’Euro Heart Survey I et II

(D’après Iung B, ESC 2018 Edwards Lifesciences symposium. Evolution of quality of care for aortic stenosis – Are we making progress in Europe? Overview of EORP VHD II registry.)

RA, rétrécissement aortique ; IA, insuffisance aortique ; RM, rétrécissement mitral ; IM, insuffisance mitrale ; Poly G, polyvalvulopathies gauches

L'étiologie la plus fréquente de la sténose aortique dans les pays développés est dégénérative (82% dans l'Euro Heart Survey).(7)

Chez les moins de 70 ans, la bicuspidie aortique est la cause la plus fréquente de sténose aortique. La détérioration valvulaire et le diagnostic de sténose aortique surviennent en moyenne 10 ans plus tôt. La prévalence de la bicuspidie aortique est estimée à 1-2% dans la population générale(8-10) et serait retrouvée chez la moitié des patients opérés pour un remplacement valvulaire aortique. Une large série chirurgicale étudiant 932 adultes âgés de plus de 20 ans retrouvait 54% de valves bicuspidées ou unicuspidées.(9)

La valvulopathie rhumatismale reste la cause la plus fréquente dans les pays en voie de développement, alors qu'elle tend à devenir plus rare dans les pays occidentaux (11% dans l'Euro Heart Survey).(7) Dans une large série Africaine, l'étiologie rhumatismale représentait 72% des atteintes valvulaires structurelles toutes valves confondues, avec seulement 21% d'atteintes dégénératives.(11) La pathologie rhumatismale aiguë survient dans les suites d'une infection à Streptocoque A entraînant une réaction inflammatoire de multiples organes et notamment du cœur. Elle peut se compliquer d'une fibrose valvulaire cardiaque entraînant une fusion commissurale, un épaissement et un aspect en dôme des sigmoïdes aortiques en systole. Il s'agit fréquemment d'une atteinte mixte (i.e. associée à une régurgitation aortique) ou pluri-valvulaire.

Des causes plus rares comme les lésions post-radiques ou médicamenteuses (agonistes sérotoninergiques) peuvent également être rencontrées.(12,13)

Chez l'adulte, la sténose aortique dégénérative est causée par une calcification progressive des sigmoïdes aortiques conduisant à une rigidification et une restriction de la mobilité valvulaire. **(Figure 2)**

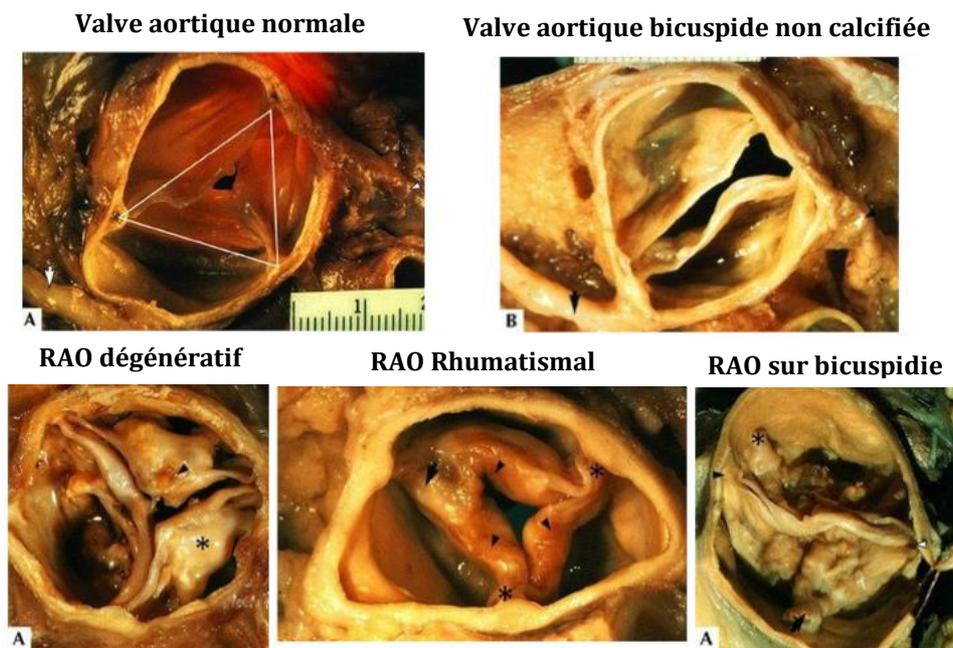


Figure 2. Morphologie normale et pathologique d'une valve aortique tricuspidale (A) et bicuspidale (B)

RAO, rétrécissement aortique

La progression de la sténose aortique n'est pas uniquement liée à l'âge et à un processus d'usure mécanique passif lié à la répétition des systoles. Il s'agit d'un processus dynamique d'inflammation, d'accumulation lipidique et de calcification.(14) Ce processus d'évolution vers la sténose aortique calcifiée a été décrit comme suivant deux phases successives.(15) Une phase initiale dominée par des modifications endothéliales et une réaction inflammatoire, comportant des facteurs de risque communs à l'athérosclérose, tels que l'âge, l'hypertension, la dyslipidémie, le tabac et le diabète.(16–19) L'étude de valves sténosantes d'animaux soumis à un régime hyperlipidique a démontré des lésions similaires à celles des plaques d'athérome débutantes. Des mutations génétiques de la lipoprotéine *a* ont également été associées au développement de calcifications valvulaires et de sténoses aortiques.(20–22) L'analyse histologique de valves aortiques sténosantes démontre à ce stade un épaissement sous-endothélial, une accumulation lipidique et

un infiltrat inflammatoire et oxydatif composé de macrophages et lymphocytes T, associé à des micro-calcifications.(18,23,24) Ce processus peut être initié par un stress mécanique élevé, comme l'illustre le développement accéléré de la sténose aortique chez les patients porteurs d'une bicuspidie aortique.(9,25) La seconde phase dite de propagation est caractérisée par le développement de la fibrose et l'accélération des calcifications, conduisant à une dysfonction valvulaire.(15,26)

Sur le plan anatomique, les lésions de la sténose aortique débutent avec un épaissement et une sclérose des sigmoïdes, et progressent vers une sténose hémodynamiquement significative habituellement définie par une surface valvulaire aortique inférieure à 2 cm², quand l'ouverture normale est estimée à 3 à 5cm², ou par une vitesse maximale trans-aortique supérieure à 2,5 m/s. La vitesse de progression de la sténose aortique est variable, avec une diminution de la surface aortique de 0,1cm²/an en moyenne, et une augmentation du gradient moyen trans-valvulaire de 5 à 8mmHg/an.(27)

Les patients peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période, au cours de laquelle un remodelage progressif du ventricule gauche s'opère en réponse à l'augmentation de la post-charge pour limiter la tension pariétale, comme défini par la Loi de Laplace, conduisant à une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique et une fibrose myocardique :

$$T = P \times r / 2e$$

Tension pariétale [T] proportionnelle à la pression [P] et au diamètre [r] du ventricule gauche, et inversement proportionnelle à l'épaisseur de sa paroi [e].

Peuvent s'associer une dysfonction diastolique, une dilatation atriale, une hypertension pulmonaire post-capillaire et une diminution de la réserve coronaire. Cela peut à terme conduire au développement d'une dilatation ventriculaire gauche et d'une dysfonction

systolique lorsque les capacités adaptatives sont dépassées et que la tension pariétale augmente.

L'apparition des symptômes marque un tournant évolutif avec un pronostic défavorable à court et moyen terme, la survie moyenne étant estimée à 50% à deux ans et 20% à 5 ans. **(Figure 3)** Le décès survient par mort subite ou insuffisance cardiaque congestive.(28-32)

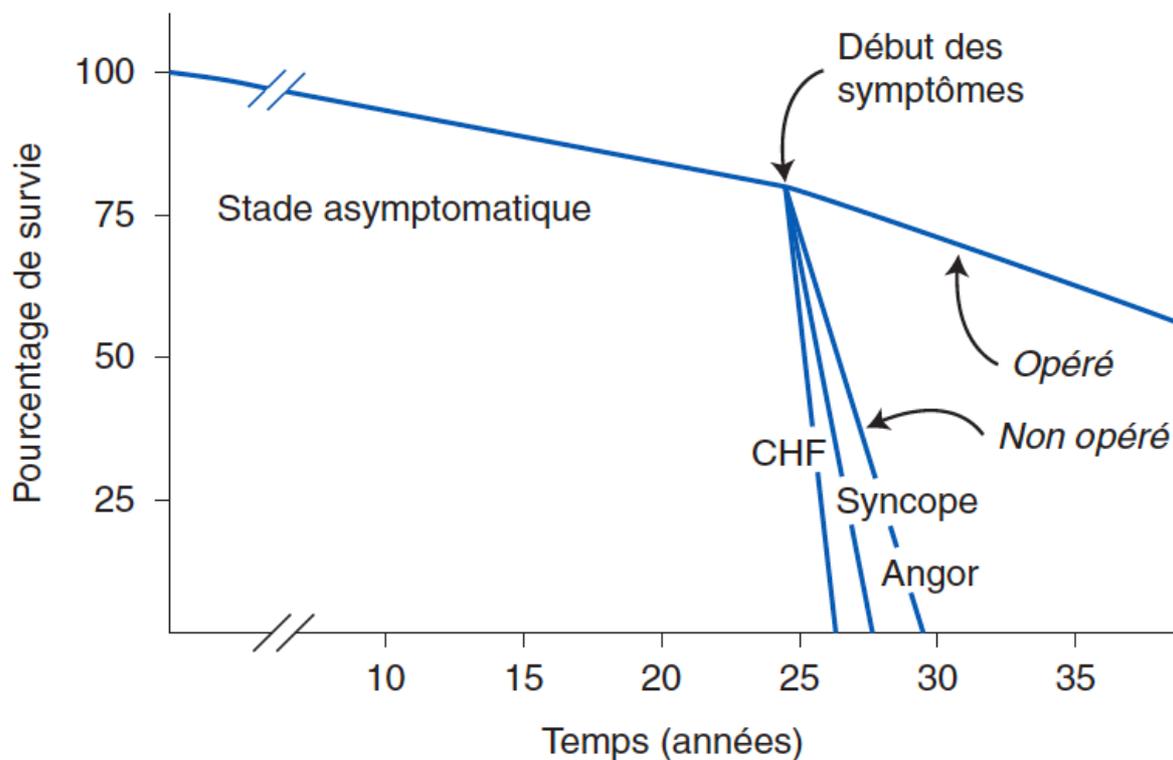


Figure 3. Survie cumulée dans le rétrécissement aortique sévère symptomatique avec fonction ventriculaire gauche préservée, sous traitement chirurgical ou conservateur.

(D'après (33), adapté de Ross & Braunwald, *Circulation* 1968).(28)

CHF, insuffisance cardiaque congestive

2 Quantification de la sténose aortique

L'échographie cardiaque reste l'examen d'imagerie de choix dans l'évaluation non-invasive de la sténose aortique. Cela s'explique par sa disponibilité, sa facilité pour l'évaluation hémodynamique des flux trans-aortiques et l'importance des données pronostiques accumulées au cours des décennies d'utilisation en pratique clinique et de recherche. De plus, elle permet d'évaluer l'anatomie de la valve, son degré de calcification, d'apprécier le retentissement sur la fonction cardiaque et de détecter une pathologie aortique ou valvulaire associée. Enfin, elle permet d'effectuer un suivi évolutif de la pathologie et donne la possibilité d'évaluer la valvulopathie au repos et à l'effort.

2.1 Critères échographiques quantitatifs standard de la sténose aortique

L'examen doppler est la clé de l'évaluation échographique, et les paramètres hémodynamiques principaux recommandés pour l'évaluation de la sténose aortique sont la vitesse maximale trans-aortique (V_{max}), le gradient moyen trans-aortique (G_{moy}) et la surface fonctionnelle valvulaire aortique définie par l'équation de continuité (SF). Les valeurs seuils définissant le degré de sévérité de la sténose sont indiquées dans le

Tableau 1.

	Sclérose aortique	Sténose Minimale	Sténose Modérée	Sténose Sévère	Sténose Très Sévère*
Vitesse maximale (m/s)	≤2,5 m/s	2,6 – 2,9	3,0 – 4,0	≥ 4,0	≥ 5,0-5,5
Gradient moyen (mmHg)	-	< 20	20 – 40	≥ 40	≥ 60
Surface fonctionnelle (cm²)	-	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0	≤ 0,6
Surface fonctionnelle indexée (cm²/m²)	-	> 0,85	0,60 – 0,85	< 0,6	< 0,4** < 0,45***
Index de perméabilité	-	> 0,50	0,25 – 0,50	< 0,25	< 0,20

*D'après (34–40)

surface indexée à la surface corporelle ; *surface indexée à la taille

2.1.1 Vitesses et gradients trans-aortiques

Le Doppler continu permet l'évaluation des flux sanguins à travers un orifice valvulaire sténosant. La vitesse du flux trans-aortique antérograde peut ainsi être estimée.

La loi de Bernoulli simplifiée permet de calculer le gradient de pression (ΔP) trans-aortique maximal (G_{max}) à partir de la vitesse maximale selon l'équation :

$$\Delta P (G_{max}) = 4 \times V_{max}^2 \quad (\text{en mmHg})$$

Cette formule simplifiée ne tient pas compte de la vitesse de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG), qui est négligeable en l'absence d'obstruction sous-aortique.

En cas d'obstruction sous-valvulaire ($V_{max} \text{ CCVG} > 1,5 \text{ m/s}$), la formule peut être modifiée pour calculer un gradient maximal corrigé :

$$\Delta P (G_{max} \text{ corrigé}) = 4 \times (V_{max} \text{ Aortique}^2 - V_{max} \text{ CCVG}^2) \quad (\text{en mmHg})$$

Cette formule est peu utilisée en pratique clinique du fait de la difficulté de mesurer la vitesse maximale aortique et sous-aortique au même instant. Par ailleurs, ce paramètre n'affecte pas le calcul de la vitesse moyenne ou du gradient moyen trans-aortique.(41)

Le gradient moyen est estimé en moyennant les gradients instantanés obtenus par Doppler continu tout au long de la phase d'éjection. (**Figure 4**) Le gradient moyen est considéré comme le paramètre le plus robuste dans l'évaluation de la sténose aortique.(42)

La moyenne de 3 cycles doit être obtenue pour les patients en rythme sinusal, en évitant les cycles post-extrasystoliques, et d'au moins 5 cycles en cas d'arythmie.

La corrélation entre vitesse maximale et gradient moyen trans-aortique est excellente, avec un coefficient de corrélation rapporté dans la littérature entre 0,94 à 0,98 et une excellente concordance des paramètres $V_{max} > 4 \text{ m/s}$ et $G_{moy} > 40 \text{ mmHg}$ pour définir une sténose aortique serrée (94%).(43–45) (**Tableau 1**)

Ces paramètres sont dépendants du flux trans-aortique, ce qui peut entraîner une sur ou sous-estimation de la sévérité de la sténose en cas de flux trans-aortique augmenté (hyperdébit) ou diminué (faible volume d'éjection, hypertension artérielle).

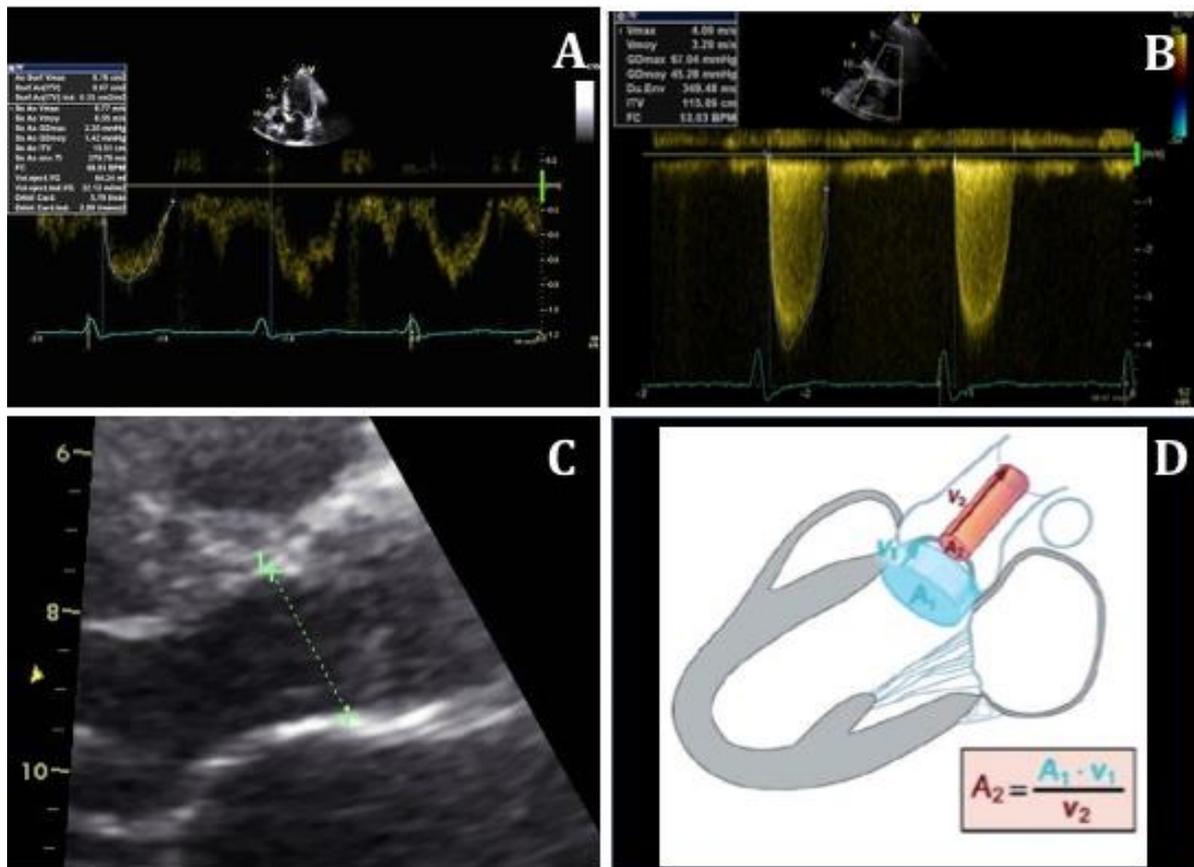


Figure 4. Évaluation échographique des paramètres hémodynamiques aortiques

4A : Flux sous-aortique (Doppler pulsé). Mesure de l'intégrale temps-vitesse (ITV) de la chambre de chasse ventriculaire gauche ou ITV sous-aortique

4B : Flux aortique (Doppler continu). Mesure de l'ITV aortique

4C : Chambre de chasse ventriculaire gauche (zoom 2D). Mesure du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche

4D : Calcul de la surface fonctionnelle (A_2) par équation de continuité

A_1 , surface de la chambre de chasse ventriculaire gauche ; A_2 , surface fonctionnelle aortique ; V_1 , ITV sous-aortique ; V_2 , ITV aortique

2.1.2 Surface fonctionnelle aortique

La surface fonctionnelle aortique peut être estimée à partir des paramètres Doppler, par l'équation de continuité, basée sur la loi de conservation de la masse.(46,47) Le volume sanguin de part et d'autre d'un orifice sténosant est conservé. Ainsi, le volume d'éjection calculé au niveau de la CCVG est égal au volume d'éjection aortique. (**Figure 4**) On peut ainsi déduire la surface fonctionnelle de la valve aortique à partir de la surface de la CCVG calculée en utilisant : le diamètre de la CCVG obtenu par échographie bidimensionnelle, le flux sous-aortique obtenu en Doppler pulsé (Intégrale Temps Vitesse = ITV CCVG) et le flux trans-aortique obtenu en Doppler continu (ITV Aortique), selon la formule :

$$\text{Volume d'éjection Aortique} = \text{Volume d'éjection CCVG}$$

$$SF \text{ Aortique} \times ITV \text{ Aortique} = \text{Surface CCVG} \times ITV \text{ CCVG}$$

$$SF \text{ Aortique} = \text{Surface CCVG} \times ITV \text{ CCVG} / ITV \text{ Aortique}$$

$$SF \text{ Aortique} = \left[\frac{\pi}{4} \times \text{Diamètre CCVG}^2 \right] \times ITV \text{ CCVG} / ITV \text{ Aortique} \text{ (en cm}^2\text{)}$$

Une surface fonctionnelle inférieure à 1 cm² définit une sténose serrée et a été corrélée à un pronostic défavorable.(39,42) (**Tableau 1**)

Ce paramètre est également dépendant du flux et peut être affecté par des changements de débit trans-aortique.(48,49)

2.2 Problématiques liées à la quantification de la sténose aortique

Au-delà de ces paramètres isolés, les recommandations établissent une approche multiparamétrique pas à pas et intégrée de la sévérité de la sténose en raison du nombre important de cas discordants. (42,43) En effet, alors qu'il paraît simple de déterminer la sévérité d'une sténose aortique lorsque les paramètres vitesse/gradient et la surface valvulaire sont concordants, jusqu'à 40% de cas discordants ont été décrits dans la littérature, principalement l'association d'une SF < 1cm² suggérant une sténose aortique serrée et d'un Gmoy < 40 mmHg ou d'une Vmax < 4 m/s suggérant une sténose aortique non serrée.(43,50)

Il semble exister une discordance inhérente aux recommandations actuelles,(43,44) avec une concordance imparfaite des seuils de surface et de vitesse/gradient définissant une sténose aortique serrée. Une Vmax > 4m/s ou un Gmoy > 40 mmHg correspondraient à une SF < 0,8 cm² plutôt qu'une SF < 1 cm². Ainsi, jusqu'à 25% de sténoses évaluées comme sévères par la surface seraient non sévères en se basant sur la vitesse ou le gradient.(43,44,51)

Certains auteurs ont proposé de diminuer le seuil de surface fonctionnelle à 0,8 cm² ou 0,45cm²/m² pour réconcilier les discordances des recommandations.(52-56) Cependant, le seuil de surface de 1 cm² a été historiquement validé sur le plan pronostique.(27,39,48,57) De plus, une étude récente a testé l'impact d'une diminution de la surface seuil à 0,8 cm² dans une cohorte de 1710 patients porteurs d'une sténose modérée ou sévère, et confirmé la valeur pronostique d'un seuil inférieur à 1 cm². Les patients avec une surface fonctionnelle comprise entre 0,8 cm² et 1 cm² tiraient bénéfice d'une prise en charge chirurgicale (HR = 0,37[0,21-0,63]). Dans le sous-groupe des patients à bas gradient (Gmoy 25-40 mmHg ou Vmax 3-4 m/s), la survie après

remplacement valvulaire aortique était améliorée uniquement si la surface était inférieure à 1 cm².(51)

En cas de paramètres discordants, après avoir recherché et éliminé une cause spécifique de bas débit trans-aortique (insuffisance ou rétrécissement mitral significatif, shunt gauche-droit), l'étape suivante consiste à éliminer les erreurs de mesure.

2.2.1 Erreurs liées à l'estimation de la surface fonctionnelle

Le calcul de la surface fonctionnelle est soumis aux erreurs de mesure des trois paramètres entrant dans l'équation de continuité : le diamètre de la chambre de chasse, le flux sous-aortique en Doppler pulsé et le flux aortique en Doppler continu.

L'écueil le plus fréquent, conduisant à une surestimation de la sévérité de la sténose aortique, est une sous-estimation du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche. La variabilité intra- et inter-observateur de ce paramètre (5-8%) est plus importante que celle des mesures de vitesses trans-aortiques (3-4%). Sa mesure peut être rendue difficile par d'importantes calcifications valvulaires. Ce diamètre est de plus porté au carré dans le calcul de la surface fonctionnelle aortique, de telle sorte qu'une erreur minime de mesure du diamètre peut entraîner une erreur importante dans le calcul du volume d'éjection systolique et de la surface fonctionnelle.

Le niveau exact de mesure du diamètre de la chambre de chasse est également controversé. Ce diamètre pourrait être sous-estimé en cas de mesure 5 à 10 mm en amont du plan de l'anneau aortique (pour coïncider avec le niveau d'échantillonnage de la vitesse de la chambre de chasse en Doppler pulsé). Une mesure au niveau de l'anneau aortique serait plus reproductible, indépendante des variations de morphologie de la

chambre de chasse et mieux corrélée aux mesures annulaires utilisées pour le « *sizing* » des valves percutanées.(42,58)

Le calcul de la surface fonctionnelle fondé sur le diamètre de la chambre de chasse est sous-tendu par l'hypothèse d'une chambre de chasse circulaire. Or, le développement de l'imagerie cardiaque tridimensionnelle a révélé que la chambre de chasse est fréquemment ellipsoïde. Une approche hybride combinant l'échographie trans-thoracique, trans-œsophagienne en 2 et 3 dimensions (59–61) et l'imagerie en coupe par scanner ou IRM cardiaque (62–67) a été proposée. Elle permet la mesure tridimensionnelle de la surface de la chambre de chasse ventriculaire gauche et la planimétrie de l'orifice anatomique. **(Figure 5)** Cependant, la valeur seuil pronostique d'une surface fonctionnelle inférieure à 1 cm² a été déterminée par l'échographie et ne peut pas nécessairement être extrapolée aux imageries en coupes. Certaines études suggèrent que la mesure par Scanner cardiaque surestime la surface en comparaison à la mesure IRM ou anatomique peropératoire.(68,69) De plus, la surface anatomique obtenue par planimétrie aortique est généralement plus grande que la surface fonctionnelle, en raison de l'accélération du flux sanguin qui continue en aval de l'orifice sténosant et atteint son maximum au niveau de la vena contracta où la surface fonctionnelle est estimée. **(Figure 6)** La valeur seuil définissant une sténose serrée pour la méthode hybride serait de 1,2 cm² (70,71) et n'a pas été démontrée comme étant supérieure en termes de prédiction pronostique.(72)

Pour s'assurer de la validité de la mesure de la surface fonctionnelle, la corrélation à d'autres mesures du volume d'éjection systolique peut être utilisée, tel que le calcul du volume d'éjection systolique par la méthode volumétrique en 2 ou 3 dimensions, en l'absence d'insuffisance mitrale significative. **(Figure 5)** Cependant le volume d'éjection systolique peut varier en fonction de la technique utilisée et la corrélation entre les

mesures dérivées du doppler et la méthode 2D/3D a été récemment rapportée comme modeste ($r=0,33$ et $0,47$). Cela suggère comme préférable le choix d'une technique unique au cours du suivi d'un même patient.(73,74)

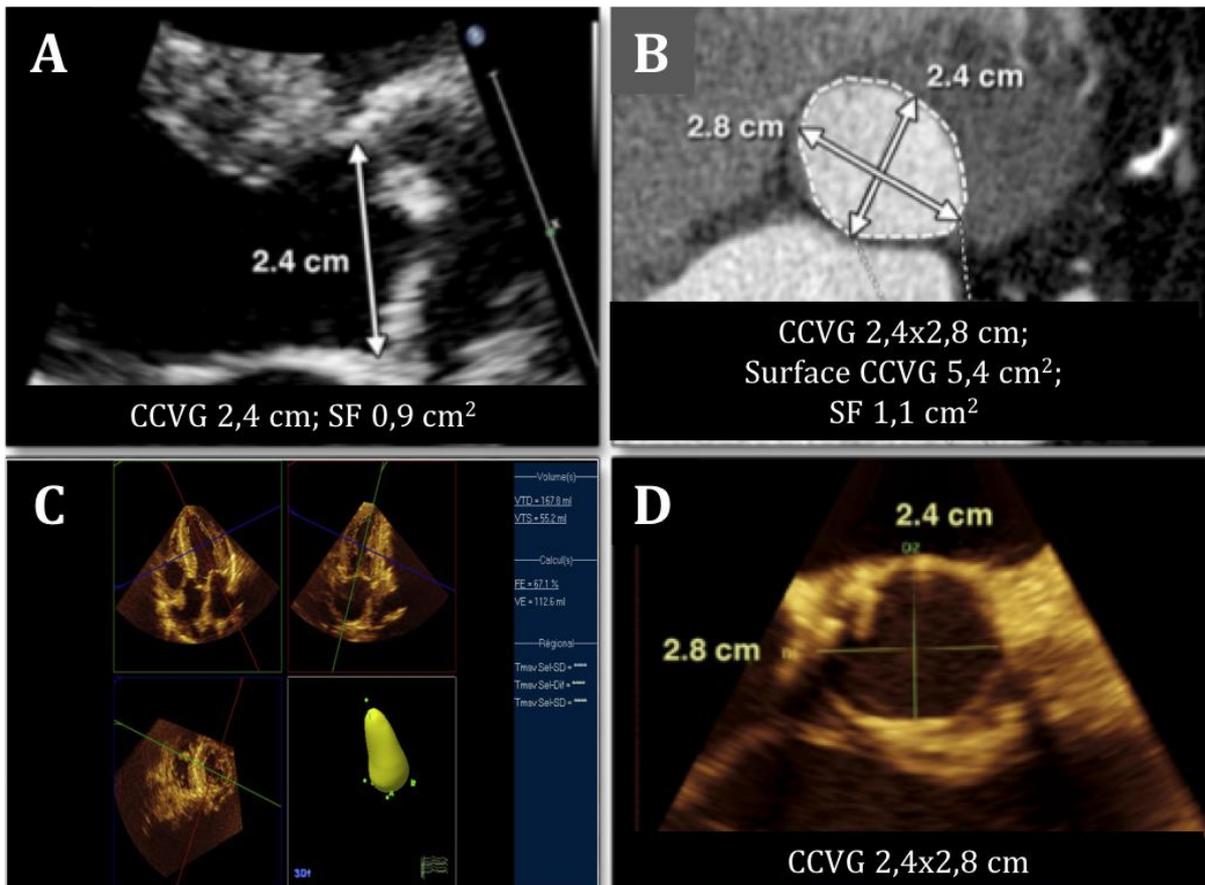


Figure 5. Évaluation de la surface fonctionnelle aortique par imagerie multi-modalités

5A : Mesure de la CCVG par échographie trans-thoracique 2D. Diamètre CCVG mesuré à 2,4 cm à la base d'insertion des feuillets aortiques, soit surface fonctionnelle calculée à 0,9 cm²

5B : Mesure de la chambre de chasse ventriculaire gauche par Scanner cardiaque. CCVG ellipsoïde avec diamètre mesuré à 2,4 x 2,8cm. Surface fonctionnelle calculée à 1,1cm² à partir de la surface CCVG par planimétrie

5C : Mesure du volume d'éjection systolique par la méthode volumétrique en échographie trans-thoracique 3D

5D : Mesure de la CCVG par échographie trans-œsophagienne 3D. CCVG ellipsoïde avec diamètre mesuré à 2,4 x 2,8 cm au niveau de l'anneau aortique, concordante avec l'évaluation scannographique
CCVG, chambre de chasse ventriculaire gauche ; 2D, bidimensionnelle ; 3D, tridimensionnelle

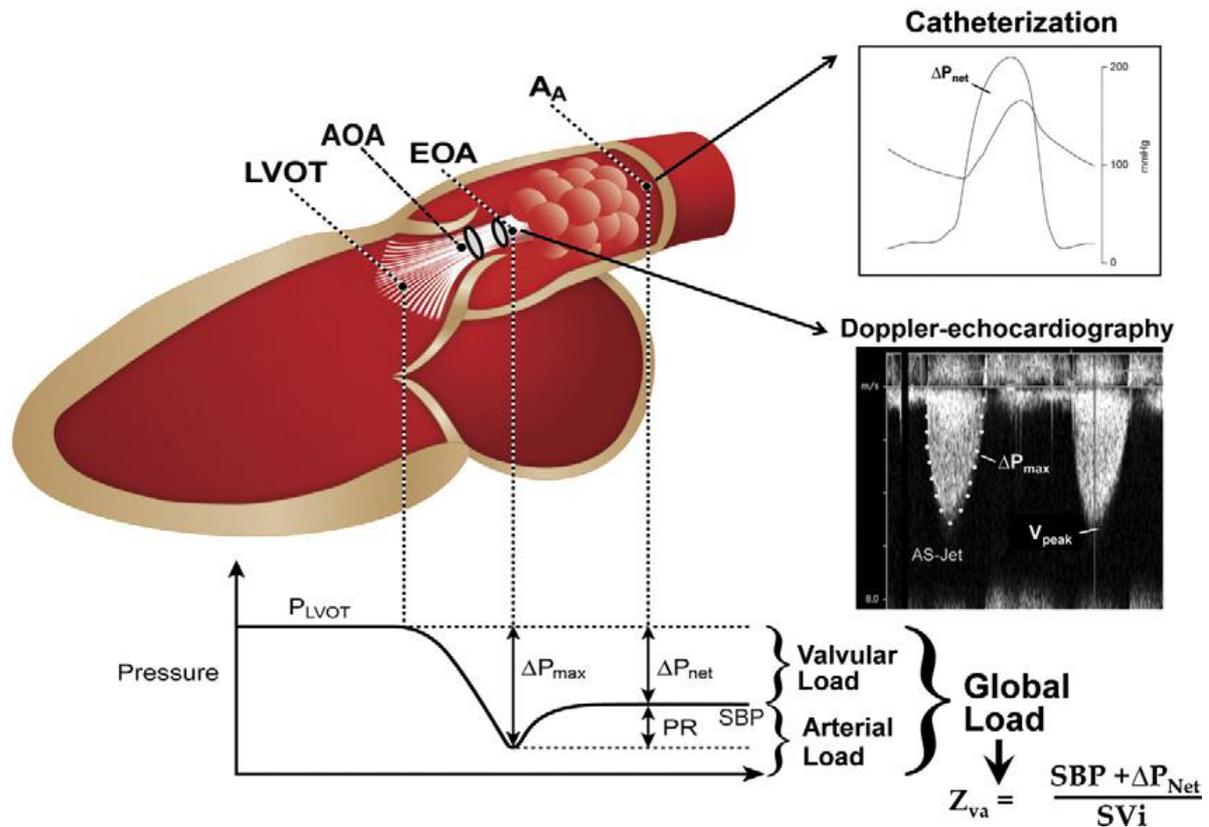


Figure 6. Flux sanguin systolique à travers la chambre de chasse ventriculaire gauche, la valve aortique et l'aorte ascendante. Illustration de la surface anatomique vs. la surface fonctionnelle, du phénomène de restitution de pression (détaillé section 2.2.2.3) et de l'impédance valvulo-artérielle (détaillé section 2.2.2.2)

(D'après Pibarot & Dumesnil, J Am Coll Cardiol 2012).(75)

LVOT, chambre de chasse ventriculaire gauche ; AOA, surface anatomique de l'orifice aortique ; EOA, surface fonctionnelle aortique ; AA, surface aorte ascendante ; P_{LVOT} , pression dans la chambre de chasse ventriculaire gauche ; ΔP_{max} , gradient de pression trans-valvulaire maximal mesuré au niveau de la vena contracta (i.e. gradient mesuré par Doppler continu) ; ΔP_{net} , gradient de pression trans-valvulaire net mesuré après restitution de pression (i.e. gradient mesuré par cathétérisme) ; PR, restitution de pression ; SBP, pression artérielle systolique ; Z_{va} , impédance valvulo-artérielle ; SV_i , volume d'éjection systolique indexé ; AS jet, flux aortique ; V_{peak} , vitesse maximale trans-aortique

On peut également indexer la surface fonctionnelle à la surface corporelle du patient, avec une valeur seuil inférieure à $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ définissant une sténose serrée.(42) Cependant, cette approche est controversée car elle ne reflète pas nécessairement la surface valvulaire réelle notamment chez le patient obèse, la surface valvulaire n'étant pas corrélée à la prise ou la perte de poids. L'utilisation de la surface fonctionnelle indexée devrait ainsi être réservée aux patients de faible surface corporelle ($< 1,6 \text{ m}^2$), pour éviter une surestimation de la sévérité de la sténose. Une alternative est l'indexation à la taille,

avec un seuil $<0,45 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ identifiant un sous-groupe de patients asymptomatiques à haut risque et un pouvoir discriminant supérieur à l'indexation à la surface corporelle.(37)

Enfin, une approche intéressante consiste à utiliser l'indice de perméabilité (IP), rapport des flux sous-aortique et trans-aortique (ITV CCVG / ITV Aortique), pour s'affranchir de la mesure du diamètre de la chambre de chasse. L'indice de perméabilité représente un marqueur de sévérité de la sténose aortique, simple et sujet à moins d'erreurs de mesure que la surface fonctionnelle. Ce paramètre est bien corrélé à la sévérité de la sténose et a également l'avantage d'être indépendant de la surface corporelle du patient.(38,46,47)

Une étude récente portant sur 488 patients de la cohorte Amiens - Lille a démontré la valeur diagnostique et pronostique de ce paramètre avec une valeur seuil $\leq 0,25$. Le risque de décès augmentait de façon linéaire pour un indice de perméabilité inférieur à 0,25, et de façon encore plus marquée en dessous de 0,20. (38)

2.2.2 Erreurs liées à l'estimation des vitesses et gradients trans-aortiques

2.2.2.1 Importance d'une approche multi-incidences

Les vitesses et gradients trans-aortiques peuvent être sous ou surestimés en cas d'analyse imparfaite du flux trans-aortique en Doppler continu. Une attention particulière doit être portée à l'analyse de toutes les fenêtres échographiques accessibles (apicales, parasternale droite, supra-sternale, supra-claviculaires, sous-costale), afin d'obtenir le meilleur alignement du flux Doppler avec le flux trans-aortique et d'éviter une sous-estimation de la sévérité de la sténose (sous-estimation de 30 % en cas d'angulation de 45°). Une sonde Doppler Pedoff dédiée doit également être utilisée de façon systématique

compte-tenu de son pouvoir discriminant (ratio signal/bruit plus élevé) et de l'alignement optimal qu'elle permet d'obtenir, notamment dans les vues non-apicales. Cela est d'autant plus important en cas de vélocité comprise entre 3 et 4 m/s, de mauvaise visualisation de l'ouverture valvulaire, de paramètres discordants ou de symptômes inexplicables. En effet, la mesure adéquate de la vélocité nécessite un alignement parallèle du faisceau ultrasonore et du flux sanguin qui peut être obtenu dans différentes incidences selon la conformation de la racine aortique. Une angulation aiguë de la racine aortique, phénomène plus fréquent chez les sujets âgés, a été décrite comme un facteur associé à un flux aortique dirigé antérieurement et de fait plus difficile à aligner par voie apicale.(76-78) (**Figure 7**)

L'évaluation par sonde Pedoff peut être obtenue dans plus de 80% des cas (81 à 95%) et permet de reclasser plus d'un patient sur cinq dans un groupe de sévérité différent (21% à 23% selon les études). (76,79-81) Dans une étude de 2015 portant sur une cohorte chirurgicale de 100 patients, la Vmax était retrouvée en dehors de la fenêtre apicale pour la majorité des patients (61%).(76)

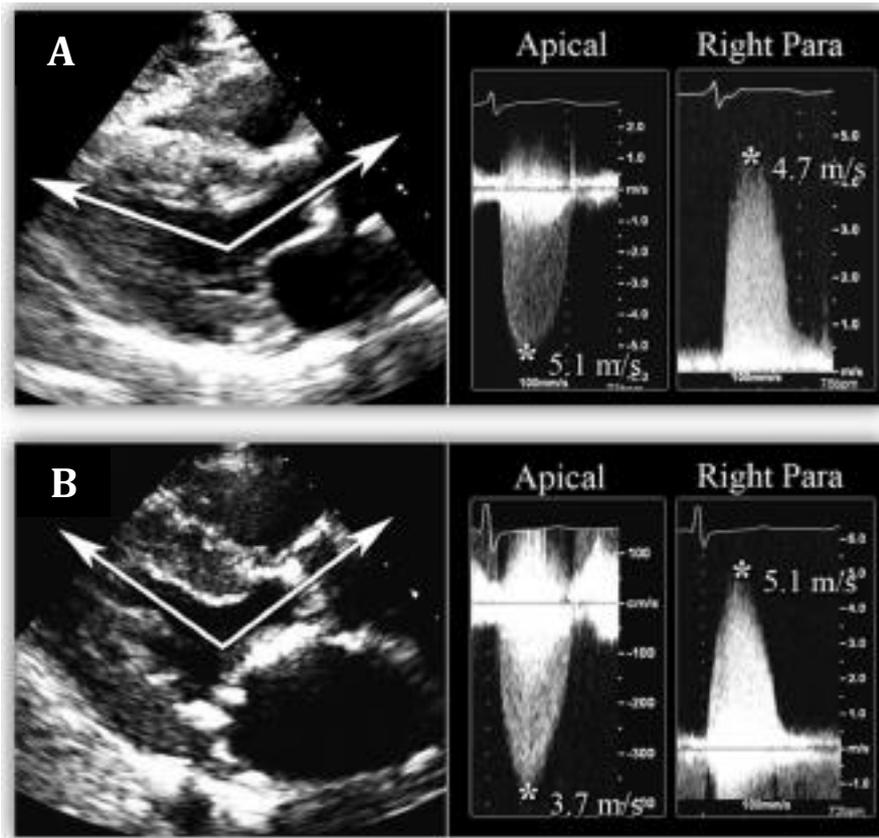


Figure 7. Relation entre l'angulation aortique et l'obtention du flux maximal aortique par voie apicale vs. parasternale droite

(D'après Thaden, Nkomo, Lee & Oh, J Am Soc Echocardiogr 2015).(76)

7A : Angle obtus entre le ventricule gauche et la racine aortique (panel A gauche). Vélodité maximale obtenue par voie apicale (panel A droit)

7A : Angle aigu le ventricule gauche et la racine aortique (panel B gauche). Vélodité maximale obtenue par voie parasternale droite (panel B droit)

Apical, voie apicale ; Right Para, voie parasternale droite

2.2.2.2 Prise en compte de la pression artérielle

Les vélocités et gradients trans-aortiques peuvent également être sous-estimés par une hypertension artérielle. Celle-ci doit donc être mesurée lors de chaque évaluation échocardiographique et l'examen doit idéalement être répété une fois la pression artérielle contrôlée.(82) Alternativement, il a été proposé de calculer l'impédance valvulo-artérielle, correspondant à la post-charge globale imposée au ventricule gauche par l'association de la sténose valvulaire et de la pression artérielle, par la formule :

$$Z_{va} = (PAS + G_{moy}) / VESi \quad \text{en mmHg/mL/m}^2$$

Avec : Z_{va} = impédance valvulo-artérielle, PAS = pression artérielle systolique, VESi = volume d'éjection systolique indexé.

En cas de racine aortique de petite taille (<30mm), le G_{moy} peut être remplacé par le 'Gmoy net' corrigé pour le phénomène de restitution de pression (détaillé ci-après). L'impédance valvulo-artérielle représente une estimation de la pression imposée au ventricule gauche par millilitre de sang pompé, indexée à la surface corporelle. La valeur normale est considérée comme inférieure à 3,5 mmHg/mL/m².(75) (**Figure 6**)

L'impédance valvulo-artérielle a été retrouvée dans plusieurs études comme supérieure aux paramètres d'évaluation standard de sévérité aortique (gradients, surface fonctionnelle), pour prédire la dysfonction ventriculaire gauche et le pronostic du patient.(83–86) Elle a été notée comme plus élevée dans le sous-groupe des patients présentant une sténose aortique à bas débit/bas gradient et fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée.(50,87) Cette valeur pronostique n'était pas confirmée dans le sous-groupe des patients présentant une sténose aortique à bas gradient avec fonction ventriculaire gauche altérée.(88) L'application clinique de ce paramètre dans la décision thérapeutique de remplacement valvulaire aortique est toutefois limitée par le fait que la valeur de l'impédance ne permet pas de discriminer la contribution relative de la composante valvulaire vs. artérielle à la post-charge globale.

2.2.2.3 Phénomène de restitution de pression

Les valeurs de surface $< 1\text{cm}^2$ ou $\leq 0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ définissant un rétrécissement aortique serré sont extrapolées à partir de données invasives. Cependant, la surface fonctionnelle calculée par équation de continuité utilisant des données issues du Doppler a tendance à sous-estimer la surface aortique (et donc à surestimer la sévérité de la sténose) en comparaison à la surface estimée de façon invasive, où la pression aortique est mesurée plusieurs centimètres en aval de la vena contracta. L'estimation précise de la sévérité de la sténose peut être évaluée par la surface non invasive corrigée au phénomène de restitution de pression.(89–91) (**Figure 6**) Ce phénomène reflète la véritable « *perte d'énergie* » causée au ventricule gauche par la sténose valvulaire. Lorsque le flux sanguin traverse la valve sténosée (i.e. orifice aortique anatomique), une partie de l'énergie potentielle (i.e. la pression) est convertie en énergie cinétique (i.e. la vitesse), conduisant à une accélération du flux sanguin et une diminution de la pression, qui sont maximales au niveau de la vena contracta où est estimée la surface fonctionnelle aortique. En aval de la vena contracta, le flux sanguin ralentit et une partie de l'énergie cinétique est reconvertie en énergie potentielle, ce qui conduit à une augmentation de la pression mesurée : ce phénomène est appelé « restitution de pression ». Le gradient moyen, estimé par échographie Doppler, qui reflète la différence de pression entre le ventricule et la vena contracta, peut ainsi être plus élevé que le gradient net entre le ventricule gauche et l'aorte ascendante, qui représente un paramètre plus pertinent sur le plan physiopathologique.

La restitution de pression est particulièrement significative en cas de racine aortique de petite taille ($< 30\text{mm}$) ou de ratio entre la surface fonctionnelle aortique et le diamètre de

l'aorte ascendante $\geq 0,2$ (moins utilisé en pratique clinique) et permet de reclasser des sténoses aortiques serrées en sténoses modérées.

La surface valvulaire corrigée pour la restitution de pression (coefficient de perte d'énergie ou Energy Loss Coefficient = ELCo) peut être calculé par la formule :

$$ELCo = (SAO \times SF) / (SAO - SF) \quad (\text{en cm}^2)$$

Avec : ELCo = energy loss coefficient, SF = surface fonctionnelle mesurée par équation de continuité, SAO = surface de la racine aortique.(92,93)

Ce paramètre peut ensuite être indexé à la surface corporelle (Energy Loss Index = ELI) :

$$ELI = ELCo / \text{surface corporelle} \quad \text{en cm}^2/\text{m}^2$$

avec pour valeur seuil $ELI \leq 0,5-0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ pour définir une sténose aortique serrée.(39,42) L'ELI est en moyenne 30% plus élevé que la surface fonctionnelle et il est mieux corrélé à la mesure invasive de la surface aortique que la surface fonctionnelle.(90,92-95)

Le niveau exact de mesure de la racine aortique pour calculer l'ELI varie selon les études. Bahlman et al.(96) ont retrouvé des différences significatives dans les valeurs d'ELI calculées à partir du diamètre des sinus aortiques, de la jonction sino-tubulaire et de l'aorte tubulaire, avec un impact plus important au niveau de la jonction sino-tubulaire qui constitue la plupart du temps le plus petit diamètre de la racine aortique. On peut donc utiliser pour le calcul de l'ELI le diamètre de la jonction sino-tubulaire ou le plus petit diamètre de la racine aortique s'il est situé en dehors de la jonction sino-tubulaire.(41,42)

La supériorité pronostique de l'ELI par rapport à des indices de sévérité classiques d'évaluation de la sténose aortique (gradient moyen, vitesse maximale trans-aortique) a été suggérée dans une étude prospective chez des patients porteurs d'un rétrécissement aortique asymptomatique.(97) Cependant, cette supériorité n'a pas été confirmée en comparaison à la valeur pronostique de la surface fonctionnelle indexée mesurée par

équation de continuité.(98) De plus, la valeur pronostique de l'ELI n'avait pas été étudiée spécifiquement dans le sous-groupe des sténoses serrées à bas gradient et fraction d'éjection préservée.

2.2.2.4 Paramètres de dynamique d'éjection aortique

La morphologie du flux aortique en Doppler continu peut apporter des indications sur le niveau et la sévérité de la sténose aortique. Elle permet tout d'abord de détecter la présence d'une obstruction dynamique sous-aortique, avec un aspect caractéristique en lame de sabre, concave en protosystole et à pic tardif. L'aspect du flux aortique peut également être informatif sur la sévérité de la sténose. Ainsi, le pic du flux est plus tardif au cours de la systole et l'enveloppe du flux plus arrondie et symétrique (« *aspect en U* ») en cas d'obstruction sévère. L'aspect arrondi reflète la présence d'un gradient élevé tout au long de la systole. A contrario, dans les sténoses minimales, le flux a un aspect triangulaire et asymétrique avec un pic précoce (« *aspect en V* »).(42) **(Figure 8A et B)**

Sur le plan physiopathologique, lorsque les sigmoïdes aortiques deviennent plus rigides et calcifiées, la résistance au flux antérograde trans-aortique augmente et conduit à une augmentation retardée de la pression dans la circulation artérielle ; la valve met plus de temps à s'ouvrir si la sténose est sévère qu'en cas de sténose minimale ou modérée.(99,100) Cet aspect échographique peut être corrélé aux caractéristiques auscultatoires du souffle. La détection d'un souffle à pic méso-systolique a été reliée à la sévérité de la sténose aortique, avec une valeur prédictive positive de 93% et une valeur prédictive négative de 82%.(101)

Au-delà de l'aspect visuel, différentes techniques ont été utilisées pour quantifier le temps d'éjection ventriculaire gauche (ET), le temps d'accélération (AT) et le ratio entre temps d'accélération et temps d'éjection (AT/ET). (**Figure 8 C**)

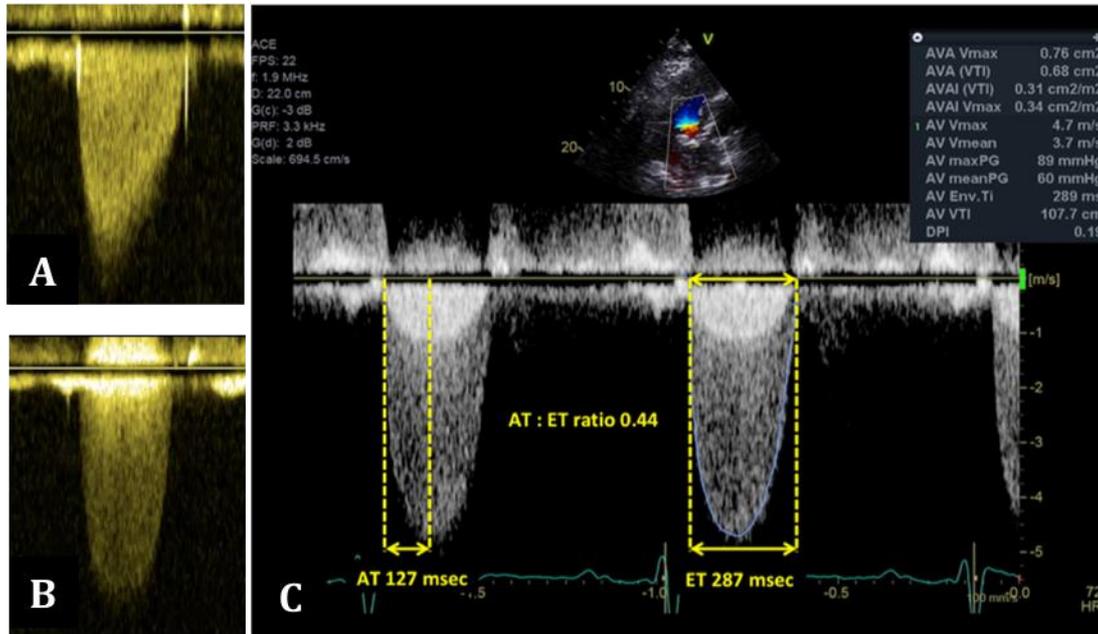


Figure 8. Paramètres de dynamique d'éjection aortique : temps d'accélération (AT), temps d'éjection (ET) et ratio AT/ET. Flux aortique en Doppler continu trans-aortique par voie apicale bidimensionnelle.

8A et B : Aspect du flux aortique en Doppler continu pouvant être indicatif du degré de sévérité de la sténose. **A :** Aspect en « V », asymétrique, avec pic précoce, évocateur d'une sténose non serrée. **B :** Aspect en « U », symétrique, avec pic tardif, évocateur d'une sténose serrée.

8C : Mesure de la durée d'AT, d'ET et calcul du ratio AT/ET. Cas d'une sténose serrée à haut gradient (surface fonctionnelle <1 cm², gradient moyen > 40 mmHg), avec de façon concordante un aspect du flux aortique en « U » et un ratio AT/ET > 0,36.

Des études historiques analysant la phonographie et la propagation de l'onde de pouls jusqu'à l'étage carotidien ont permis de mesurer le délai d'éjection systolique et l'intervalle entre le début et le pic du flux systolique. En cas de sténose aortique, le flux prend un aspect dit en « *tardus parvus* » en aval de la sténose, avec une lente accélération systolique, un pic de vitesse atteint tardivement, de faible amplitude et arrondi. La prolongation du temps d'éjection et l'atteinte tardive du pic étaient corrélées à la présence

et la sévérité d'une sténose aortique. Ces paramètres sont toutefois affectés par la rigidité et la compliance artérielle, qui sont fréquemment modifiées chez les sujets âgés indépendamment du degré de la sténose aortique.(102-107) La mesure de spectrogrammes aortiques in vivo confirmait l'importance des flux d'éjection dans la détection d'une sténose aortique par rapport à des patients contrôles. Plus la sténose était serrée, plus le pic de vitesse du flux aortique était atteint tardivement et plus l'ouverture maximale de la valve était tardive traduisant la restriction des mouvements des feuillets aortiques.(108)

Nakamura et al. ont été parmi les premiers à étudier ces paramètres en échocardiographie. L'aspect du flux Doppler était analysé par le ratio AT/ET et une bonne corrélation était retrouvée avec les paramètres hémodynamiques de sténose aortique obtenus par cathétérisme ($r = 0,88$ avec la vitesse maximale, $r = 0,87$ avec le gradient maximal), eux-mêmes bien corrélés au gradient échographique.(109)

Ces indices de dynamique d'éjection sont bien établis dans le contexte des prothèses valvulaires comme prédictifs d'obstruction valvulaire,(110-112) mais ont été peu étudiés dans les sténoses valvulaires natives. Ils sont probablement indépendants de l'angulation du flux Doppler et permettent de s'affranchir des erreurs de mesure de la chambre de chasse ventriculaire gauche et du flux sous-aortique, utilisant uniquement le flux Doppler trans-aortique. Ben Zekry et al.(112) ont rapporté qu'un $AT \geq 100\text{ms}$ et un ratio $AT/ET \geq 0,37$ permettait de différencier une prothèse sténosante d'une prothèse de fonction normale ($AT/ET < 0,37$) et d'un mismatch patient/prothèse ($AT/ET < 0,37$) avec une sensibilité/spécificité de 86%/86% pour AT et de 96%/82% pour AT/ET. La variabilité intra- et inter-observateur était faible ($r = 0,98$ et $0,91$ pour AT ; $r = 0,94$ et $0,88$ pour AT/ET). Les recommandations pour l'évaluation des valves prothétiques retiennent les

seuils d'AT > 100ms et AT/ET > 0,4 comme prédictifs d'obstruction de prothèse aortique.(111)

Dans le contexte des valves natives, Chambers et al.(113) ont postulé que compte-tenu de l'aspect symétrique du flux Doppler aortique dans les sténoses sévères vs. l'aspect asymétrique dans les sténoses minimales ou modérées, le ratio entre gradient maximal et gradient moyen trans-aortique serait plus élevé dans les sténoses modérées que dans les sténoses sévères. Dans une analyse rétrospective de 163 patients porteurs de sténoses aortiques de tous grades avec fraction d'éjection préservée, ils ont démontré que le ratio entre le gradient maximal et le gradient moyen, dénommé « *peak to mean pressure decrease ratio* » (PMPDR) était de 1,75 dans les sténoses minimales, 1,66 dans les sténoses modérées et 1,56 dans les sténoses sévères. Le seuil optimal pour différencier une sténose sévère était < 1,61. Ce paramètre restait informatif en cas de dysfonction ventriculaire gauche. Cet indice a été par la suite validé sur un petit échantillon de 32 patients en comparaison à la mesure invasive de surface aortique (formule de Gorlin) et à une méthode hybride (Doppler trans-aortique échographique + volume d'éjection systolique déterminé par IRM cardiaque).(114)

Plus récemment, Gamaza et al.(115) ont étudié la valeur diagnostique du paramètre AT/ET sur une cohorte de 108 patients porteurs d'une sténose aortique au moins modérée (SF < 1,5cm²). Un seuil d'AT/ET > 0,35 identifiait une sténose aortique symptomatique (sensibilité 77%, spécificité 100%), était associé à des niveaux de NT-proBNP plus élevés et présentait une corrélation modeste avec la masse ventriculaire gauche (r=0,60), l'indice de perméabilité (r=-0,56) et la surface fonctionnelle aortique (r=-0,49). Chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche, il existait une différence significative dans les valeurs d'AT/ET pour les sténoses réellement sévères vs. les sténoses modérées, déterminées par échographie dobutamine (0,41±0,02 vs.

0,30±0,01, p<0,001). Les auteurs soulignaient ainsi l'utilité d'AT/ET pour le diagnostic d'une sténose aortique serrée y compris dans le contexte d'une dysfonction ventriculaire gauche. La puissance de l'étude ne permettait pas de démontrer de différence significative dans le sous-groupe des sténoses à bas débit, bas gradient et fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (ou sténoses « paradoxales »). Sur un échantillon plus large de 262 patients, la même équipe confirmait l'utilité de ces paramètres d'éjection pour évaluer la sévérité de la sténose aortique, avec des valeurs d'AT et d'AT/ET plus élevées en cas de sténose serrée.(116) Kim et al.(117) ont également retrouvé une bonne corrélation entre ces paramètres d'éjection et la sévérité de la sténose déterminée par le gradient moyen ($r = 0,685$) ou la surface fonctionnelle ($r = -0,679$). AT et AT/ET devenaient plus prolongés avec la sévérité de la sténose. Un seuil d'AT > 106 ms définissait une surface fonctionnelle < 1 cm² avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 90%.

Sur le plan pronostique, Kamimura et al.(118) ont rapporté la valeur du temps d'accélération dans une étude rétrospective incluant dans le bras pronostique 402 patients porteurs d'une sténose aortique au moins modérée (SF < 1,5 cm²). En analyse multivariée, un AT prolongé était associé à un pronostic défavorable (mortalité toute cause ou RVA : HR = 2,03[1,03-3,99] ; mortalité cardiovasculaire ou RVA : HR = 3,38[1,41-8,13]). Cependant, la valeur seuil pronostique d'AT n'était pas définie. De plus, la valeur pronostique apparaissait robuste dans le premier et le quatrième quartile de la population (1° = AT les plus prolongés, 4° = AT les plus courts), mais n'était pas constante dans les quartiles intermédiaires selon les modèles d'ajustement. La valeur diagnostique d'un AT prolongé pour prédire une sténose serrée était également étudiée et confirmée dans différents sous-groupes de sténoses aortiques : bas débit-bas gradient FEVG préservée, bas débit-bas gradient FEVG altérée et haut gradient y compris en présence

d'altération de la fonction ventriculaire gauche, d'un bloc de branche gauche ou d'une fibrillation atriale. La meilleure valeur seuil prédictive était établie pour chaque sous-groupe, avec des valeurs variant de 93 ms à 108 ms, ce qui peut limiter l'application pratique de ces résultats. Il existait également un chevauchement entre les valeurs d'AT dans les sténoses modérées et sévères avec une zone grise intermédiaire.

Le manque de précision d'AT dans l'évaluation de la sténose aortique pourrait être lié à sa dépendance importante à la fréquence cardiaque. Le paramètre AT/ET permet de s'affranchir de cette limite, comme cela a été rapporté dans le contexte des valves prothétiques. Toutefois, sa valeur pronostique dans le contexte des sténoses aortiques sur valves natives restait inconnue.

2.2.2.4.1 Travaux personnels : Intérêt pronostique des paramètres d'éjection aortique dans les sténoses valvulaires natives.

Contexte : Les paramètres de dynamique d'éjection aortique font partie de l'évaluation standard des valves prothétiques, mais leur valeur diagnostique et pronostique a été peu étudiée dans le contexte des sténoses sur valve native. En particulier aucune étude n'a démontré la valeur pronostique du ratio entre le temps d'accélération et le temps d'éjection aortique (AT/ET). Nous avons cherché à évaluer et à comparer la valeur pronostique d'AT et d'AT/ET dans la sténose aortique sur valve native.

Méthode : AT et AT/ET ont été mesurés prospectivement chez 456 patients porteurs d'une sténose aortique modérée ou sévère (SF < 1,3 cm² – SF moyenne 0,85 ± 0,24 cm²). Les relations entre AT/ET, AT et la mortalité au cours du suivi ont été étudiées.

Résultats : Au cours d'un suivi médian de 35 mois [33-37], 124 patients sont décédés. Après ajustement pour les variables d'importance pronostique y compris le gradient moyen trans-aortique, le volume d'éjection systolique indexé et le remplacement valvulaire aortique comme covariable dépendante du temps, les patients dans les tertiles supérieurs d'AT/ET (> 0,36) et d'AT (> 112 ms) étaient à haut risque de mortalité (HR ajusté = 2,44 [IC 95% : 1,46-4,08] ; p=0,01), tandis que la mortalité était similaire dans les autres tertiles (p = NS). En comparaison des patients présentant un AT/ET ≤ 0,36, un ratio AT/ET > 0,36 était associé à un risque accru de mortalité toutes causes (HR ajusté = 2,51 [IC 95 % : 1,66–3,78] ; p < 0,0001). En revanche, le risque de mortalité n'était pas accru de façon significative chez les patients présentant un AT > 112 ms en comparaison à un AT ≤ 112 ms. En ajoutant AT/ET > 0,36 à un modèle multivarié incluant les variables d'importance pronostique classiques, y compris le gradient moyen et le volume d'éjection systolique indexé, la performance prédictive du modèle en termes de mortalité globale était améliorée, avec une meilleure reclassification et discrimination.

Conclusion : Parmi les paramètres d'éjection systolique chez les patients porteurs d'une sténose aortique native, AT/ET est fortement associé à un risque accru de mortalité au cours du suivi. AT/ET pourrait être utilisé dans l'évaluation pronostique multiparamétrique de la sténose aortique en pratique clinique.

CLINICAL INVESTIGATIONS
VALVULAR HEART DISEASE

Clinical Significance of Ejection Dynamics
Parameters in Patients with Aortic Stenosis: An
Outcome Study



Anne Ringle Griguer, MD, Christophe Tribouilloy, MD, PhD, Ariane Truffier, MD, Anne-Laure Castel, MD, François Delelis, MD, Franck Levy, MD, André Vincentelli, MD, PhD, Yohann Bohbot, MD, and Sylvestre Maréchaux, MD, PhD, *Lille and Amiens, France; and Monaco*

Background: Ejection dynamics parameters are useful in assessing prosthetic valve obstruction, but very limited data are available in the setting of native aortic stenosis (AS). The aim of this study was to evaluate and compare the prognostic value of acceleration time (AT) and the ratio of AT to ejection time (ET) in patients with AS.

Methods: AT and AT/ET were prospectively measured in 456 patients with AS (aortic valve area < 1.3 cm²; mean aortic valve area, 0.85 ± 0.24 cm²). The relationships between AT/ET, AT, and mortality during follow-up were studied.

Results: During a median follow-up period of 35 months (interquartile range, 33–37 months), 124 patients died. After adjustment for variables of prognostic importance, including mean pressure gradient, stroke volume index, and aortic valve replacement as a time-dependent covariate, patients in the highest tertiles of both AT/ET (>0.36) and AT (>112 msec) were at high risk for overall mortality (adjusted hazard ratios, 2.44 [95% CI, 1.46–4.08; *P* = .001] and 1.78 [95% CI, 1.06–2.98; *P* = .029], respectively) compared with those in the lowest tertiles of AT/ET and AT, while survival was similar for the other tertiles (*P* = NS for all). Compared with patients with AT/ET ≤ 0.36, an increased risk for overall mortality was observed in patients with AT/ET > 0.36 (adjusted hazard ratio, 2.51; 95% CI, 1.66–3.78; *P* < .0001), while the risk for mortality was not significantly increased in patients with AT > 112 msec compared with those with AT ≤ 112 msec. Adding AT/ET > 0.36 to a multivariate model including classical variables of prognostic importance, including mean pressure gradient and stroke volume index, improved predictive performance in terms of overall mortality, with improved global model fit, reclassification, and better discrimination.

Conclusions: Among ejection dynamics parameters in patients with AS, AT/ET is strongly associated with excess risk for death during follow-up. AT/ET should be considered in the multiparametric echocardiographic prognostic assessment of patients with AS in clinical practice. (*J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:551-60.)

Keywords: Aortic stenosis, Outcome, Echocardiography, Surgery, Doppler

Acceleration time (AT; or time to peak velocity) and the ratio of AT to ejection time (ET) are validated parameters to assess prosthetic valve obstruction.¹ The two parameters measure how long it takes for the

peak pressure difference between the left ventricle and the ascending aorta to reach a maximal value. Aortic stenosis (AS) is responsible for a delayed pressure development in the ascending aorta, thereby resulting in a delayed peak pressure drop. The rationale for the use of these parameters is that a severely stenotic valve would take more time to open compared with a mildly or moderately stenotic valve. Consistently, a rounded contour of the Doppler jet velocity profile, with prolonged AT > 100 msec and AT/ET > 0.4, correlates with the severity of stenotic valves and can identify aortic prosthetic valve stenosis with good accuracy.^{1,2} Although these parameters have been validated in the case of prosthetic aortic valve (PAV) stenosis, they have seldom been studied in the setting of native AS.^{3,4} In a recent study, prolonged AT correlated with aortic valve area (AVA) index and Doppler velocity ratio and accurately identified high-gradient severe AS in patients with AS.⁴ In addition, prolonged AT predicted the composite end point of need for aortic valve replacement (AVR) or death. However, AT is dependent on heart rate, as faster heart rate implies shorter AT, regardless of AS severity. The AT/ET ratio can overcome this limitation. However, AT/ET has never been evaluated in the setting of native AS, and the relationship between AT/ET or

From GCS-Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Cardiology Department and Heart Valve Center, Faculté Libre de Médecine/Université Catholique de Lille (A.R.G., A.-L.C., F.D., S.M.), and Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Service de Chirurgie Cardiaque (A.V.), Lille; INSERM U 1088, Université de Picardie (A.R.G., C.T., Y.B., S.M.), and Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Cardiology B Department (C.T., A.T., Y.B.), Amiens, France; and Centre Cardio-Thoracique de Monaco, Monaco (F.L.).

Conflicts of Interest: None.

Reprint requests: Sylvestre Maréchaux, MD, PhD, Cardiology Department, Echocardiography Laboratory, Heart Valve Disease Centre, GCS-Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Faculté Libre de Médecine/Université Catholique de Lille, Rue du Grand But, Lomme 59160, France (E-mail: sylvestre.marechaux@yahoo.fr).

0894-7317/\$36.00

Copyright 2017 by the American Society of Echocardiography.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.015>

Abbreviations	
AS	= Aortic stenosis
AT	= Acceleration time
AVA	= Aortic valve area
AVR	= Aortic valve replacement
CV	= Cardiovascular
ET	= Ejection time
HR	= Hazard ratio
IDI	= Integrated discrimination improvement
IQR	= Interquartile range
LVEF	= Left ventricular ejection fraction
MPG	= Mean pressure gradient
NRI	= Net reclassification improvement
PAV	= Prosthetic aortic valve

AT and mortality has not been established. In the present study, we sought to (1) establish the relation between AT/ET, AT, and risk for death in patients with AS and (2) compare the prognostic value of AT/ET and AT.

METHODS

Study Population

Between 2012 and 2015, 456 patients ≥ 18 years of age diagnosed with at least moderate AS ($AVA < 1.3 \text{ cm}^2$) in the echocardiography laboratories of two tertiary hospitals in France (Lille and Amiens) and referred to five senior investigators (C.T., S.M., A.-L.C., F.D., F.L.) were prospectively included in the present ancillary study from a larger registry.^{5,6} We excluded (1) patients with moderate or greater aortic and/or mitral

regurgitation and (2) patients with prosthetic valves or supra- or subvalvular AS. The Charlson comorbidity index, summing the patient's individual comorbidities, was calculated.⁷ The Charlson comorbidity index includes history of myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral disease, cerebrovascular disease, dementia, chronic pulmonary disease, connective tissue disease, peptic ulcer disease, liver disease, diabetes, hemiplegia, moderate or severe renal disease, solid tumor, leukemia, and lymphoma.⁷ Coronary artery disease was defined by the presence of documented history of acute coronary syndromes, coronary artery disease previously confirmed by coronary angiography (reduction of normal diameter $\geq 50\%$ in the left main coronary artery and $\geq 70\%$ in the right coronary artery, left anterior descending coronary artery, and circumflex coronary artery), or history of coronary revascularization. We obtained institutional review board authorizations before conducting the study. The study was conducted in accordance with institutional policies, national legal requirements, and the revised Declaration of Helsinki.

Echocardiography

Comprehensive Doppler echocardiographic studies were performed using commercially available ultrasound systems (GE Vivid E9 [GE Healthcare, Velizy, France] or iE33 or EPIQ 7 [Philips Healthcare, Eindhoven, the Netherlands]) by experienced echocardiographers (C.T., S.M., A.-L.C., F.D., and F.L.). Peak aortic velocity was recorded using continuous-wave Doppler systematically in several acoustic windows (apical five-chamber view, right parasternal, suprasternal, and epigastric).⁸ The highest aortic velocity was used to calculate aortic time-velocity integral and mean pressure gradient (MPG). Pulsed Doppler left ventricular outflow tract velocity was recorded in the apical five-chamber view with the sample volume at 5 mm proximal from the plane of the aortic valve. The alignment of both pulsed- and continuous-wave Doppler was optimized to be par-

allel with the flow. Pressure gradients were calculated using the simplified Bernoulli equation.⁹ AVA was calculated using the continuity equation.¹⁰ Stroke volume was calculated by multiplying the area of left ventricular outflow tract by the outflow tract time-velocity integral and indexed to body surface area. Left ventricular dimensions were assessed from parasternal long-axis views using two-dimensionally guided M-mode imaging using the leading-edge methodology at end-diastole and end-systole.¹¹ Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using the Simpson biplane method. Left ventricular mass was estimated on the basis of linear measurements and indexed to body surface area. The maximal velocity of the tricuspid regurgitation was estimated using continuous-wave Doppler.

Measurement of AT and ET

Ejection dynamics parameters were prospectively measured at the time of the index echocardiographic examination. As shown in Figure 1, AT was defined as time from the start to the peak of flow through the valve by continuous-wave Doppler. ET was defined from aortic valve opening to aortic valve closure. Continuous-wave Doppler recording of flow through the AS was performed from the apical, right parasternal, suprasternal, and subcostal windows to minimize the effect of Doppler angulation with flow. Doppler recordings were performed at a sweep speed of 100 mm/sec. When patients were in sinus rhythm, three cardiac cycles were averaged. For patients in atrial fibrillation, five cardiac cycles were averaged. The AT/ET ratio was then calculated. Echocardiograms were stored in Digital Imaging and Communications in Medicine format to allow subsequent offline analysis.

Reproducibility Analysis

To assess the interobserver variability of AT and AT/ET, stored echocardiograms from 20 randomly selected patients were studied by two readers (S.M. and A.R.), during two reading sessions separated by 1 month. Three cardiac cycles were measured and averaged when patients were in sinus rhythm, five in atrial fibrillation, from the same echocardiographic study, not necessarily the same beats, in a random order, blinded to previous measurements.

Clinical Decision and Follow-Up

After the initial evaluation, treatment was conservative or surgical, as deemed appropriate by the patient's personal physician. The vast majority of patients were followed by clinical consultation and echocardiography at the two tertiary centers' outpatient clinics. A few patients were followed at public hospitals or private practices by referring cardiologists working in collaboration with the tertiary centers. Events were ascertained by direct patient interview and clinical examination and/or by repeated follow-up letters, questionnaires, and telephone calls to physicians, patients, and (if necessary) next of kin. Autopsy records and death certificates were consulted for attribution of causes of death. The end point of the study was overall mortality regardless of whether there was AVR; cardiovascular (CV) mortality was also studied. CV death includes death resulting from an acute myocardial infarction, sudden cardiac death, death due to heart failure, death due to stroke, death due to CV procedures, death due to CV hemorrhage, and death due to other CV causes. Clinical decisions regarding medical management and referral for surgery were made by the heart team with the approval of the patient's cardiologist in accordance with current practice guidelines.

HIGHLIGHTS

- AT/ET is a simple and reproducible prognostic marker in patients with AS. The risk for mortality after AS diagnosis is increased when AT/ET is >0.36 .
- The prognostic value of AT/ET persists even after adjustment for known predictors of outcomes in AS.
- AT/ET should be measured in all patients with AS and used for outcome prediction.
- Further studies are needed to confirm that AT/ET should be added to the multiparametric echocardiographic prognostic assessment of AS in clinical practice and for therapeutic decisions.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm SD or median (interquartile range [IQR]) and categorical variables as absolute numbers and percentages. The study population was divided into groups according to tertiles of AT/ET and AT. The relationships between baseline continuous variables and the three groups were explored using one-way analysis of variance (for normally distributed variables) or Kruskal-Wallis tests (for skewed variables). The Pearson χ^2 statistic or Fisher exact test was used to examine the associations between the three groups and baseline categorical variables. Individual differences were compared using Mann-Whitney *U* tests (with Bonferroni correction for multiple comparisons) and Tukey tests for normally distributed data. Variability was expressed by means of the intraclass correlation coefficient and coefficient of variation.

Event rates \pm SEs of the overall population and of two groups or more were estimated according to the Kaplan-Meier method and compared using two-sided log-rank tests. Univariate and multivariate analyses of time to events were performed using Cox proportional-hazards models. We did not use model-building techniques; we entered in the models covariates that were considered of potential prognostic impact on an epidemiologic basis. These covariates were age, sex, Charlson comorbidity index (not including age),⁷ hypertension, coronary artery disease, atrial fibrillation, symptoms related to AS, left bundle branch block, heart rate, LVEF, MPG, stroke volume index, and AVR.^{4,12,13} The effect of AVR on mortality was analyzed as a time-dependent covariate.¹⁴ The proportional-hazards assumption was confirmed using statistics and graphs on the basis of the Schoenfeld residuals. For continuous variables, the assumption of linearity was assessed by plotting residuals against independent variables. Penalized smoothing splines (P-splines) were used to illustrate the associations of AT and AT/ET as continuous variables and the risk for mortality during follow-up. We used penalized cubic (degree=3, order=4) spline smoother with a basis of size 10 (corresponding to six evenly spaced internal knots). The overall performance of the multivariate models was assessed using the likelihood ratio test and the Bayesian information criteria. The increased discriminative values of AT/ET and AT were investigated by estimating the Harrell C statistic for models with and without AT/ET and AT. To allow a comparison between C statistics, a total of 999 bootstrap samples of the patients in our study population were generated using the library (boot) in R, and the difference in Harrell C statistics between the models with and without AT/ET and ET was computed for each of the 999 samples. We hence obtained the 95% bootstrap CIs of the 999 estimates, for which the lower and upper bounds were the 2.5th and 97.5th percentiles of the resam-

pling distribution, respectively. The integrated discrimination improvement (IDI) and the net reclassification improvement (NRI) were determined to further describe the added utility of both parameters when added to the multivariate model. The IDI measures the new model's ability to improve integrated sensitivity without compromising integrated specificity. The NRI measures the appropriateness of patient reclassification on the basis of the probability of death at selected time points. Hazard ratios (HRs) for AT/ET and AT as continuous variables in Cox models were rescaled by the within-study SD. NRI and IDI were computed at 36 months using the R package survIDINRI. All *P* values are the results of two-tailed tests. In case of missing values ($<10\%$ of the data used in this study), the multivariate imputation by chained equations algorithm in R was used. Data were analyzed with SPSS version 21.0 (IBM, Armonk, New York), R version 3.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and MedCalc version 12.5.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

RESULTS

Baseline Characteristics

The study population consisted of 456 patients with a mean age of 78 ± 11 years, 53% of whom were women (Table 1). Eighty percent of patients had a history of hypertension, and coronary artery disease was present in 50% of patients (Table 1). Mean AT was 105 ± 21 msec (median, 103 msec; IQR, 90–119 msec), and mean AT/ET was 0.34 ± 0.06 (median, 0.34; IQR, 0.30–0.39). The demographic and clinical characteristics of the 456 patients according to AT/ET and AT tertiles are presented in Table 1 and in Supplemental Table 1, available at www.onlinejase.com, respectively. Interobserver variability was good for both AT (intraclass correlation coefficient = 0.95 [95% CI, 0.89–0.98]; coefficient of variation = 5.9%) and AT/ET (intraclass correlation coefficient = 0.90 [95% CI, 0.78–0.96]; coefficient of variation = 7.3%).

The study groups showed no difference in age, sex, body surface area, and frequency of hypertension. Patients with higher AT/ET and AT had more often AS-related symptoms (Table 1 and Supplemental Table 1, available at www.onlinejase.com). As expected, higher AT/ET ratio and AT were associated with smaller AVA, higher MPG, and higher peak aortic velocity (Table 2 and Supplemental Table 2, available at www.onlinejase.com). Indexed left ventricular mass was greater in patients with higher AT/ET and AT (Table 2 and Supplemental Table 2, available at www.onlinejase.com).

AT/ET, AT, and Risk for Death after Diagnosis

During a median follow-up period of 35 months (interquartile range, 33–37 months), there were 241 AVRs and 124 deaths, of which 66 were CV related. In patients who underwent AVR, aortic bioprostheses were used in 68% of cases ($n = 164$), percutaneous valves in 22% ($n = 55$), mechanical valves in 9% ($n = 21$), and a pulmonary autograft in one patient. Among patients who underwent surgical AVR, 41 (22%) had at least one associated coronary artery bypass graft at the time of surgery. The shape of the relationship between AT/ET, AT, and risk for mortality is depicted in Figure 2.

Relationship between AT/ET and Mortality. As depicted in Figure 3A, the 3-year estimates of overall mortality were $26 \pm 4\%$ for the first AT/ET tertile (AT/ET ≤ 0.31), $21 \pm 4\%$ for the second tertile (AT/ET 0.31–0.36), and $35 \pm 4\%$ for the third tertile (AT/ET > 0.36 ; *P* for trend = .024). Patients with AT/ET ≤ 0.31 and those with AT/ET 0.31 to 0.36 had similar 3-year estimates of overall mortality (*P* = .55). The 3-year estimate of overall mortality

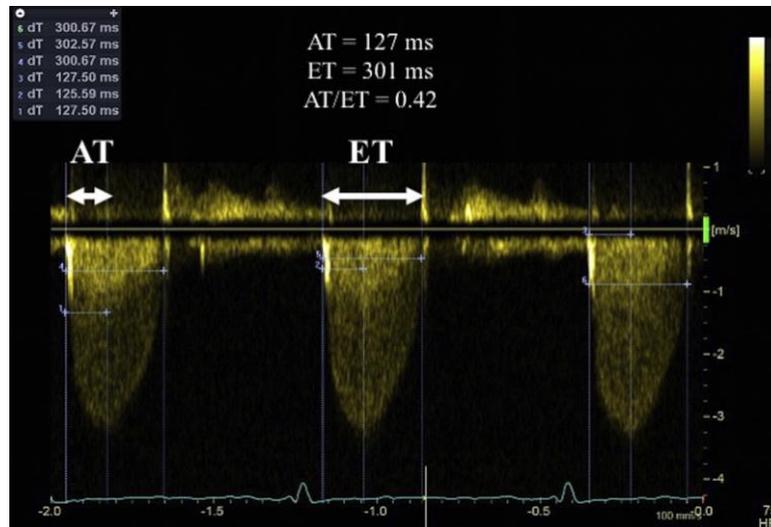


Figure 1 Systolic time interval measurement on a continuous-wave Doppler recording of transaortic flow.

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of the study patients according to AT/ET tertiles

Variable	All patients (N = 456)	AT/ET ≤ 0.31 (n = 144)	AT/ET 0.31–0.36 (n = 38)	AT/ET > 0.36 (n = 174)	Overall P value
Age (y)	78 ± 11	78 ± 12	77 ± 10	78 ± 11	.311
Women	243 (53%)	84 (58%)	70 (51%)	89 (51%)	.340
Body mass index (kg/m ²)	27 (24,31)	26 (24,30)	28 (25,31)	27 (24,31)	.256
Body surface area (m ²)	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.2	.346
Systolic blood pressure (mm Hg)	140 (120,150)	140 (126,155)	138 (125,140) [†]	130 (120,147) [†]	.002
Diastolic blood pressure (mm Hg)	73 (63,80)	72 (65,80)	73 (60,80)	74 (63,80)	.638
Heart rate (beats/min)	72 (64,80)	70 (62,80)	74 (64,83)	74 (67,82)	.029
AS-related symptoms	298 (65%)	75 (52%)	90 (65.2%) [‡]	133 (76.4%) [*]	<.0001
Hypertension	360 (80%)	115 (82%)	111 (80.4%)	134 (78.8%)	.765
Diabetes	143 (32%)	41 (30%)	56 (41.5%)	46 (27.4%)	.024
Dyslipidemia	229 (52%)	72 (52.6%)	71 (51.8%)	86 (50.6%)	.941
CAD	219 (50%)	58 (42.3%)	68 (51.1%)	93 (55.4%)	.074
Atrial fibrillation	122 (28%)	38 (27.7%)	34 (25.2%)	50 (29.4%)	.714
LBBB	22 (5%)	5 (3.65%)	6 (4.51%)	11 (6.51%)	.497
Charlson comorbidity index	2 (1,3)	2 (1,3)	2 (1,3)	2 (1,3)	.527

CAD, Coronary artery disease; LBBB, left bundle branch block.

Data are expressed as mean ± SD, number (percentage), or median (IQR).

*P < .0001, individual category versus AT/ET ≤ 0.31.

[†]P < .01, individual category versus AT/ET ≤ 0.31.

[‡]P < .05, individual category versus AT/ET ≤ 0.31.

was significantly higher in patients with AT/ET > 0.36 compared with those with AT/ET ≤ 0.36 (35 ± 4% vs 23 ± 3%, log-rank P = .008; Figure 3B). After adjustment for covariates of prognostic importance, MPC, stroke volume index, and AVR, patients with AT/ET ≤ 0.31 and those with AT/ET 0.31 to 0.36 had a similar risk for overall mortality (adjusted HR, 0.95; 95% CI, 0.56–1.61; P = .86), while those

with AT/ET > 0.36 had a significantly increased risk compared with patients with AT/ET ≤ 0.31 (adjusted HR, 2.44; 95% CI, 1.46–4.08; P = .001; Table 3, Figure 4A). Hence, patients with AT/ET > 0.36 had an increased risk for overall mortality compared with those with AT/ET ≤ 0.36 (adjusted HR, 2.51; 95% CI, 1.66–3.78; P < .0001; Table 3, Figure 4B).

Table 2 Echocardiographic characteristics of the study patients according to AT/ET tertiles

Variable	All patients (N = 456)	AT/ET ≤ 0.31 (n = 144)	AT/ET 0.31–0.36 (n = 138)	AT/ET > 0.36 (n = 174)	Overall P value
Aortic valve					
AVA (cm ²)	0.84 (0.67, 1.05)	1.00 (0.84, 1.15)	0.83 (0.67, 1.05)*	0.74 (0.60, 0.91)*	<.0001
Peak aortic jet velocity (m/sec)	3.9 (3.3, 4.4)	3.3 (2.8, 3.9)	4.0 (3.3, 4.3)*	4.3 (3.8, 4.8)*	<.0001
Aortic MPG (mm Hg)	38 (25, 48)	25 (18, 36)	38 (27, 46)*	46 (37, 58)*	<.0001
Aortic VTI (cm)	90 (71, 107)	74 (60, 89)	89 (74, 104)*	100 (87, 120)*	<.0001
AT (msec)	105 ± 21	86 ± 14	102 ± 12*	123 ± 16*	<.0001
ET (msec)	307 ± 34	310 ± 37	303 ± 32	307 ± 34	.255
AT/ET	0.34 (0.30, 0.39)	0.29 (0.26, 0.30)	0.34 (0.30, 0.35)	0.40 (0.38, 0.42)	By design
Cardiac output and LV function					
LV stroke volume (mL)	72 (61, 86)	72 (62, 84)	72 (62, 83)	73 (59, 91)	.944
LV stroke volume index (mL/m ²)	39 (33, 46)	40 (34, 46)	39 (33, 46)	38 (33, 47)	.538
LV end-diastolic diameter (mm)	47 ± 7	46 ± 6	46 ± 7	49 ± 8	.052
LV end-diastolic volume (mL)	106 (85, 132)	101 (80, 120)	104 (83, 132)	114 (93, 139)*	.001
LVEF (%)	61 (56, 65)	63 (59, 67)	61 (55, 66)	60 (55, 65)*	.001
LV mass index (g/m ²)	119 (96, 146)	112 (90, 138)	117 (98, 142)	127 (106, 154)*	.001
Other parameters					
E/A ratio	0.8 (0.7, 1.2)	0.8 (0.7, 1.1)	0.8 (0.7, 1.1)	0.9 (0.7, 1.3)	.719
E/e' ratio	13 (9, 19)	13 (10, 17)	14 (9, 18)	14 (9, 19)	.999
Left atrial area (cm ²)	25 (20, 29)	24 (20, 28)	24 (20, 28)	25 (21, 31) [†]	.007
RV peak systolic pressure (mm Hg)	34 (29, 44)	36 (30, 46)	34 (29, 41)	34 (29, 44)	.488

LV, Left ventricular; RV, right ventricular; VTI, velocity-time integral.

Data are expressed as mean ± SD or median (IQR).

*P < .0001, individual category versus AT/ET ≤ 0.31.

[†]P < .05, individual category versus AT/ET ≤ 0.31.

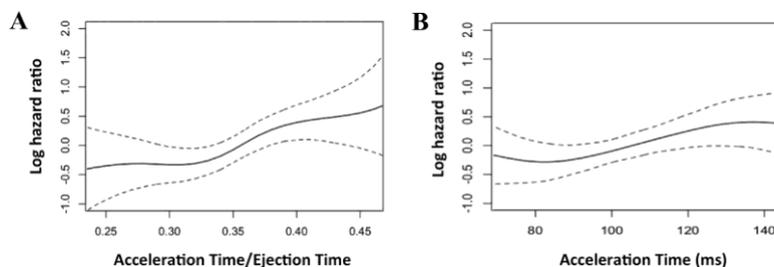


Figure 2 Relationship between aortic AT/ET (A), AT (B), and mortality during follow-up. HRs and 95% CIs are estimated in Cox models with AT/ET and AT represented as a spline function and adjusted for age, sex, Charlson comorbidity index, hypertension, coronary artery disease, atrial fibrillation, AS-related symptoms, LVEF, left bundle branch block, heart rate, stroke volume index, MPG, and AVR as a time-dependent covariate.

As shown in Figures 4C and 4D, AT/ET expressed as tertiles or in a dichotomous format (≤0.36 or >0.36) was also associated with CV mortality. (Table 3, Figures 4C and 4D). Patients with AT/ET ≤ 0.31 and those with AT/ET 0.31 to 0.36 had a similar risk for CV mortality (Table 3, Figure 4C).

Adding AT/ET > 0.36 as a covariate in a Cox proportional-hazards model including age, sex, comorbidity index, hypertension, coronary artery disease, atrial fibrillation, symptoms related to AS, left bundle branch block, heart rate, LVEF, stroke volume index,

MPG, and AVR resulted for overall and CV mortality in a significant improvement in the model fit, as indicated by a lower Bayesian information criterion (Table 4), and better model discrimination, as indicated by higher C statistics. At 3 years, adding AT/ET > 0.36 to the multivariate model resulted in improvements in reclassification indices (Table 4).

Among the 83 patients with asymptomatic severe AS (AVA ≤ 1 cm²) included in the present study, those with AT/ET > 0.36 displayed an increased risk for mortality compared

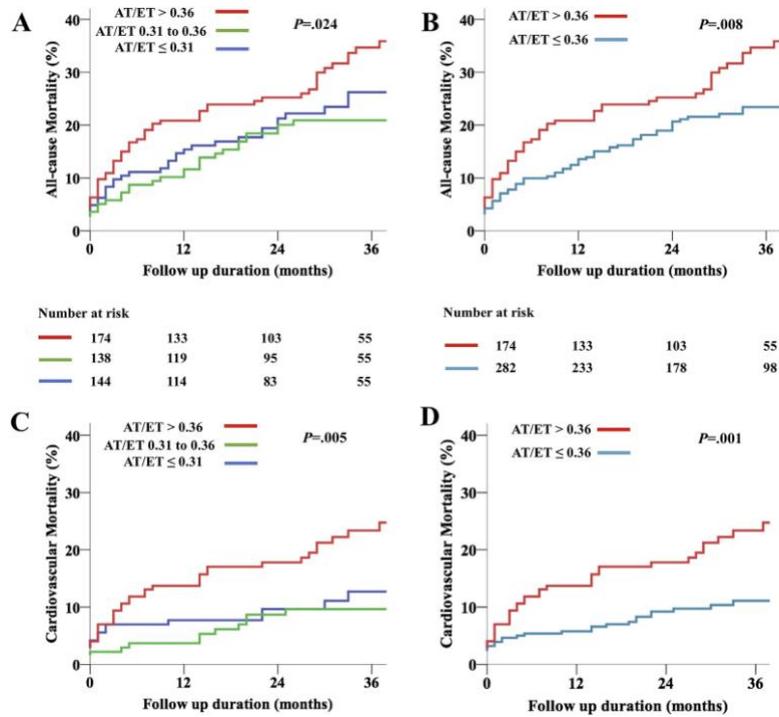


Figure 3 Kaplan-Meier estimates of overall (A) and CV (C) mortality according to AT/ET tertiles and according to AT/ET ≤ 0.36 and AT/ET > 0.36 (B,D). Numbers of patients at risk are indicated for (A,C) and (B,D).

Table 3 Relative risk for events (all-cause and CV mortality) during follow-up associated with AT/ET and AT

Variable	All-cause mortality		CV mortality	
	Adjusted HR (95% CI)*	P	Adjusted HR (95% CI)*	P
AT/ET				
Per SD increment	1.41 (1.12–1.78)	.0035	1.25 (0.91–1.73)	.170
≤0.31	Reference	—	Reference	—
0.31–0.36	0.95 (0.56–1.61)	.858	0.78 (0.36–1.70)	.530
>0.36	2.44 (1.46–4.08)	.001	2.33 (1.11–4.90)	.025
≤0.36	Reference	—	Reference	—
>0.36	2.51 (1.66–3.78)	<.0001	2.71 (1.51–4.86)	.001
AT (msec)				
Per SD increment	1.19 (0.96–1.47)	.105	1.18 (0.88–1.57)	.269
≤96	Reference	—	Reference	—
96–112	1.33 (0.84–2.09)	.223	0.97 (0.51–1.85)	.917
>112	1.78 (1.06–2.98)	.029	1.51 (0.75–3.03)	.245
≤112	Reference	—	Reference	—
>112	1.49 (0.972–2.28)	.067	1.54 (0.87–2.75)	.142

*Adjustment for age, sex, Charlson comorbidity index, history of hypertension, coronary artery disease, history of atrial fibrillation, AS-related symptoms, left bundle branch block, LVEF, heart rate, MPG, stroke volume index, and AVR as a time-dependent covariate.

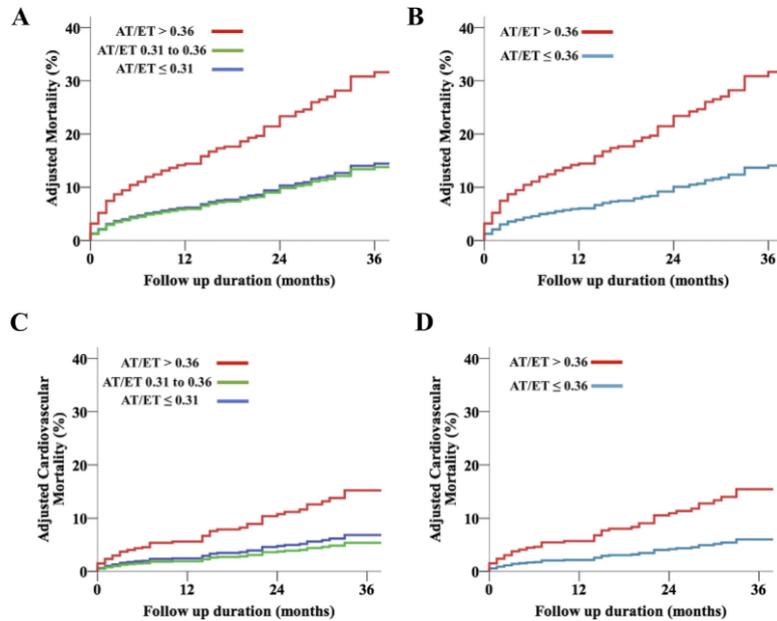


Figure 4 Cumulative hazard of overall and CV mortality according to AT/ET tertiles (A,C) and AT/ET ≤ 0.36 and AT/ET > 0.36 (B,D).

Table 4 Cox multivariate models: predictive value, discrimination, and reclassification of the multivariate models with and without AT/ET on all-cause and CV mortality

Parameter	Multivariate model 1	Multivariable model 2 (model 1 + AT/ET > 0.36)	P value (model 2 vs model 1)
Overall mortality			
Adjusted HR (95% CI)		2.51 (1.66–3.78)	<.0001
BIC	1,543	1,529	<.0001
Harrell C statistic	0.810	0.822	
C statistic difference (95% CI)		(0.0029–0.0430)	
IDI	Reference	0.033 (0.008–0.069)	<.001
NRI	Reference	0.186 (0.076–0.332)	<.001
CV mortality			
Adjusted HR (95% CI)		2.71 (1.51–4.86)	.001
BIC	831	825	<.0001
Harrell C statistic	0.842	0.853	
C statistic difference (95% CI)		(0.0065–0.0392)	
IDI	Reference	0.036 (0.008–0.085)	.013
NRI	Reference	0.202 (0.025–0.418)	.027

BIC, Bayesian information criterion.

with patients with AT/ET ≤ 0.36 (HR, 2.74; 95% CI, 1.14–6.62; $P = .025$). Among the 95 patients with discordant AS (AVA ≤ 1 cm², MPG < 40 mm Hg, LVEF ≥ 50%), patients with AT/ET > 0.36 still displayed an increased risk for mortality compared with those with AT/ET ≤ 0.36 (HR, 2.06; 95% CI, 1.01–4.17; $P = .046$).

Relationship between AT and Mortality. The crude 3-year estimates of overall mortality were 26 ± 4% for the first AT tertile (AT ≤ 96 msec), 26 ± 4% for the second tertile (AT 96–112 msec), and 31 ± 4% for the third tertile (AT > 112 msec; P for trend = .96; Figure 5A). After adjustment, patients with AT > 112 msec displayed a significantly increased risk for overall mortality compared with those

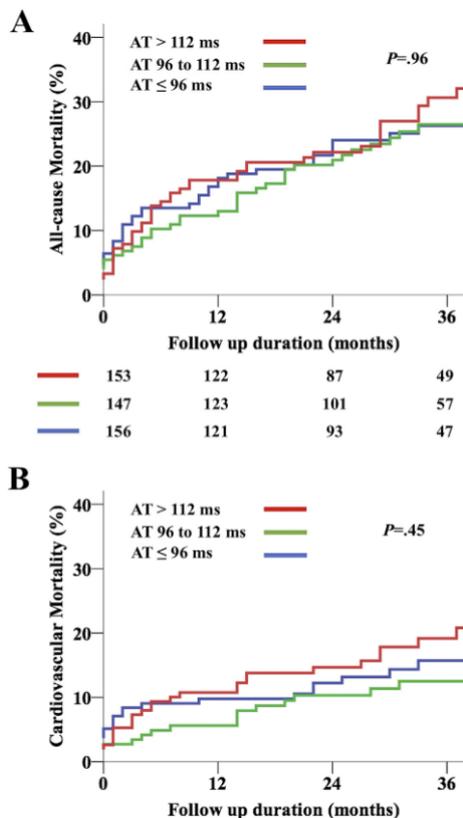


Figure 5 Kaplan-Meier estimates of overall (A) and CV (B) mortality according to AT tertiles. Numbers of patients at risk are indicated for (A) and (B).

with AT \leq 96 msec (adjusted HR, 1.78; 95% CI, 1.06–2.98; $P=.029$), while patients with AT \leq 96 msec and those with AT 96 to 112 msec had a similar risk for overall mortality (Table 3, Figure 6A). After adjustment, patients with AT $>$ 112 msec displayed an increased risk for overall mortality compared with those with AT \leq 112 msec, but the difference did not reach statistical significance (Table 3, Figure 6B).

As shown in Figure 5B, AT was not related to CV mortality in univariate analysis. After adjustment, patients with AT $>$ 112 msec did not display a significantly increased risk for CV mortality compared with those with AT \leq 96 msec or AT 96 to 112 msec. Similarly, patients with AT $>$ 112 msec did not display a significant increased risk for CV mortality compared with those with AT \leq 112 msec (Table 3, Figures 6C and 6D).

DISCUSSION

For the first time, we demonstrate that among aortic ejection dynamics parameters (i.e., AT/ET and AT), AT/ET predicts survival in patients with AS. Patients with AT/ET $>$ 0.36 had an important in-

crease in the risk for mortality. In contrast, AT seems of limited value.

The use of AT and AT/ET was initially validated in PAVs, to differentiate normal from stenotic PAVs.¹ Ben Zekry *et al.*² retrospectively studied 88 patients with PAV and reported that AT and AT/ET are reliable angle-independent parameters that can help evaluate valve function and identify PAV stenosis. A cutoff of AT = 100 msec had sensitivity and specificity of 86% for identifying PAV stenosis; for AT/ET = 0.37, the sensitivity and specificity were 96% and 82%, respectively. Although concepts of time intervals for AS severity were introduced before the emergence of two-dimensional echocardiography, there is a paucity of data regarding AT and AT/ET in the setting of native AS.^{3,4} These systolic time intervals reflecting ejection dynamics through the valve are simple to measure and angle independent and were shown to correlate with the hemodynamic severity of stenotic valves in early AS studies: moderate AS has fast upstroke and slow downstroke, but severe calcified AS has slower upstroke, resulting in a rounded contour of aortic flow. Bermejo *et al.*,¹⁵ who studied Doppler spectrograms in 15 patients and 10 control subjects, suggested that a slow end-systolic opening of the aortic valve was more often observed in patients with AS than in control patients without AS who had rapid early systolic opening of the aortic valve. In a study of 87 patients with AS and normal LVEFs, Kim *et al.*³ found that AT and AT/ET became longer with the progression of AS. AT correlated positively with MPG and negatively with AVA and had good sensitivity (76.9%) and specificity (90%) in predicting severe AS (AVA $<$ 1 cm²) using a cutoff of \geq 106 msec. In a recent study,⁴ prolonged AT as indicated by the highest quartile of AT was associated with AS severity and predicted the composite end point of need for AVR or death in a subset of patients from the study population. However, no formal cutoff value for adverse prognosis was supplied, and the specific relationship between AT and mortality was not provided in this interesting report, thereby limiting the clinical implications of these findings. Moreover, in a recent study including patients with mild to severe AS, AT and AT/ET were higher as AS became more severe.¹⁶ With a cutoff point of 94 msec, AT had sensitivity of 71% and specificity of 81% for severe AS. Using a cutoff of 0.35, AT/ET had sensitivity of 59% and specificity of 86% for severe AS.¹⁶

Because AT is dependent on heart rate, as faster heart rate implies shorter AT regardless of AS severity, we hypothesized that dividing AT by ET might overcome this limitation. To our knowledge, the prognostic values of AT/ET had never been evaluated in AS. Patients with AT/ET $>$ 0.36 experienced a 2.5-fold increased risk for overall mortality, while the relationship between AT and mortality was not clearly established in the present study. Importantly, the relationship between prolonged AT/ET was demonstrated even after adjustment for AS-related symptoms, occurrence of AVR during follow-up, and stenosis severity assessed by MPG.

Limitations and Strengths

Patients with more than mild mitral regurgitation or aortic regurgitation were excluded from the present study. Hence, the results of the present study cannot be extrapolated to these patients. The diagnosis of bicuspid aortic valve is difficult in the presence of moderate to severe AS. Hence, the frequency of bicuspid valve could not be reliably obtained in the present study. Ejection dynamics parameters are also influenced by left ventricular systolic function. Because few patients had LVEFs $<$ 50% in the present

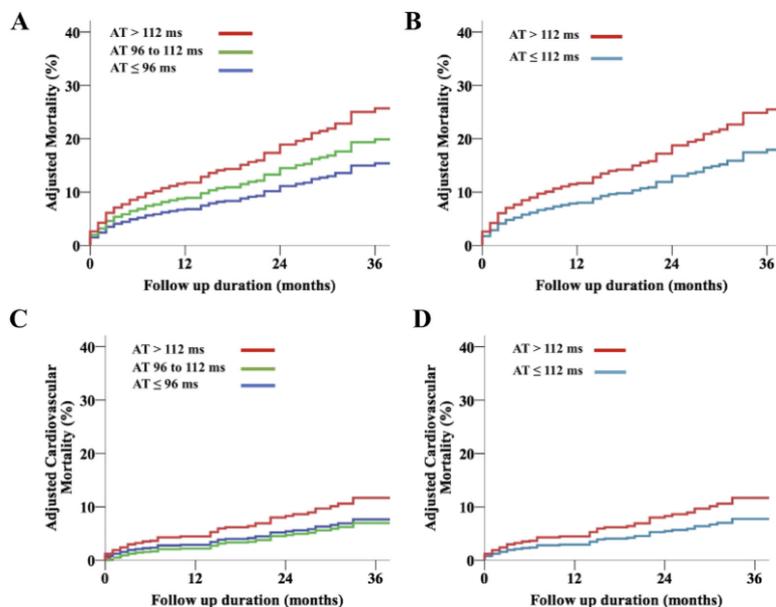


Figure 6 Cumulative hazard of overall and CV mortality according to AT tertiles (A,C) and AT ≤ 112 msec and AT > 112 msec (B,D).

study ($n = 17$ [4%]), the results cannot be extrapolated to these patients. Although it has proved to be of prognostic value, deformation parameters were not assessed in the present study.^{17,18} AT/ET > 0.36 was associated with mortality in both patients with severe asymptomatic AS and those with discordant grading. However, no multivariate analysis could be performed in these subgroups of patients, because of the limited number of patients and events. Whereas echocardiograms were prospectively collected, follow-up data were obtained retrospectively; hence, our study presents inherent limitations of this type of analysis.

However, our study has important strengths. Indeed, in contrast to studies that used composite end points including AVR, the primary end point of the present study was overall mortality, and we analyzed AVR using a time-dependent methodology. We believe that AVR is not an appropriate end point in this type of analysis, because it relies mainly on the physician's assessment of the severity of the disease. Interestingly, the relationship between ejection dynamics parameters remained highly significant after adjustment for AS-related symptoms, AVR as a time-dependent covariate, and other important prognostic factors including the Charlson comorbidity index, atrial fibrillation, coronary artery disease, left bundle branch block, LVEF, stroke volume index, and MPG.

CONCLUSIONS

This study shows that among ejection dynamics parameters, prolonged AT/ET is a valuable parameter to predict mortality in patients with AS. Indeed, AT/ET > 0.36 identifies a subgroup of patients with an important increased risk for mortality during follow-up. Therefore, AT/ET is a simple and reproducible parameter to identify patients with AS with

poor prognosis. Further studies are needed to confirm that AT/ET should be added to the multiparametric echocardiographic prognostic assessment of AS in clinical practice and for therapeutic decisions.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Amélie Lansiaux, Magalie Demilly, Domitille Tristram, RN, and Raphaëlle Ashley Guerbaai, MSc, RN, for technical assistance. We are also indebted to Prof. Cristian Preda and Dr. Aymeric Menet, MD, PhD, for statistical advice.

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.015>.

REFERENCES

- Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association,

- European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:975-1014.
- Ben Zekry S, Saad RM, Ozkan M, Al Shahid MS, Pepi M, Muratori M, et al. Flow acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time for prosthetic aortic valve function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4: 1161-70.
 - Kim SH, Kim JS, Kim BS, Choi J, Lee SC, Oh JK, et al. Time to peak velocity of aortic flow is useful in predicting severe aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2014;172:e443-6.
 - Kamimura D, Hans S, Suzuki T, Fox ER, Hall ME, Musani SK, et al. Delayed time to peak velocity is useful for detecting severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003907.
 - Bohbot Y, Kowalski C, Rusinaru D, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Impact of mean transaortic pressure gradient on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005850.
 - Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Marechaux S, Tribouilloy C. Risk stratification of severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction using peak aortic jet velocity: an outcome study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006760.
 - Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373-83.
 - Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ, Oh JK. Doppler imaging in aortic stenosis: the importance of the nonapical imaging windows to determine severity in a contemporary cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:780-5.
 - Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985;71:1162-9.
 - Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1985;72:810-8.
 - Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
 - Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:55-66.
 - Levy F, Rusinaru D, Marechaux S, Charles V, Peltier M, Tribouilloy C. Determinants and prognosis of atrial fibrillation in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2015;116:1541-6.
 - Venables WN, Ripley BD. *Modern applied statistics with S-PLUS*. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1999. pp. 391-4.
 - Bermejo J, Antoranz JC, Garcia-Fernandez MA, Moreno MM, Delcan JL. Flow dynamics of stenotic aortic valves assessed by signal processing of Doppler spectrograms. *Am J Cardiol* 2000;85:611-7.
 - Gamaza-Chulian S, Diaz-Retamino E, Camacho-Freire S, Ruiz-Fernandez D, Gutierrez-Barrios A, Oneto-Otero J. Acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time in aortic stenosis: new echocardiographic diagnostic parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30: 947-55.
 - Holmes AA, Taub CC, Garcia MJ, Shan J, Slovut DP. Increased apical rotation in severe aortic stenosis is associated with reduced survival: a speckle-tracking study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1294-301.
 - Klaeboe LG, Haland TF, Leren IS, Ter Bekke RMA, Brekke PH, Rosjog H, et al. Prognostic value of left ventricular deformation parameters in patients with severe aortic stenosis: a pilot study of the usefulness of strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:727-35.e1.

Did you know?



You can
watch imaging
videos online.

Visit onlinejase.com today!

APPENDIX

Supplemental Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of the study patients according to AT tertiles

Variable	All patients (N = 456)	AT ≤ 96 msec (n = 156)	AT 96–112 msec (n = 147)	AT > 112 msec (n = 153)	Overall P value
Age (y)	78 ± 11	77 ± 12	77 ± 10	78 ± 10	.568
Women	243 (53%)	90 (58%)	70 (48%)	83 (54%)	.205
Body mass index (kg/m ²)	27 (24, 31)	26 (24, 30)	27 (24, 31)	28 (24, 30)	.173
Body surface area (m ²)	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.2	.197
Systolic blood pressure (mm Hg)	140 (120, 150)	135 (120, 150)	140 (125, 145)	135 (120, 148)	.553
Diastolic blood pressure (mm Hg)	73 (63, 80)	74 (60, 80)	71 (67, 80)	74 (60, 80)	.910
Heart rate (beats/min)	72 (64, 80)	74 (66, 85)	73 (63, 81)	70 (63, 80)	.030
AS-related symptoms	298 (65%)	94 (60%)	81 (55%)	123 (80%)*	<.0001
Hypertension	360 (80%)	117 (77%)	119 (82%)	124 (83%)*	.421
Diabetes	143 (32%)	50 (34%)	53 (36%)	40 (27%)	.250
Dyslipidemia	229 (52%)	63 (42%)	79 (54%)	87 (58%)†	.016
CAD	219 (50%)	53 (36%)	78 (54%)†	88 (60%)*	<.0001
Atrial fibrillation	122 (28%)	46 (31%)	38 (26%)	38 (26%)	.540
LBBB	22 (5%)	8 (5%)	3 (2%)	11 (7%)	.098
Charlson comorbidity index	2 (1, 3)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	1 (1, 3)	.175

CAD, Coronary artery disease; LBBB, left bundle branch block.

Data are expressed as mean ± SD, number (percentage), or median (IQR).

*P < .0001, individual category versus AT ≤ 96 msec.

†P < .01, individual category versus AT ≤ 96 msec.

Supplemental Table 2 Echocardiographic characteristics of the study patients according to AT tertiles

Variable	All patients (N = 456)	AT ≤ 96 msec (n = 156)	AT 96–112 msec (n = 147)	AT > 112 msec (n = 153)	Overall P
Aortic valve					
AVA (cm ²)	0.84 (0.67, 1.05)	0.98 (0.82, 1.13)	0.82 (0.66, 1.08) [†]	0.75 (0.60, 0.87) [*]	<.0001
Peak aortic jet velocity (m/sec)	3.9 (3.3, 4.4)	3.3 (2.8, 4.0)	3.8 (3.2, 4.2) [*]	4.4 (4.0, 4.8) [*]	<.0001
Aortic MPG (mm Hg)	38 (25, 48)	27 (19, 38)	36 (24, 46) [*]	48 (40, 58) [*]	<.0001
Aortic VTI (cm)	90 (71, 107)	72 (60, 87)	86 (72, 104) [*]	106 (95, 125) [*]	<.0001
AT (msec)	105 ± 21	83 ± 11	104 ± 5	128 ± 12	By Design
ET (msec)	307 ± 34	288 ± 33	305 ± 30 [*]	327 ± 27 [*]	<.0001
AT/ET	0.34 (0.30, 0.39)	0.29 (0.27, 0.32)	0.35 (0.32, 0.36) [*]	0.40 (0.36, 0.42) [*]	<.0001
Cardiac output and LV function					
LV stroke volume (mL)	72 (61, 86)	69 (58, 80)	72 (60, 84)	79 (62, 95) [*]	.001
LV stroke volume index (mL/m ²)	39 (33, 46)	39 (33, 44)	39 (33, 47)	42 (34, 49) [†]	.014
LV end-diastolic diameter (mm)	47 ± 7	46 ± 6	46 ± 7	49 ± 8 [*]	<.0001
LV end-diastolic volume (mL)	106 (85, 132)	100 (79, 120)	99 (80, 128)	118 (98, 150) [*]	<.0001
LVEF (%)	61 (56, 65)	62 (57, 66)	61 (56, 65)	60 (55, 65) [†]	.029
LV mass index (g/m ²)	119 (96, 146)	113 (91, 141)	115 (97, 143)	133 (108, 154) [*]	.001
Other parameters					
E/A ratio	0.8 (0.7, 1.2)	0.8 (0.6, 1.1)	0.9 (0.7, 1.1)	0.9 (0.7, 1.4)	.061
E/e' ratio	13 (9, 19)	13 (10, 18)	13 (9, 18)	14 (9.5, 19)	.956
Left atrial area (cm ²)	25 (20, 29)	24 (20, 29)	23 (20, 27)	26 (22, 29) [‡]	.002
RV peak systolic pressure (mm Hg)	34 (29, 44)	35 (30, 47)	34 (29, 41)	34 (30, 43)	.438

LV, Left ventricular; RV, right ventricular; VTI, velocity-time integral.

Data are expressed as mean ± SD or median (IQR).

*P < .0001, individual category versus AT ≤ 96 msec.

[†]P < .01, individual category versus AT ≤ 96 msec.

[‡]P < .05, individual category versus AT ≤ 96 msec.

2.2.2.4.2 Discussion

Cette étude suggère donc que le ratio AT/ET est un paramètre simple et reproductible pour prédire la mortalité dans la sténose aortique. Un ratio AT/ET supérieur à 0,36 identifie un sous-groupe de patients à haut risque. Sa valeur pronostique est plus robuste que celle d'AT.

Les recommandations actuelles mentionnent la morphologie du flux aortique comme prédictive de la sévérité de la sténose, mais ne définissent pas de valeur seuil pour AT et AT/ET. Le seuil d'AT/ET prédictif d'une sténose sévère a été rapporté comme supérieur à 0,35 dans deux études.(115,116) Le seuil de 0,36 rapporté dans notre étude identifie potentiellement un groupe à plus haut risque et il serait intéressant d'étudier ce paramètre dans les sténoses définies comme « *très sévères* ».

Nous avons retrouvé une valeur additionnelle du ratio AT/ET intégré dans l'approche multiparamétrique recommandée dans l'évaluation diagnostique et pronostique du rétrécissement aortique. Son application clinique semble d'autant plus intéressante dans les sous-groupes de diagnostic ou de prise en charge difficiles tels que les sténoses discordantes classiques ou paradoxales et les sténoses serrées asymptomatiques. Dans notre étude, la valeur pronostique d'AT/ET > 0,36 était retrouvée dans le sous-groupe des patients présentant une sténose aortique serrée asymptomatique et le sous-groupe des sténoses aortiques paradoxales, bien que le nombre limité d'événements ne permette pas d'analyse multivariée spécifique dans ces sous-groupes. Par ailleurs, compte-tenu du nombre limité de patients avec dysfonction ventriculaire gauche (17 patients avec FEVG < 50%), les résultats ne peuvent pas être extrapolés à ces patients. Des études complémentaires sur ces sous-groupes seront nécessaires afin d'intégrer le ratio AT/ET dans l'approche multiparamétrique proposée dans les recommandations.

2.2.2.4.3 Perspectives

Très récemment, notre équipe a étudié la valeur d'AT/ET dans le sous-groupe des sténoses serrées à bas gradient paradoxal, définies par une surface fonctionnelle $\leq 1 \text{ cm}^2$ et/ou une surface fonctionnelle indexée $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, un gradient moyen $< 40 \text{ mmHg}$ et une fraction d'éjection préservée $\geq 50\%$ (*article accepté dans l'American Journal of Cardiology*). Une cohorte de 356 patients a été suivie pendant une durée médiane de 41 mois [35-47]. La survie à 5 ans sans événement (mortalité toute cause et mortalité cardiovasculaire) était plus faible chez les patients présentant un ratio AT/ET $> 0,36$ ($43 \pm 7\%$ et $64 \pm 7\%$ respectivement) en comparaison aux patients avec AT/ET $\leq 0,36$ ($57 \pm 4\%$ et $84 \pm 3\%$ respectivement). Après ajustement aux facteurs pronostiques reconnus, y compris le remplacement valvulaire comme covariable dépendante du temps, il existait un risque accru de mortalité toute cause (HR ajusté = 2.04 [IC 95% : 1.32-3.13] ; $p=0.001$) et de mortalité cardiaque (HR = 2.89 [IC 95% : 1.54-5.43]) en cas d'AT/ET $> 0,36$. La valeur pronostique d'AT/ET $> 0,36$ persistait dans les sous-groupes de sténoses à bas gradient, de façon indépendante du débit (bas débit ou débit normal) et des symptômes. Cette étude suggère donc que le ratio AT/ET est un facteur prédictif indépendant et reproductible de mortalité y compris dans le sous-groupe des patients présentant une sténose aortique serrée à bas gradient paradoxal, avec une valeur seuil $> 0,36$.

Sato et al.(119) ont récemment revisité le concept hémodynamique historique et montré qu'une prolongation du délai entre le pic de pression systolique ventriculaire gauche et aortique (seuil $> 63 \text{ ms}$) était corrélée à la sévérité de la sténose y compris dans le sous-groupe des sténoses à bas gradient. Ce paramètre hémodynamique était comparé aux paramètres échocardiographiques (gradient moyen et vitesse maximale trans-aortiques)

et au score calcique scannographique. Cependant, ce paramètre était obtenu de façon invasive, sa sensibilité (66%) et spécificité (72%) étaient modestes et il n'était pas corrélé au pronostic des patients, ce qui limite son application en pratique clinique.(99)

2.3 Classification de la sténose aortique basée sur une combinaison de facteurs hémodynamiques

Les recommandations européennes de 2017(42) préconisent une classification basée sur une combinaison de facteurs hémodynamiques valvulaires et ventriculaires, plutôt que limitée à des indices isolés. (**Figure 9**)

En effet, bien qu'une surface fonctionnelle inférieure à 1 cm² représente un paramètre sensible pour l'identification d'une sténose serrée (sensibilité 95%), sa spécificité est faible (75%) en cas d'association à un gradient moyen inférieur à 40mmHg ou à une vitesse maximale inférieure à 4 m/s et les erreurs de mesure décrites précédemment peuvent limiter sa fiabilité.(55) La surface fonctionnelle n'est donc pas proposée comme le critère initial d'évaluation de la sténose aortique, au profit du gradient ou de la vitesse maximale trans-aortique, paramètres plus robustes en pratique clinique. Le débit trans-aortique et la fonction ventriculaire gauche doivent également être pris en considération dans l'évaluation de la sévérité de la sténose.

Les catégories suivantes sont définies :

- Gradient moyen : élevé (≥ 40 mmHg) vs. bas (< 40 mmHg) – alternativement défini par une $V_{max} \geq$ ou < 4 m/s
- Débit aortique : normal ($VES \geq 35$ mL /m²) vs. bas débit ($VES < 35$ mL /m²)
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche : préservée ($\geq 50\%$) vs. altérée ($< 50\%$)

De ces critères découlent différents sous-groupes de patients, qui auraient été considérés comme sévères si la surface inférieure à 1 cm² était l'unique paramètre pris en compte :

- Sous-groupe concordant :
 - o Gradient élevé = sténose serrée (sauf cas particulier de l'hyperdébit)

- Sous-groupes discordants :
 - Bas gradient, débit normal = sténose modérée ?
 - Bas gradient, bas débit et fraction d'éjection altérée = sténose serrée ou pseudo-sténose ? (« bas gradient classique »)
 - Bas gradient, bas débit et fraction d'éjection préservée = sténose serrée ou modérée ? (« bas gradient paradoxal »)

Une approche pas à pas est ainsi construite pour déterminer dans quel sous-groupe le patient se place et si la sténose aortique est sévère ou non. (**Figure 9**)

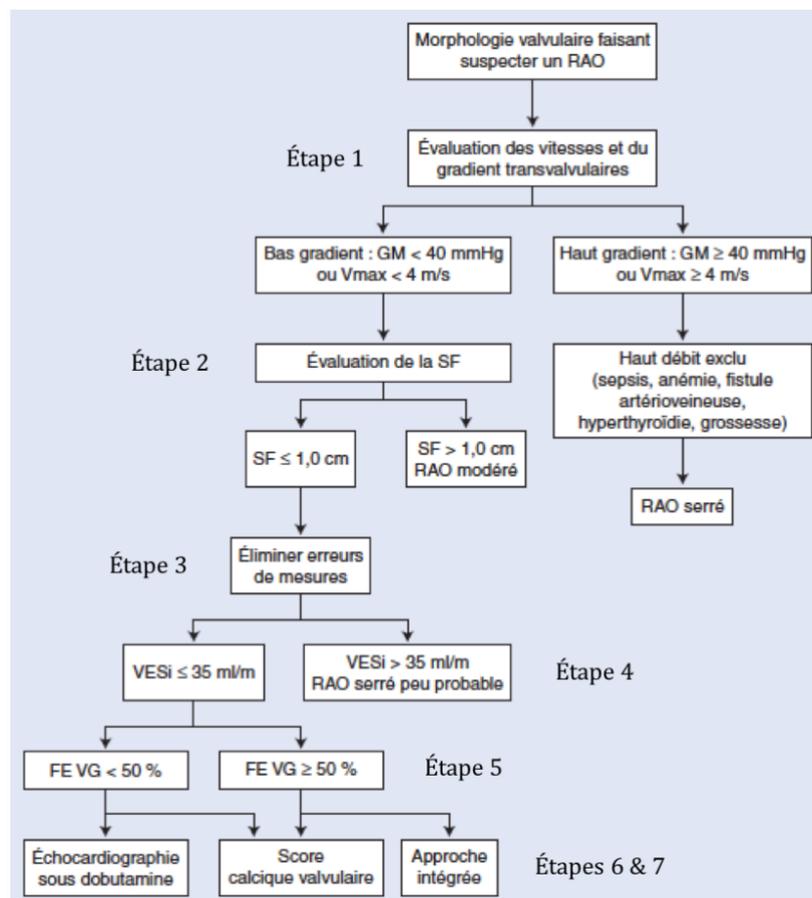


Figure 9. Approche intégrée pas à pas pour évaluer la sévérité d'une sténose aortique

(D'après [33], adapté de Baumgartner et al., Eur Heart Journal 2017).

RAO, rétrécissement aortique ; GM, gradient moyen ; Vmax, vitesse maximale ; SF, surface fonctionnelle ; VESi, volume d'éjection systolique indexé ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche.

L'évaluation morphologique initiale de la valve aortique permet de suspecter une sténose valvulaire (calcifications, mobilité, nombre de cusps, doming, fusion commissurale).

L'approche quantitative débute par la mesure des *gradients et vitesses trans-aortiques (étape 1)*. En cas de gradient élevé, la sténose peut être considérée comme serrée, en l'absence d'hyperdébit, défini par un volume d'éjection systolique supérieur à 58 mL/m². Le cas échéant on doit rechercher la cause (anémie, hyperthyroïdie, shunt artérioveineux, sepsis, insuffisance aortique) et déterminer le caractère réversible ou non de l'hyperdébit afin de le corriger et de répéter si nécessaire l'évaluation de la sténose à distance.

En cas de gradient bas, la *surface fonctionnelle aortique* doit être évaluée (*étape 2*). Si elle est supérieure à 1 cm², les paramètres sont concordants en faveur d'une sténose modérée. Si elle est inférieure ou égale à 1 cm², la difficulté va être de déterminer si la sténose est modérée ou sévère.

Après avoir *éliminé les erreurs de mesure* comme précédemment détaillé (*étape 3*), le débit doit être estimé au moyen du *volume d'éjection systolique indexé (étape 4)*. Si le débit est normal, il est très peu probable que la sténose aortique soit serrée et cette hypothèse est confortée par des études démontrant que ce sous-groupe de patients a un pronostic similaire aux sténoses modérées.(120–122)

En l'absence d'erreur de mesure, la discordance des paramètres surface / gradient peut éventuellement être imputée à la discordance inhérente aux recommandations.(43,44)

On peut également considérer dans ce cas l'indexation de la surface fonctionnelle à la surface corporelle, en particulier si cette dernière est faible (< 1,6m²).

Enfin, si le débit est bas, l'étape suivante consiste à évaluer la *fraction d'éjection ventriculaire gauche (étape 5)*. Le cas classique de la sténose aortique bas débit, bas gradient, associée à une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée conduit à la

réalisation d'une *échographie dobutamine faible dose* pour estimer la réserve contractile (augmentation du volume d'éjection systolique de plus de 20%) et distinguer une sténose réellement serrée d'une pseudosténose, où le ventricule gauche ne génère pas un débit suffisant pour ouvrir la valve aortique, sans valvulopathie sévère sous-jacente (*étape 6*). Le *score calcique scannographique* peut être utile en l'absence de réserve contractile (*étape 7*) (valeurs seuils définies dans le **Tableau 2**).

Le cas le plus controversé reste celui de la sténose aortique à bas débit, bas gradient avec fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée qui nécessite une approche intégrée et le recours à des modalités d'imagerie complémentaires avant de pouvoir conclure au caractère serré ou non de la sténose. (**Tableau 2**)

Tableau 2. Approche diagnostique intégrée dans le cadre des sténoses paradoxales* : critères augmentant la probabilité d'une sténose serrée

Critères Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes typiques sans autre explication • Âge > 70 ans
Imagerie qualitative	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophie ventriculaire gauche (considérer hypertension associée) • Dysfonction ventriculaire gauche longitudinale sans autre explication
Imagerie quantitative	<ul style="list-style-type: none"> • Gradient moyen 30 – 40 mmHg** • Surface fonctionnelle ≤ 0,8 cm² • Bas débit (VES < 35 mL/m²) confirmé par imagerie multimodalité (mesure CCVG par ETO 3D ou Scanner cardiaque ; IRM, cathétérisme) • Score calcique scannographique*** <ul style="list-style-type: none"> Sténose aortique sévère très probable : homme ≥ 3000 ; femme ≥ 1600 Sténose aortique sévère probable : homme ≥ 2000 ; femme ≥ 1200 Sténose aortique sévère peu probable : homme < 1600 ; femme < 800

VES, volume d'éjection systolique ; CCVG, chambre de chasse ventriculaire gauche ; ETO, échographie trans-œsophagienne ; 3D, tridimensionnelle ; IRM, imagerie par résonance magnétique.

*Gradient moyen < 40 mmHg, surface fonctionnelle < 1 cm², fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 50%

Mesuré en l'absence d'hypertension ; *Unités d'Agatston

2.3.1 Problématique du RAO à bas débit, bas gradient et FEVG préservée

Le sous-groupe des sténoses à bas débit, bas gradient et FEVG préservée, également appelé rétrécissement aortique « paradoxal » est défini par :

- Une surface fonctionnelle $< 1 \text{ cm}^2$ ou $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
- Un gradient moyen $< 40 \text{ mmHg}$ et une vitesse maximale $< 4 \text{ m/s}$
- Un volume d'éjection systolique indexé $< 35 \text{ mL}/\text{m}^2$
- Une fraction d'éjection $\geq 50\%$

Cette entité a été initialement décrite par l'équipe de Québec en 2007.(50) Dans une étude rétrospective de 512 patients porteurs d'une sténose aortique à surface basse (SF $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) et FEVG préservée, 35% des patients présentaient un bas débit, avec une proportion significativement plus importante de femmes (51 vs. 39%), un gradient moyen (32 ± 17 vs. $40 \pm 15 \text{ mmHg}$), un volume ventriculaire gauche indexé (52 ± 12 vs. $59 \pm 13 \text{ mL}/\text{m}^2$) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche (62 ± 8 vs. $68 \pm 7\%$) plus bas, et une post-charge ventriculaire gauche plus importante ($Z_{va} 5,3 \pm 1,3$ vs. $4,1 \pm 0,7 \text{ mmHg}/\text{mL}/\text{m}^2$; $p < 0,05$). La survie à 3 ans était inférieure au sous-groupe de patients à débit normal (76 vs. 86% ; $p=0.006$), avec un pronostic défavorable sous traitement médical. L'article concluait qu'il s'agissait de sténoses aortiques serrées, à un stade plus avancé de la pathologie, avec une élévation chronique excessive de la post-charge dépassant les capacités adaptatrices du ventricule gauche. Depuis cette étude princeps, le concept a été largement étudié mais sa physiopathologie, sa fréquence et son pronostic restent controversés.(123)

Le patient typique porteur d'un rétrécissement aortique paradoxal est classiquement décrit comme une femme, âgée, souffrant d'hypertension artérielle, avec une impédance valvulo-artérielle augmentée et une compliance artérielle systémique diminuée. La

physiopathologie proposée est celle d'un ventricule gauche de petite taille avec remodelage ou hypertrophie ventriculaire gauche concentrique, fraction d'éjection ventriculaire gauche normale basse avec dysfonction diastolique et altération de la fonction systolique longitudinale qui peut être étudiée par imagerie de déformation (speckle tracking).(124,125) Cela conduit à une diminution du volume d'éjection systolique malgré une fraction d'éjection préservée, entraînant un bas débit trans-aortique responsable du bas gradient. **(Figure 10)**

Initialement considérée comme fréquente(50) représentant plus d'une sténose aortique serrée sur 3, sa prévalence a été évaluée dans des études plus récentes entre 3 et 33% **(Tableau 3)**. Le pronostic défavorable rapporté dans l'étude initiale a depuis été largement débattu, tantôt confirmé, tantôt remis en cause par diverses études. Plusieurs études ont confirmé un pronostic défavorable du rétrécissement aortique paradoxal en comparaison aux autres sous-groupes de sténoses aortiques à fraction d'éjection préservée (sténoses modérées, sténoses à haut gradient ou sténoses à bas gradient et débit normal), avec un bénéfice de la prise en charge chirurgicale sur le pronostic et les symptômes.(52,120,121,126–137) A contrario, d'autres études ont retrouvé un pronostic similaire aux sténoses aortiques modérées et l'absence de bénéfice chirurgical évident.(54,122,138,139)

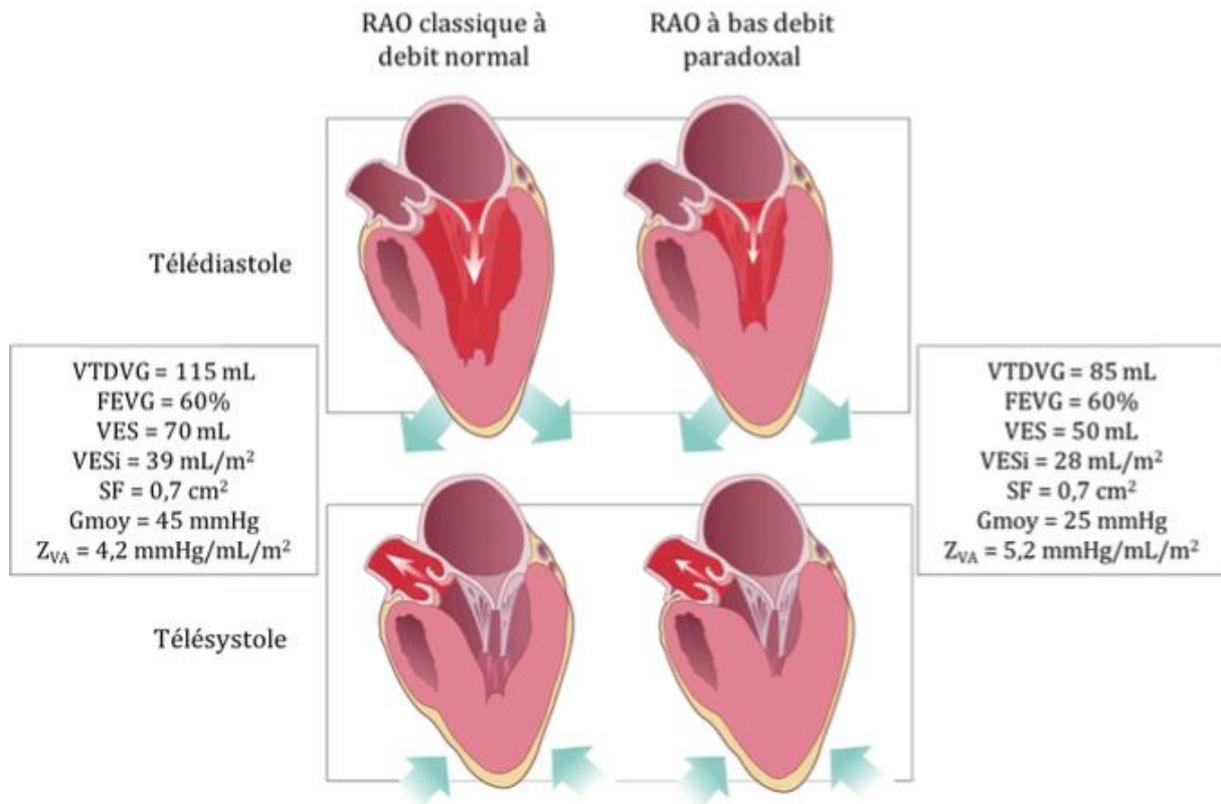


Figure 10. Comparaison des caractéristiques typiques de la géométrie ventriculaire gauche et des paramètres valvulaires dans le RAO classique à débit normal vs. le RAO à bas débit paradoxal.

(D'après Pibarot & Dumesnil, J Am Coll Cardiol 2009). (140)

RAO, rétrécissement aortique ; VTDVG, volume télédiastolique ventriculaire gauche ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; VES, volume d'éjection systolique ; VESi, volume d'éjection systolique indexé ; SF, surface fonctionnelle aortique ; Gmoy, gradient moyen trans-aortique ; ZVA, impédance valvulo-artérielle.

Tableau 3. Études pronostiques portant sur le sous-groupe des sténoses paradoxales*

	Définition BD et/ou BG	Effectif total	Fréquence BD et/ou BG	Résultats principaux
Études retrouvant un pronostic défavorable et/ou un bénéfice chirurgical dans les sténoses paradoxales				
Hachicha et al. 2007(50)	SFi ≤0,6 cm ² /m ² VESi ≤35 ml/m ² Gradient non défini	512	35%	Survie à 3 ans inférieure vs. débit normal (76% vs. 86%)
Pai et al. 2008(126)	SF ≤0,8 cm ² Gmoy <30 mmHg	740	7%	Survie à 5 ans supérieure après RVA vs. traitement médical (90% vs. 20%)
Barasch et al. 2008(127)	Gmoy <30 mmHg	215	22%	Mortalité préopératoire supérieure (double) vs. haut gradient
Belkin et al. 2011(52)	SF ≤1 cm ² G moy <30 et 30-40 mmHg	248	35%	Incidence décès ou RVA similaire vs. haut gradient (71%, 77% vs. 76%) Survie après RVA améliorée dans les 3 groupes vs. traitement médical
Tarantini et al. 2011(128)	SF ≤1 cm ² Gradient pic à pic <30 mmHg (cathétérisme) VESi <35 ml/m ²	102	5%	Bénéfice du RVA vs. traitement médical sur survie (62% vs. 26%) et statut fonctionnel
Clavel et al. 2012(129)	SFi ≤0,6 cm ² /m ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	561	NA**	Mortalité globale supérieure vs. haut gradient et modérées (HR = 1,71[1,07-2,71]) Bénéfice du RVA vs. traitement médical (HR ajusté= 0,50 [0,25-0,99])
Lancellotti et al. 2012(130)	SF <1 cm ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	150	7%	Survie sans événement cardiaque inférieure vs. haut gradient-débit normal (HR = 5,26[2,04-14,3]) et vs. haut gradient-bas débit (HR = 5,4[1,03-28,6])
Eleid et al. 2013(121)	SFi ≤0,6 cm ² /m ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	1704	3%	Mortalité globale supérieure vs. haut gradient (survie à 2 ans 60% vs. 92%, HR = 3.26[1,71-6,22]). Bénéfice RVA vs. traitement médical (réduction de mortalité 69%, HR = 0,31[0,25-0,39])
Herrmann et al. 2013(131)	SF ≤0,8 cm ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	971	14%	Bénéfice du RVA percutané vs. traitement médical (mortalité à 1 an 35% vs. 66%, HR=0,38[0.16-0.87])
Le Ven et al. 2013(132)	SFi ≤0,6 cm ² /m ² Gmoy <40 mmHg VES <35 ml/m ²	639	13%	Mortalité à 30 jours supérieure vs. débit normal (9% vs. 6%). Mortalité globale et cardiovasculaire similaires vs. bas débit-bas gradient-FEVG altérée (p=0,21 et 0,33 respectivement)
Mehrotra et al. 2013(120)	SF ≤1 cm ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	183	21%	Survie à 3 ans inférieure vs. débit normal-bas gradient (58% vs. 79%) et modérées (58% vs. 85%)
Mohty et al. 2013(133)	SF ≤1 cm ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	768	13%	Survie à 10 ans inférieure vs. débit normal-haut gradient (32% vs. 66%, HR = 1,85[1,08-3,07]). Bénéfice RVA vs. traitement médical (survie à 5 ans 63% vs. 38%, HR = 0,23[0,09-0,59])
O'Sullivan et al. 2013(134)	SFi ≤0,6 cm ² /m ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	385	24%	Bénéfice RVA percutané sur symptômes (72% d'amélioration à 1 an), mortalité globale à 1 an post RVA percutané similaire vs. haut gradient et bas gradient-FEVG altérée (21%, 18%, 25%, p=NS)
Ozkan et al. 2013(135)	SFi ≤0,6 cm ² /m ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	1588	16%	Bénéfice RVA vs. traitement médical (HR = 0,54[0,32-0,94])
Grupper et al. 2014(136)	SF ≤1 cm ² Gmoy <40 mmHg	416	NA***	Bénéfice RVA vs. traitement médical (Réduction de mortalité de 49%)
Parikh et al. 2015(137)	SF ≤1 cm ² /m ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	875	17%	Mortalité à 5 ans supérieure vs. haut gradient (21% vs. 12%, HR = 1,48[1,15-1,88])
Études retrouvant l'absence de pronostic défavorable et/ ou de bénéfice chirurgical dans les sténoses paradoxales				
Jander et al. 2011(54)	SF ≤1 cm ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	1525	15%	Événement CV majeurs (décès ou RVA) similaires vs. modérées (48% vs 45%), inférieurs vs. haut gradient (48% vs. 74%)
Maes et al. 2014(139)	SFi ≤0,6 cm ² /m ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	349	33%	Survie à 4 ans supérieure vs. haut gradient (48% vs. 31%)
Yamashita et al. 2015(138)	SFi ≤0,6 cm ² /m ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	385	5%	Survie à 3 ans supérieure vs. haut gradient (91% vs 26%), similaire vs. modérés (91% vs. 85%, HR = 0,01, p=0,20). Pas de bénéfice RVA vs. traitement médical (survie à 3 ans 100% vs. 89%, p=0,38)
Tribouilloy et al. 2015(122)	SFi ≤0,6 cm ² /m ² Gmoy <40 mmHg VESi <35 ml/m ²	809	7%	Survie à 4 ans similaire vs. modérées (HR = 0,96[0,58-1,53]). Pas de bénéfice RVA vs. traitement médical (HR = 0,75 [0,14-4,05])

BD, bas débit ; BG, bas gradient ; SF, surface fonctionnelle ; VES, volume d'éjection systolique ; Gmoy, gradient moyen ; i, indexé ; RVA, remplacement valvulaire aortique ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche.

* Gradient moyen < 40 mmHg, Surface fonctionnelle < 1 cm², Fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 50%

appariement rétrospectif ; *effectif sténoses non paradoxales non précisé

Le **Tableau 3** regroupe 20 études pronostiques réalisées depuis 2007 en précisant les critères définissant les sténoses paradoxales, leur fréquence, le pronostic en comparaison aux autres sous-groupes de sténoses aortiques et le bénéfice ou non du traitement chirurgical.

Une méta-analyse regroupant les données de 18 études sur 7459 patients retrouvait une proportion moyenne de 18% de sténoses paradoxales. La mortalité était plus importante en comparaison aux sténoses modérées (HR = 1,68 [IC 95% : 1,31-2,17]), aux sténoses à bas gradient et débit normal (HR = 1,80 [IC 95% : 1,29-2,51]) et aux sténoses à haut gradient (HR = 1,67 [IC 95% : 1,16-2,39]), avec un bénéfice du traitement interventionnel et une réduction de mortalité de 56% après remplacement valvulaire aortique (HR = 0.44 [IC 95% : 0,25-0,77]). L'indication chirurgicale était toutefois moins souvent retenue ou retenue plus tardivement chez ces patients qu'en présence d'un gradient élevé. De plus, les patients porteurs d'une sténose paradoxale présentaient un âge plus avancé et une proportion plus élevée de comorbidités (coronaropathies, diabète, hypertension). Ces comorbidités et leurs complications associées pourraient potentiellement contribuer à la mortalité plus importante observée.(141)

Les discordances retrouvées parmi les études pourraient s'expliquer par la variabilité des critères diagnostiques utilisés pour définir les sténoses aortiques « *paradoxales* » (**Tableau 3**) et par l'hétérogénéité des patients inclus et des profils de comorbidités. Le sous-groupe des sténoses paradoxales regroupe vraisemblablement un mélange hétérogène de sténoses modérées et de sténoses réellement sévères correspondant aux caractéristiques physiopathologiques décrites. Les études rapportent que 30 à 50% seraient des sténoses modérées qui ne bénéficieraient donc pas d'un traitement chirurgical immédiat.(142) Les proportions variables de sténoses modérées incluses dans chaque étude pourraient participer à expliquer les différences de pronostic retrouvées.

Une étude rétrospective portant sur 59 patients suivis à Amiens et Bruxelles, ayant été évalués successivement par deux échocardiographies à une moyenne de 2 ans d'intervalle, a démontré qu'une majorité de patients évoluaient vers une élévation du gradient moyen et une diminution de la surface fonctionnelle. Lors du suivi, le gradient moyen augmentait chez 51 patients (86%) et 24 patients (41%) présentaient les caractéristiques du rétrécissement aortique classique sévère à haut gradient ($G_{moy} \geq 40$ mmHg et $V_{max} \geq 4$ m/s). Ces résultats suggéraient qu'il s'agirait d'un groupe de sévérité intermédiaire entre les sténoses modérées et les sténoses à haut gradient plutôt qu'une forme plus avancée de la pathologie.(143) Cette progression vers une élévation des gradients a également été décrite dans une étude prospective belge incluant 102 sténoses paradoxales (gradient moyen progressant de 29 ± 6 à 38 ± 11 mm Hg, $p < 0.001$) avec 46 patients (45%) atteignant les seuils de haut gradient au cours du suivi. L'étude retrouvait de plus un meilleur pronostic par rapport aux sténoses à haut gradient confirmant l'hypothèse d'un groupe à risque intermédiaire.(139)

Les recommandations européennes de 2017(42) proposent une approche pragmatique de cette entité, intégrant les données cliniques et l'imagerie multimodalité. **(Tableau 2)** Plus encore que pour les autres types de sténoses aortiques, il est crucial d'éliminer les erreurs de mesure pouvant conduire à la discordance entre la surface et le gradient ou la vitesse trans-aortique. En particulier :

- une sous-estimation de la surface fonctionnelle par erreur de mesure de la chambre de chasse, qui peut justifier le recours à d'autres modalités d'imagerie telles que l'échographie tridimensionnelle, trans-œsophagienne, le Scanner ou l'IRM cardiaque pour une mesure plus précise ;

- une sous-estimation de la surface fonctionnelle liée au phénomène de restitution de pression chez un patient ayant une aorte ascendante de petite taille ;
- une surface basse chez un patient de faible corpulence qui peut justifier l'indexation de la surface fonctionnelle à la surface corporelle ;
- une sous-estimation du gradient moyen ou de la vitesse maximale trans-aortique par défaut d'évaluation multi-incidences ou lié à une hypertension artérielle au moment de l'examen ;
- une discordance des valeurs seuils de surface et de gradient proposées par les recommandations.

Une fois ces paramètres vérifiés, des critères peuvent être utilisés pour renforcer la suspicion diagnostique de rétrécissement aortique réellement serré. Tout d'abord, l'examen clinique avec les caractéristiques du souffle (abolition ou non du B2) et la présence de symptômes évocateurs sans autre explication. En effet, les symptômes chez ces patients âgés présentant des comorbidités fréquentes peuvent être liés à une coronaropathie sous-jacente, à une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée(144) ou à une pathologie extra-cardiaque plutôt qu'au rétrécissement aortique lui-même. Le dosage du BNP ou NT-proBNP peut être réalisé pour orienter le diagnostic. Ensuite, on recherchera les critères phénotypiques cliniques et échographiques en faveur d'un rétrécissement aortique paradoxal : âge avancé, hypertrophie ventriculaire gauche, altération de la fonction systolique longitudinale sans autre explication, bas débit confirmé si nécessaire par imagerie multimodalités. (145) Sur le plan hémodynamique, une surface fonctionnelle $\leq 0,8 \text{ cm}^2$ et un gradient moyen entre 30 et 40 mmHg augmentent la probabilité d'une sténose serrée. La sévérité de la sténose doit être remise en question si le gradient moyen est inférieur à 20 mmHg ou la vitesse maximale inférieure à 3 m/s.

Si le doute diagnostique persiste, des techniques complémentaires peuvent être utiles. Le scanner aortique non injecté permet d'estimer la charge calcique valvulaire qui pourra confirmer ou infirmer le diagnostic en cas de score calcique élevé ou bas (valeurs seuil définies dans le **Tableau 2**). Il s'agit d'un examen non invasif simple, rapide, reproductible, peu irradiant et n'utilisant pas de produit de contraste. Le score calcique est fortement corrélé au poids de la charge calcique valvulaire évalué par anatomopathologie. Cependant, ses performances sont limitées par la présence d'une zone grise intermédiaire qui ne permet pas toujours de différencier une sténose modérée d'une sténose sévère. La valeur du score calcique doit donc toujours être interprétée comme un élément parmi l'évaluation globale du patient.(53,146–148)

Une étude multicentrique sur un échantillon de 55 patients porteurs de sténoses paradoxales a décrit l'intérêt de l'échographie de stress avec un protocole de dobutamine faible dose pour les patients symptomatiques (de façon similaire aux sténoses à bas débit et fraction d'éjection altérée) et d'échographie d'effort pour les patients asymptomatiques. Le calcul de la surface fonctionnelle projetée (normalisée au débit trans-valvulaire) permettait une meilleure discrimination entre sténose réellement sévère et sténose modérée (statut déterminé par les constatations peropératoires, anatomopathologiques et le poids de la valve explantée). Ce paramètre était supérieur aux paramètres classiques en termes de prédiction pronostique. Cependant, son usage en pratique clinique reste limité dans le contexte des sténoses paradoxales compte-tenu de la fréquence des patients présentant une cavité ventriculaire gauche de petite taille avec remodelage concentrique et dysfonction diastolique, exposant au risque de mauvaise tolérance hémodynamique de ce test. Par ailleurs, à ce jour ces données n'ont pas été complétées par une étude sur une plus large cohorte.(149)

Une étude récente a par ailleurs décrit l'intérêt de l'épreuve d'effort métabolique dans les sténoses paradoxales, retrouvant une corrélation entre diminution du volume d'éjection systolique et réduction de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) dans ce sous-groupe de patients en comparaison aux sténoses à haut gradient et/ou débit normal.(150) La mesure invasive des gradients ou de la surface valvulaire par cathétérisme cardiaque est également peu utilisée, et reste un ultime recours si les méthodes non invasives n'ont pas permis de conclure.

Dans le domaine de la recherche, l'imagerie isotopique permet de relier imagerie et physiopathologie, en quantifiant l'inflammation valvulaire (recaptage du 18-fluorodésoxyglucose) et l'activité ostéoblastique (recaptage du 18-fluorosodium), mécanismes impliqués dans la progression de la sténose aortique calcifiée.(151–155)

Sur le plan thérapeutique, si la sévérité du rétrécissement aortique est confirmée et que le patient est symptomatique, l'indication de remplacement valvulaire aortique peut être considérée (Classe IIa) et les modalités chirurgicales doivent être discutées.(39) Le remplacement valvulaire percutané semble être une option intéressante chez ces patients présentant souvent un risque chirurgical intermédiaire ou élevé et dont la morphologie ventriculaire gauche et de la racine aortique expose au risque de mismatch patient-prothèse, rapporté comme moins élevé en cas de remplacement valvulaire percutané.(121,129,131,134,156–158)

2.3.2 Travaux personnels : Évaluation prospective de l'impact combiné des erreurs d'alignement et de la restitution de pression sur la fréquence du rétrécissement aortique à bas gradient

Contexte : La fréquence du rétrécissement aortique à bas gradient paradoxal varie largement selon les études. L'impact combiné du défaut d'alignement du flux Doppler et de la restitution de pression sur la fréquence du rétrécissement aortique paradoxal n'a pas été évalué dans des études prospectives.

Objectifs : Nous avons conduit cette étude afin d'évaluer prospectivement l'impact du défaut d'alignement du flux en Doppler et de l'absence de correction par le phénomène de restitution de pression sur la fréquence du rétrécissement aortique paradoxal, i.e. serré à bas gradient malgré une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.

Méthodes : Dans une cohorte de 68 patients consécutifs porteurs d'un rétrécissement aortique serré (surface fonctionnelle $\leq 1 \text{ cm}^2$) avec fraction d'éjection préservée (FEVG $\geq 50\%$), la vitesse maximale et le gradient moyen trans-aortiques ont été obtenus en interrogeant toutes les fenêtres échographiques, utilisant une sonde 2D et Pedoff dans les voies apicales, suprasternale, supraclaviculaire, sous-costale et parasternale droite. Les patients étaient classés en sous-groupes selon le gradient moyen trans-valvulaire (haut gradient $\geq 40 \text{ mmHg}$ ou bas gradient $< 40 \text{ mmHg}$) et le flux trans-valvulaire (débit normal VESi $> 35 \text{ mL/m}^2$ ou bas débit VESi $\leq 35 \text{ mL/m}^2$). Quatre groupes étaient constitués : 1 = débit normal-haut gradient, 2 = bas débit-haut gradient, 3 = débit normal-bas gradient, 4 = bas débit-bas gradient. Afin d'évaluer l'impact de l'approche multivues et de la restitution de pression sur la fréquence de ces 4 sous-groupes, cette classification était successivement établie : 1) à partir des données de l'approche apicale 2D seule, 2) à partir des données de l'approche multivues obtenues par sondes 2D et Pedoff, 3) après correction de la surface aortique en tenant compte du phénomène de restitution de

pression, 4) à partir de l'approche combinée multivues et avec prise en compte de la restitution de pression.

Résultats : La proportion de patients avec rétrécissement aortique serré à bas gradient était de 57 % selon l'approche apicale 2D seule. Avec l'approche multivues et après correction par la restitution de pression, la proportion de patients avec un bas gradient diminuait de 57 % à 13 % (diminution des « bas débit-bas gradient » de 23 % à 3 % et des « débit normal-bas gradient » de 34 % à 10 %). Ainsi, 25 % des patients étaient reclassés comme porteurs d'un rétrécissement aortique classique à haut gradient (surface $\leq 1 \text{ cm}^2$ et gradient moyen $\geq 40 \text{ mmHg}$) et 19 % comme porteurs d'un rétrécissement aortique modéré. Au total, 77 % des rétrécissements aortiques serrés à bas gradient par l'approche apicale 2D seule ne l'étaient pas réellement si l'on tenait compte de l'approche multivues et du phénomène de restitution de pression.

Conclusions : Une mauvaise évaluation du flux transaortique, par défaut d'utilisation d'une approche multivues et par l'absence de prise en compte du phénomène de restitution de pression, est responsable d'une large proportion de discordances dans le diagnostic de sévérité du rétrécissement aortique. Cela conduit à une surestimation considérable de la fréquence du rétrécissement aortique serré paradoxal à bas gradient malgré une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



CLINICAL RESEARCH

Prospective assessment of the frequency of low gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Critical impact of aortic flow misalignment and pressure recovery phenomenon



Évaluation prospective de la fréquence du rétrécissement aortique sévère à bas gradient et fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée : impact critique du mauvais alignement du flux aortique et du phénomène de restitution de pression

Anne Ringle^{a,b}, Anne-Laure Castel^a,
Caroline Le Goffic^a, François Delelis^a,
Camille Binda^a, Yohan Bohbot^c,
Pierre Vladimir Ennezat^d, Raphaëlle A. Guerbaai^d,
Franck Levy^e, André Vincentelli^f, Pierre Gaux^a,
Christophe Tribouilloy^{b,c}, Sylvestre Maréchaux^{a,b,*}

^a Service de cardiologie, faculté libre de médecine, université catholique de Lille, GCS-groupe des hôpitaux de l'Institut catholique de Lille, 59160 Lomme, France

^b Inserm U1088, université de Picardie, 80054 Amiens, France

Abbreviations: 2D, two-dimensional; Ap, obtained using the 2D apical view approach; AS, aortic stenosis; AT, acceleration time; AVA, aortic valve area; ELI, energy loss index; ET, ejection time; HG, high-gradient; LF, low flow; LG, low gradient; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVOT, left ventricular outflow tract; MPG, mean pressure gradient; Multi, obtained using the multiview approach; NF, normal-flow; SVi, indexed stroke volume; Vmax, peak aortic jet velocity; VTI, velocity time integral.

* Corresponding author. Echocardiography Laboratory, Cardiology Department, faculté libre de médecine, université catholique de Lille, Heart Valve Disease Centre, GCS-groupe des hôpitaux de l'Institut catholique de Lille, rue du Grand-But, 59160 Lomme, France.

E-mail address: sylvestre.marechaux@yahoo.fr (S. Maréchaux).

<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.11.004>
1875-2136/© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

^c Service de cardiologie B, centre hospitalier universitaire d'Amiens, 80054 Amiens, France

^d Service de cardiologie, centre hospitalier universitaire de Grenoble, 38700 Grenoble, France

^e Centre cardio-thoracique de Monaco, 98000 Monaco, France

^f Service de chirurgie cardiaque, centre hospitalier régional universitaire de Lille, 59000 Lille, France

Received 25 June 2017; received in revised form 20 November 2017; accepted 22 November 2017

Available online 10 February 2018

KEYWORDS

Aortic stenosis;
Doppler
echocardiography;
Low gradient;
Pressure recovery

Summary

Background. – The frequency of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis (AS) varies widely across studies. The impact of misalignment of aortic flow and pressure recovery phenomenon on the frequency of low-gradient severe AS with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) has not been evaluated in prospective studies.

Aims. – To investigate prospectively the impact of aortic flow misalignment by Doppler and lack of pressure recovery phenomenon correction on the frequency of low-gradient (LG) severe aortic stenosis (AS) with preserved LVEF.

Methods. – Aortic jet velocities and mean pressure gradient (MPG) were obtained by interrogating all windows in 68 consecutive patients with normal LVEF and severe AS (aortic valve area [AVA] $\leq 1 \text{ cm}^2$) on the basis of the apical imaging window alone (two-dimensional [2D] apical approach). Patients were classified as having LG or high-gradient (HG) AS according to MPG $< 40 \text{ mmHg}$ or $\geq 40 \text{ mmHg}$, and normal flow (NF) or low flow (LF) according to stroke volume index $> 35 \text{ mL/m}^2$ or $\leq 35 \text{ mL/m}^2$, on the basis of the 2D apical approach, the multiview approach (multiple windows evaluation) and AVA corrected for pressure recovery.

Results. – The proportion of LG severe AS was 57% using the 2D apical approach alone. After the multiview approach and correction for pressure recovery, the proportion of LG severe AS decreased from 57% to 13% (LF-LG severe AS decreased from 23% to 3%; NF-LG severe AS decreased from 34% to 10%). As a result, 25% of patients were reclassified as having HG severe AS (AVA $\leq 1 \text{ cm}^2$ and MPG $\geq 40 \text{ mmHg}$) and 19% as having moderate AS. Hence, 77% of patients initially diagnosed with LG severe AS did not have "true" LG severe AS when the multiview approach and the pressure recovery phenomenon correction were used.

Conclusions. – Aortic flow misvaluation, resulting from lack of use of multiple windows evaluation and pressure recovery phenomenon correction, accounts for a large proportion of incorrectly graded AS and considerable overestimation of the frequency of LG severe AS with preserved LVEF.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Rétrécissement
aortique ;
Échocardiographie
Doppler ;
Bas gradient ;
Restitution de
pression

Résumé

Contexte. – La fréquence du rétrécissement aortique (RAO) à bas gradient paradoxal varie largement selon les études. L'impact du défaut d'alignement du flux Doppler et de la restitution de pression sur la fréquence du rétrécissement aortique paradoxal n'a pas été évalué dans des études prospectives.

Buts. – Évaluer prospectivement l'impact du défaut d'alignement du flux en Doppler et de l'absence de correction par le phénomène de restitution de pression sur la fréquence du rétrécissement aortique paradoxal, serré à bas gradient malgré une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée.

Méthodes. – Les vitesses et le gradient moyen transaortique étaient obtenus en interrogeant toutes les fenêtres acoustiques/échographiques chez 68 patients consécutifs porteurs d'un RAO serré (surface fonctionnelle $\leq 1 \text{ cm}^2$) et une FE VG préservée. Les patients étaient classifiés en sous-groupes selon le gradient moyen transvalvulaire (haut ou bas gradient) et le niveau de flux transvalvulaire (débit normal ou bas débit). Les quatre groupes étaient constitués successivement : à partir des données de l'approche apicale 2D seule, à partir des données de l'approche multivues obtenues par les sondes 2D et Pedoff et en tenant compte de la surface aortique corrigée à la restitution de pression.

Résultats. — La proportion de patients avec RAO serré et bas gradient était de 57 % selon l'approche apicale 2D seule. Avec l'approche multivues et après correction par la restitution de pression, la proportion de patients avec un bas gradient diminuait de 57 % à 13 % (diminution des « bas débit-bas gradient » de 23 % à 3 % et des « débit normal-bas gradient » de 34 % à 10 %). Ainsi, 25 % des patients étaient reclassifiés comme porteurs d'un RAO classique à haut gradient (surface $\leq 1\text{cm}^2$ et gradient moyen $\geq 40\text{mmHg}$) et 19 % comme porteurs d'un RAO modéré. Au total, 77 % des RAO serrés à bas gradient par l'approche apicale 2D seule ne l'étaient pas réellement si l'on tenait compte de l'approche multivues et du phénomène de restitution de pression.

Conclusions. — Une mauvaise évaluation du flux transaortique, par défaut d'utilisation d'une approche multivues, et l'absence de correction par le phénomène de restitution de pression sont responsables d'une large proportion de discordances dans le diagnostic de sévérité du RAO et conduisent à une surestimation considérable de la fréquence du RAO serré paradoxal à bas gradient malgré une FEVG préservée.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Background

Aortic stenosis (AS) is considered severe when the mean transvalvular pressure gradient (MPG) is $\geq 40\text{mmHg}$ and the aortic valve area (AVA) is $\leq 1.0\text{cm}^2$ [1]. However, these variables are discordant in 20–30% of patients [2], and a significant number of patients have lower than expected mean transvalvular gradients (low gradient [LG]), even in the presence of preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). The frequency of patients with LG severe AS and preserved LVEF differs widely in previous reports, ranging from 24% to 68% [3–7]. Among these patients, controversies remain concerning those with so-called "paradoxical low-flow/low-gradient (LF-LG) AS", who are usually elderly women with a background history of hypertension and a small left ventricular (LV) cavity responsible for a reduction in stroke volume and hence a low transaortic gradient despite preserved LVEF [8,9]. Initially considered to be common (up to 35% of cases of severe AS) [8], the frequency of paradoxical LF-LG AS among severe AS in recently-published series ranges from 3% to 13% [4–7].

Although the limited use of multiple windows evaluation in clinical practice may lead to an underestimation of the aortic flow velocity time integral (VTI), the impact of misalignment of aortic flow on the frequency of LG severe AS with preserved LVEF has not been evaluated in prospective studies [10]. Pressure recovery phenomenon also accounts for 10% of misclassifications of AS [11]. However, its impact on the diagnosis of LG severe AS with preserved LVEF has not been investigated specifically.

Hence, we sought to investigate prospectively the impact of Doppler misalignment of aortic flow using the apical imaging window alone and the lack of pressure recovery phenomenon correction on the frequency of LG severe AS with preserved LVEF.

Methods

Patients

Among all consecutive patients diagnosed with AS from November 2015 to August 2016 in the echocardiography

laboratory of the Saint Philibert Hospital (GHICL, Lille Catholic University, France), those with severe AS according to an $\text{AVA} \leq 1\text{cm}^2$, calculated by Doppler flow obtained from the two-dimensional (2D) apical four-chamber view, were enrolled prospectively. Exclusion criteria were: LVEF $< 50\%$; more than mild-to-moderate concomitant aortic regurgitation; specific causes of low flow including concomitant severe mitral regurgitation, mitral stenosis or atrial septal defect [12,13]; and inability to perform a multiview evaluation of aortic valve variables because of reduced patient mobility.

Clinical evaluation was standardized, and included assessment of cardiac and extracardiac co-morbidities and current medication. The study was conducted in accordance with institutional policies, national legal requirements and the revised Declaration of Helsinki.

Echocardiography

Echocardiograms were performed on commercially-available ultrasound machines: iE33 (Philips, Amsterdam, the Netherlands); Epiq 7 (Philips); and Vivid E9 (GE Healthcare, Little Chalfont, UK). All echocardiographic studies were stored on dedicated workstations for offline analysis: (EchoPAC PC (GE Healthcare); and Intellispace Cardiovascular (Philips)). Standard echocardiographic variables were collected according to current European Association of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography guidelines on the practice of transthoracic echocardiography [14,15] by experienced senior cardiologists with expertise in echocardiography and valvular heart diseases. Left ventricular outflow tract (LVOT) diameter was measured in mid systole at the aortic annulus [16,17], on a magnified parasternal long-axis view. Great attention was paid to obtain magnified views providing the largest annular dimension in the measurement of the LVOT diameter. The stroke volume was calculated by multiplying the area of the LVOT by the outflow tract velocity time integral (VTI) and indexed to the body surface area. Transvalvular aortic VTI, MPG and peak aortic jet velocity (V_{max}) were obtained using continuous-wave Doppler. For each study, aortic jet velocities and gradients ($V_{\text{max,Ap}}$, MPG_{Ap} and VTI_{Ap})

were obtained from the apical view using an imaging transducer (2D apical approach). After this initial evaluation, continuous-wave Doppler interrogation of the aortic jet velocities and gradients (Vmax_multi, MPG_multi and VTI_multi) were performed using a non-imaging transducer from the apical, suprasternal notch, supraclavicular and right parasternal views, and using an imaging transducer from the subcostal view (multiview approach) [18]. For these Doppler evaluations, standard echocardiograph settings were used; gains and filters were adjusted for each window to obtain a smooth velocity curve with a dense outer edge and clear maximum velocity. The maximum velocity was measured at the outer edge of the dark signal, and fine linear signals at the peak of the curve caused by transit-time effects were not included in measurements, as recommended [18]. AS severity was also assessed using ejection dynamics variables, as previously reported [19,20]. Acceleration time (AT) and the ratio of AT over ejection time (AT/ET) were calculated. AT was defined as time from aortic valve opening to peak velocity of aortic flow by continuous-wave Doppler. ET was defined from aortic valve opening to aortic valve closure. The AT/ET ratio was then calculated. The degree of aortic valve calcification was visually scored as follows: "0" if mildly calcified (small isolated spots) or moderately calcified (multiple larger spots); and "1" if heavily calcified (extensive thickening and calcification of all cusps).

All echocardiograms were subsequently reviewed offline by a single investigator (A. R.) to determine aortic valve variables from each imaging window. Non-indexed and indexed AVAs were determined by the continuity equation method, using the ratio of the VTI in the LVOT obtained using pulsed-wave Doppler and the VTI across the valve obtained by the apical approach (AVA_Ap) and by the multiview approach (AVA_multi). AVA_multi was corrected with pressure recovery according to the following formula: energy loss index (ELI) = (AVA_multi × Aa) / (Aa - AVA_multi), where Aa is the aortic cross-sectional area calculated from the diameter of the aorta measured at the sinotubular junction [21]. LF was defined by an indexed stroke volume (SVi) ≤ 35 mL/m². HG was defined by an MPG ≥ 40 mmHg.

The patient population was divided into two subgroups depending on transaortic pressure gradients and AVA: LG severe AS (AVA ≤ 1 cm² and MPG < 40 mmHg); and HG severe AS (AVA ≤ 1 cm² and MPG ≥ 40 mmHg). Patients with either LG or HG severe AS were divided into two subgroups depending on LV flow state [3]: normal-flow (NF)-HG and LF-HG (SVi > 35 mL/m² and SVi ≤ 35 mL/m², respectively) and NF-LG and LF-LG (SVi > 35 mL/m² and SVi ≤ 35 mL/m², respectively). These subgroups were determined:

- initially using aortic Doppler variables obtained only from the apical approach;
- then, we analysed the impact of the multiview approach and the pressure recovery phenomenon, respectively, on the frequency of these subgroups. A third subgroup, moderate AS (ELI > 1 cm²), was created after correction for pressure recovery;
- finally, the impact of both the multiview approach and the pressure recovery phenomenon correction on the frequency of these subgroups was evaluated.

Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as means ± standard deviations if normally distributed (as assessed by Shapiro-Wilk test), or medians [interquartile ranges] otherwise, and were compared using Student's *t* test if normally distributed (or the Mann-Whitney *U* test otherwise). Qualitative variables are expressed as frequencies and percentages, and were compared using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. To evaluate the changes in patient repartition depending on the echocardiographic approach to assess AS severity (2D apical versus multiview, 2D apical versus 2D apical with correction for pressure recovery and 2D apical versus combined approach), *k*-statistics were used. To evaluate AS severity variable data from each "view approach", correlation analysis using the intraclass correlation coefficient and Bland-Altman plots were performed. A two-tailed *P* value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Study population

From November 2015 to August 2016, 107 consecutive patients were diagnosed with severe AS (AVA ≤ 1 cm²) using the best 2D apical view Doppler flow alignment. Thirty patients were excluded for LV dysfunction (LVEF < 50%), two for severe aortic regurgitation, one for severe mitral regurgitation and six for inability to perform a multiview approach because of reduced mobility, resulting in a final study population of 68 patients.

Clinical characteristics are displayed in Table 1. Twenty-eight patients (41%) were asymptomatic.

Echocardiography

Echocardiographic data are reported in Table 2. LV hypertrophy was found in 36 patients (53%). Co-existing mild and mild-to-moderate aortic regurgitation were present in 40% and 18% of subjects, respectively.

Impact of the multiview approach on the AS grading classification

Overall, aortic variables were modified using the multiview approach compared with the apical view approach: Vmax_Ap was 4.0 ± 0.7 m/s while Vmax_multi was 4.3 ± 0.7 m/s; MPG_Ap was 41 ± 17 mmHg while MPG_multi was 47 ± 17 mmHg. Consistently, AVA_Ap was 0.79 ± 0.16 cm², while AVA_multi was 0.74 ± 0.16 cm² (*P* < 0.001) (Table 3). Correlation analyses evaluating data obtained using each additional view are presented in Table A.1 and Table A.2. Maximal MPG was obtained firstly from the right parasternal view (37%), followed by the apical imaging view (34%), the apical non-imaging view (16%), the supraclavicular view (6%), the suprasternal view (4%) and the subcostal view (3%) (Table 4). Among patients with severe calcifications, 85% of patients had an MPG_multi of ≥ 40 mmHg, while only 56% had an MPG_Ap of ≥ 40 mmHg.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the study patients ($n = 68$).

Age (years)	75 ± 12
Women	37 (54)
Weight (kg)	77 ± 19
Height (cm)	164 ± 10
Body mass index (kg/m ²)	29 ± 7
Symptoms related to AS	40 (59)
Dyspnoea on exertion	40 (59)
Chest pain	4 (6)
Syncope	5 (7)
Diabetes	22 (32)
Dyslipidaemia	38 (56)
Smokers	10 (15)
Hypertension	53 (78)
History of coronary disease	17 (25)
Atrial fibrillation	19 (28)
Chronic renal failure	8 (12)
Previous cardiac surgery	7 (10)
ACE inhibitor	43 (63)
Beta-blocker	27 (40)
Calcium channel blocker	19 (28)
Diuretic	31 (46)
Statin	26 (38)
Antiplatelet	29 (43)
Anticoagulant	21 (31)

Data are expressed as mean ± standard deviation or number (%). ACE: angiotensin-converting enzyme; AS: aortic stenosis.

The clinical significance of these changes was investigated by comparing the classification in AS subgroups obtained using the 2D apical approach and the multiview approach (Fig. 1). Using the 2D apical approach alone, 29 patients (43%) had HG severe AS and 39 (57%) had LG severe AS. Twenty-three patients (34%) had NF-LG severe AS and 16 (23%) had LF-LG severe AS. Using the multiview approach, 17 patients (25%) were reclassified from LG to HG subgroups: eight were reclassified from NF-LG to NF-HG; and nine were reclassified from LF-LG to LF-HG. Hence, 44%

Table 2 Haemodynamic and echocardiography variables.

Systolic blood pressure (mmHg)	137 ± 21
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 ± 12
Heart rate (beats/min)	74 ± 12
LV end-diastolic diameter (mm)	47 ± 6
LV end-systolic diameter (mm)	31 ± 7
IVS diastolic thickness (mm)	13 ± 3
LV posterior wall diastolic thickness (mm)	12 ± 2
LV mass index (g/m ²)	109 [89–138]
Relative wall thickness	0.54 [0.44–0.63]
LV end-diastolic volume (mL)	119 ± 32
LV end-systolic volume (mL)	46 ± 15
LV ejection fraction (%)	62 ± 7
Doppler stroke volume (mL)	72 ± 13
Doppler stroke volume index (mL/m ²)	39 ± 7
LV outflow tract diameter (mm)	22 ± 2
LV outflow tract VTI (cm)	20 ± 4
Aortic sinus diameter (mm)	32 ± 4
Sinotubular junction diameter (mm)	30 ± 4
Tubular aorta diameter (mm)	34 ± 4
<i>Aortic valve calcifications</i>	
Mild or moderate	20 (29)
Severe	48 (71)
E/A ratio	0.9 [0.7–1.2]
Mitral deceleration time (ms)	212 ± 72
E/Ea ratio	14 ± 6
Left atrium volume index (mL/m ²)	44 [34–59]
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	39 ± 13

Data are expressed as mean ± standard deviation, median [interquartile range] or number (%). E: E wave; A: late diastolic inflow velocity; Ea: early diastolic mitral annular velocity; IVS: interventricular septum; LV: left ventricular; VTI: velocity time integral.

Table 3 Aortic valve variables obtained by a two-dimensional apical approach, a multiview approach or a combined approach.

	V _{max} (m/s)	Aortic MPG (mmHg)	Aortic VTI (cm)	AVA (cm ²)
2D apical ^a	4.0 ± 0.7	41 ± 17	94 ± 21	0.79 ± 0.16
Multiview approach ^b	4.3 ± 0.7	47 ± 17	102 ± 21	0.74 ± 0.16
2D apical + apical non-imaging ^c	4.1 ± 0.7	43 ± 17	96 ± 20	0.78 ± 0.16
2D apical + subcostal ^c	4.0 ± 0.8	41 ± 17	94 ± 21	0.79 ± 0.16
2D apical + suprasternal ^c	4.0 ± 0.7	41 ± 17	94 ± 21	0.79 ± 0.16
2D apical + supraclavicular ^c	4.0 ± 0.8	42 ± 17	95 ± 21	0.79 ± 0.16
2D apical + right parasternal ^c	4.2 ± 0.7	44 ± 17	99 ± 21	0.76 ± 0.16

Data are expressed as mean ± standard deviation. 2D: two-dimensional; AVA: aortic valve area; MPG: mean pressure gradient; V_{max}: peak aortic jet velocity; VTI: velocity time integral.

^a 2D apical approach alone.

^b Multiview approach (2D apical + all additional views).

^c Combined approach (2D apical + each additional view).

Table 4 Contribution of each view to the reclassification into high-gradient severe aortic stenosis.

	Maximal MPG	Reclassification into HG subgroups
Apical imaging view	23 (34)	—
Apical non-imaging view	11 (16)	5
Subcostal view	2 (3)	0
Suprasternal notch view	3 (4)	1
Right supraclavicular view	4 (6)	2
Right parasternal view	25 (37)	9

Data are expressed as number (%) or number. HG: high gradient; MPG: mean pressure gradient.

of LG patients from the 2D approach alone were reclassified into HG subgroups using the multiview approach. The agreement between the two approaches (2D apical approach versus multiview approach) is detailed in Table A.3. Among these patients, reclassification was achieved using the right parasternal view in 53%, the apical non-imaging view in 29%, the right supraclavicular view in 12% and the suprasternal view in 6%. The comparison between patients reclassified by the multiview approach and those who were not reclassified is presented in Table 5; no significant difference between patients reclassified and not reclassified by the multiview approach was found in any of clinical or echocardiographic variables listed in Table 5, except for stroke volume and indexed stroke volume. Stroke volume was lower in patients who were reclassified (67 ± 13 vs 74 ± 13 mL; $P=0.04$), as was indexed stroke volume (36 ± 7 vs 40 ± 7 mL/m²; $P=0.04$).

Impact of the pressure recovery phenomenon on the AS grading classification

Overall, AVA_{Ap} was 0.79 ± 0.16 cm², and after correction for pressure recovery ELI was 0.90 ± 0.19 cm² ($P<0.001$). Nineteen patients (28%) had an AVA_{Ap} ≤ 1 cm² and an ELI > 1 cm². As shown in Fig. 2, 12 patients with NF-LG severe AS (52% of NF-LG) were reclassified as having moderate AS, and seven patients with LF-LG severe AS (44% of LF-LG) were reclassified as having moderate AS. Among the 19 reclassified patients, 10 (53%) had a small aortic root (≤ 30 mm) and nine (47%) had an aortic root of > 30 mm. The agreement between the two approaches (2D apical approach versus 2D apical approach with correction for pressure recovery) is detailed in Table A.3.

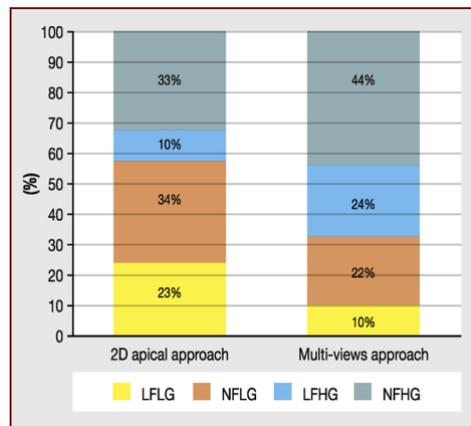


Figure 1. Patient repartition according to evaluation of aortic stenosis: two-dimensional (2D) apical approach versus multiview approach. HG: high gradient; LF: low flow; LG: low gradient; NF: normal flow.

Combined impact of the multiview approach and the pressure recovery phenomenon correction on the AS grading classification

The combined impact of misalignment of aortic flow and pressure recovery phenomenon on the AS grading classification is reported in Fig. 3.

Overall, the proportion of patients with LG severe AS decreased from 57% ($n=39$) to 13% ($n=9$) (Fig. 4). The proportion of patients with NF-LG severe AS decreased from 34% ($n=23$) to 10% ($n=7$) and the proportion of patients with LF-LG severe AS decreased from 23% ($n=16$) to 3% ($n=2$). As a result, 25% of patients ($n=17$) were reclassified as having HG severe AS ($ELI \leq 1$ cm² and $MPG \geq 40$ mmHg), and 19% ($n=13$) were reclassified as having moderate AS ($ELI > 1$ cm²). Hence, 77% of patients initially diagnosed with LG severe AS did not have "true" LG severe AS when using both the multiview approach and the pressure recovery phenomenon correction. The agreement between the two approaches (2D apical approach versus multiview approach with correction for pressure recovery) is detailed in Table A.3.

Consistently, patients reclassified as having moderate AS had a significantly lower AT (98 [81–96] vs 115 [105–135] ms; $P<0.001$), a significantly lower AT/ET ratio (0.32 [0.26–0.35] vs 0.38 [0.34–0.41]; $P<0.001$) and less calcified aortic valves (22% vs 78% heavily calcified valves; $P=0.014$) than patients who remained in the severe AS groups.

Discussion

In this prospective study involving consecutive patients with AS and normal LVEF, we demonstrated that misalignment of aortic flow, caused by lack of use of multiple windows evaluation and lack of correction for pressure recovery, accounts for a large proportion of incorrect grading of AS and considerable overestimation of the frequency of LG severe AS.

Table 5 Characteristics of patients reclassified by the multiview approach.			
	Patients reclassified by multiview approach (n = 17)	Patients not reclassified (n = 51)	P
Age	72 ± 16	75 ± 10	0.40
Women	9 (53)	28 (55)	0.89
Body mass index (kg/m ²)	29 ± 10	28 ± 6	0.72
Systolic blood pressure (mmHg)	137 ± 19	137 ± 22	0.89
Heart rate (beats/min)	77 ± 16	73 ± 11	0.32
LV end-diastolic diameter (mm)	47 ± 4	47 ± 7	0.94
IVS diastolic thickness (mm)	12 ± 3	13 ± 2	0.21
LV posterior wall diastolic thickness (mm)	12 ± 3	12 ± 2	0.50
LV mass index (g/m ²)	106 ± 35	118 ± 37	0.26
Relative wall thickness	0.52 ± 0.15	0.56 ± 0.13	0.31
LV end-diastolic volume (mL)	122 ± 24	119 ± 34	0.73
LV ejection fraction (%)	60 ± 6	62 ± 7	0.30
Doppler stroke volume (mL)	67 ± 13	74 ± 13	0.043
Doppler stroke volume index (mL/m ²)	36 ± 7	40 ± 7	0.040
Aortic sinus diameter (mm)	33 ± 4	32 ± 4	0.67
Sinotubular junction diameter (mm)	31 ± 3	30 ± 4	0.15
Tubular aorta diameter (mm)	34 ± 5	34 ± 4	0.77
Acceleration time	112 ± 14	117 ± 34	0.58
Acceleration time/ejection time	0.37 ± 0.04	0.41 ± 0.32	0.64
Severe aortic valve calcifications	12 (71)	36 (71)	1.00
E/Ea ratio	12 ± 7	14 ± 6	0.36
Left atrium volume (mL/m ²)	26 ± 8	49 ± 23	0.89
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	36 ± 13	40 ± 13	0.37

Data are expressed as mean ± standard deviation or number (%). E: E wave; A: late diastolic inflow velocity; Ea: early diastolic mitral annular velocity; IVS: interventricular septum; LV: left ventricular.

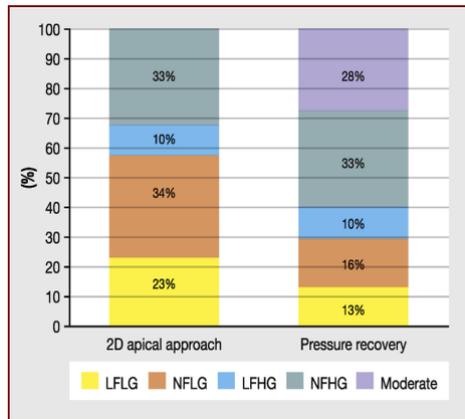


Figure 2. Patient repartition according to evaluation of aortic stenosis: two-dimensional (2D) apical approach versus 2D apical approach with correction for pressure recovery. HG: high gradient; LF: low flow; LG: low gradient; NF: normal flow.

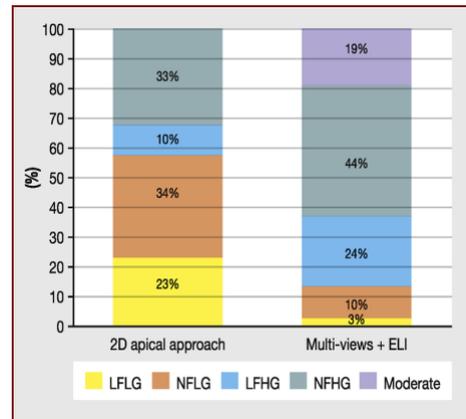


Figure 3. Patient repartition according to evaluation of aortic stenosis: two-dimensional (2D) apical approach versus combined approach (multiview approach followed by correction for pressure recovery). ELI: energy loss index; HG: high gradient; LF: low flow; LG: low gradient; NF: normal flow.

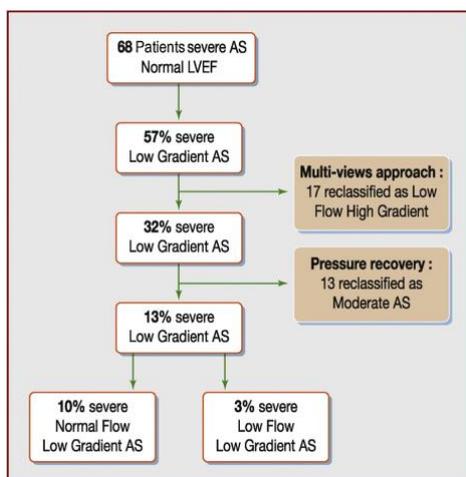


Figure 4. Impact of the use of the multiview approach and correction for pressure recovery on the frequency of low-gradient severe aortic stenosis (AS) with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF).

Impact of aortic flow misalignment on the AS grading classification

In the present study, a significant proportion of patients were misclassified when AS severity was evaluated by the apical imaging window alone. Using the multiview approach, one in four patients was reclassified from discordant AS (LG subgroups) to concordant AS (HG subgroups). Thirty-five percent of patients with NF-LG AS actually had NF-HG AS, and 56% of patients with LF-LG AS actually had LF-HG AS. Hence, misalignment was a major cause of misclassification of LG severe AS, and the multiview approach lowered the proportion of discordant AS in both LF and NF subgroups. Importantly, 53% of reclassifications were achieved using the right parasternal view, and 29% were achieved using the apical non-imaging view, demonstrating the major importance of both these views in clinical practice. Acute angulation of the aortic root, more common with aging, can result in a more anteriorly-directed stenotic jet in AS, making it more difficult to align the ultrasound beam properly from the apical position, and thus making it more likely that the peak velocity is located outside the apical window. Consistently, Thaden et al. found that subjects with acute angulation more commonly had a higher V_{max} at the right parasternal window (65% vs 43%; $P=0.05$) and less commonly had a higher V_{max} at the apical window (19% vs 48%; $P=0.005$) [10]. The finding that the apical non-imaging window reclassified patients compared with the apical imaging window reinforces the importance of this dedicated probe. Indeed, the use of the non-imaging transducer should be recommended, because of its higher signal-to-noise ratio, and because it allows optimal transducer positioning and angulation as a result of its small footprint. Lastly, of 107 consecutive patients,

only six (5%) were excluded for inability to perform a multiview approach, because of reduced patient mobility or poor clinical state (patients with femoral fractures undergoing preoperative assessment or patients with poor clinical states [e.g. orthopnoea]). In these six patients, the multiview approach was not feasible, but was feasible in all remaining patients.

Impact of the pressure recovery phenomenon on the AS grading classification

The MPG measured on echocardiography, compared with the gradient estimated by catheterization, does not take into account the pressure recovery phenomenon, leading to an overestimation of MPG and an underestimation of AVA [21–23]. In a study pooling in vitro, animal and patient data, Garcia et al. [11] found excellent correlation and concordance between ELI and AVA estimated by catheterization. In total, 10% of cases of AS were classified as severe on the basis of AVA measured by echocardiography, but moderate on the basis of catheterization-derived AVA. Moreover, ELI has demonstrated important prognostic information in the setting of asymptomatic AS [24]. Despite these striking results, no further study has focused on the specific impact of pressure recovery on the clinical classification of AS based on transvalvular flow state and pressure gradient. In the present report, 19% of patients would have been reclassified as having moderate AS on the basis of the pressure recovery phenomenon. Interestingly, an in vitro flow-model study found a relevant impact of pressure recovery, particularly when the aorta was small (aortic size < 30 mm) [22]. However, we found in the present report that 47% of reclassified patients had an ascending aorta of ≥ 30 mm, suggesting that the ELI measurement should not be confined to patients with a small aortic root. Importantly, patients reclassified by the pressure recovery phenomenon displayed features of moderate AS, such as mild-to-moderate aortic valve calcifications, shorter AT and a lower AT/ET ratio.

Clinical impact of the combined approach on the AS grading classification

After a thorough evaluation, taking into account both misalignment and the pressure recovery phenomenon, the remaining proportion of patients with LG severe AS with preserved LVEF was 13%, which is in the lower range of previously reported data (62% for Dumesnil et al. [3], 24% for Adda et al. [4], 38% for Lancellotti et al. [5], 35% for Mohty et al. [6] and 24% for Eleid et al. [7]). Interestingly, the frequency of patients with NF-LG AS (10%) was higher in the present report than the frequency of patients with LF-LG AS (3%). These findings lead to substantial clinical consequences for the assessment of patient outcome and management.

According to current guidelines [1], severe AS is unlikely if transvalvular flow is normal and MPG is < 40 mmHg. NF-LG “severe” AS may result from inherent guideline inconsistencies, as an AVA of 1 cm^2 does not correspond to a MPG of 40 mmHg [25], or measurement errors in AVA, and may not require surgical management. However, some reports [3] have suggested that prognosis remained significantly worse if treated medically. In light of our

above-mentioned results, a significant proportion of these patients may, in fact, have true severe AS with an NF-HG pattern, which has a worse prognosis and requires surgical management. This could explain the poor prognosis of these true severe AS patients when treated medically, and underlines the critical impact of Doppler flow misalignment.

The subgroup of paradoxical LF-LG severe AS is currently a topic of intense debate, regarding frequency, severity, prognosis and management [26]. According to the present results, the frequency of LF-LG AS decreased from 23% to 3% when taking into account the multiview approach and the pressure recovery phenomenon. Thus, only 13% of patients with LF-LG AS initially diagnosed with an apical approach remained in this subgroup after a thorough evaluation. Overall, 87% were reclassified: 56% from LF-LG AS to LF-HG AS; and 31% from severe LF-LG AS to moderate AS. The group of paradoxical patients with LF-LG AS is probably heterogeneous, including patients with LF-HG severe AS, moderate AS and a small proportion of “true” paradoxical LF-LG severe AS. According to European Society of Cardiology guidelines [1], paradoxical patients with LF-LG AS have a class IIa indication for aortic valve replacement if haemodynamic and anatomical data support valve obstruction as the most likely cause of symptoms. Reclassification into an HG subgroup has important clinical implications, as it leads to a class I indication in symptomatic patients [1]. On the opposite side of the spectrum, a smaller proportion of patients with LF-LG severe AS were reclassified as having moderate AS after correction for pressure recovery. These patients with actual moderate AS may not derive benefit from aortic valve replacement, especially as they are often elderly hypertensive patients with co-existent coronary artery disease, atrial fibrillation and extracardiac co-morbidities.

Study limitations

Previous reports using cardiac computed tomography or three-dimensional transoesophageal echocardiography have shown that the LVOT may be elliptical, and that AVA calculation with the continuity equation by echocardiography may underestimate the true valve area [27]. Although computed tomography and three-dimensional transoesophageal echocardiography were not performed systematically in the present study, it is the first study to prospectively assess the critical impact of the use of multiple windows evaluation and correction for pressure recovery on the frequency of LG severe AS with preserved AS. Further studies with larger groups, longitudinal follow-up and outcome data are needed to corroborate these results. There is a learning curve, especially for the right parasternal and subclavicular views, but also for other unusual views. In the present report, all echocardiograms were acquired by senior cardiologists with particular expertise in echocardiography and valvular disease. However, given the important clinical consequences of our findings, this multiview approach should be performed systematically in all patient with AS, to gain enough practice and to maintain this technical skill after the learning curve.

Conclusions

Aortic flow misalignment, arising from a lack of use of multiple windows evaluation and a lack of correction for pressure recovery, accounts for a significant proportion of incorrect grading of AS, and leads to considerable overestimation of the frequency of LG severe AS with preserved LVEF.

Role of the funding source

None.

Acknowledgments

The authors thank Amélie Lansiaux, MD, PhD, Domitille Trisram, RN and Camille Trouillet for technical assistance in the performance of this study.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.11.004>.

References

- [1] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC Scientific Document Group 2017. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(36):2739–91.
- [2] Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1043–8.
- [3] Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010;31:281–9.
- [4] Adda J, Mielot C, Giorgi R, et al. 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* 2012;5:27–35.
- [5] Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:235–43.
- [6] Mohty D, Magne J, Deltreuil M, et al. 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* 2013;128:S235–42.
- [7] Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation* 2013;128:1781–9.
- [8] Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved

- ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856–64.
- [9] Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:55–66.
- [10] Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ, Oh JK. Doppler imaging in aortic stenosis: the importance of the nonapical imaging windows to determine severity in a contemporary cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:780–5.
- [11] Garcia D, Dumesnil JG, Durand LG, Kadem L, Pibarot P. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:435–42.
- [12] Leong DP, Pizzale S, Haroun MJ, et al. Factors associated with low flow in aortic valve stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:158–65.
- [13] Ennezat PV, Juthier F, Vincentelli A, Pibarot P, Marechaux S. An unusual cause of low-flow, low-gradient severe aortic stenosis: left-to-right shunt due to atrial septal defect. *Cardiology* 2009;113:146–8.
- [14] Galderisi M, Henein MY, D'Hooge J, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography: how to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:339–53.
- [15] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–70.
- [16] Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, Reamer RP, Janko CL, Huntsman LL. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:509–17.
- [17] Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1985;72:810–8.
- [18] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:372–92.
- [19] Kamimura D, Hans S, Suzuki T, et al. Delayed time to peak velocity is useful for detecting severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2016:5.
- [20] Gamaza-Chulian S, Diaz-Retamino E, Camacho-Freire S, Ruiz-Fernandez D, Gutierrez-Barríos A, Oneto-Otero J. Acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time in aortic stenosis: new echocardiographic diagnostic parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2017.
- [21] Bahlmann E, Cramariuc D, Gerds E, et al. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:555–62.
- [22] Niederberger J, Schima H, Maurer G, Baumgartner H. Importance of pressure recovery for the assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. Role of aortic size, aortic valve area, and direction of the stenotic jet in vitro. *Circulation* 1996;94:1934–40.
- [23] Richardson-Lobbedez M, Ennezat PV, Marechaux S. Critical impact of pressure recovery on assessment of aortic valve stenosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:669–70.
- [24] Bahlmann E, Gerds E, Cramariuc D, et al. Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2013;127:1149–56.
- [25] Castel AL, Marechaux S, Laouaj J, Rusinaru D, Levy F, Tribouilloy C. Relationship between cutoff values of peak aortic valve velocity and those of other Doppler echocardiographic parameters of severity in patients with aortic stenosis and normal flow. *Echocardiography* 2012;29:1150–6.
- [26] Tribouilloy C, Rusinaru D, Charles V, et al. Progression of low-gradient, low-flow, severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2015;116:612–7.
- [27] Tandon A, Grayburn PA. Imaging of low-gradient severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:184–95.

2.3.3 Discussion

Notre étude confirme donc l'impact majeur du défaut d'alignement du flux aortique et de l'absence de prise en compte du phénomène de restitution de pression sur la fréquence du rétrécissement aortique à bas gradient.

Il s'agit de deux paramètres échocardiographiques bien établis(89,159) mais souvent négligés dans l'évaluation échocardiographique initiale d'une sténose aortique, possiblement en raison du temps additionnel rajouté à l'examen, de la courbe d'apprentissage nécessaire pour l'obtention du flux aortique par la sonde Pedoff et du fait d'une méconnaissance ou de difficultés d'appréhension du phénomène de restitution de pression. Ces techniques sont cependant simples et rapides lorsque pratiquées de façon systématique : environ 5 minutes supplémentaires par examen avec un taux d'obtention des flux par sonde Pedoff atteignant 95% pour un opérateur entraîné(76,79,80) ; la formule de restitution de pression peut être intégrée aux échographes actuels pour un calcul automatique. Leur prise en compte peut corriger des erreurs ou incertitudes diagnostiques et éviter le recours à des techniques d'imagerie complémentaires qui peuvent être coûteuses, irradiantes ou invasives.

L'impact combiné d'une sous-estimation du gradient moyen et d'une sous-estimation de la surface fonctionnelle entraîne une surestimation importante de la fréquence des sténoses paradoxales à bas gradient malgré une fraction d'éjection préservée. Dans cette étude, l'approche combinée diminuait considérablement la fréquence de cette entité de 57 à 13% (et de 23 à 3% pour les sténoses à bas débit et bas gradient). Soixante-dix-sept pour cent des patients initialement diagnostiqués comme sténose « serrée » à bas gradient étaient reclassés dans d'autres sous-groupes avec un impact pronostic et thérapeutique important : de sténose serrée bas gradient à sténose serrée haut gradient grâce à l'évaluation Pedoff, soit d'une indication chirurgicale de classe IIaC à IB ; ou de

sténose serrée à sténose modérée par la prise en compte de la restitution de pression, soit d'une indication chirurgicale de classe IIa à l'absence d'indication chirurgicale. Cette hétérogénéité du groupe initialement diagnostiqué comme sténoses paradoxales peut contribuer à expliquer les différences de pronostic retrouvées à travers les études (**Tableau 3**), et souligne l'importance d'une classification adéquate utilisant l'ensemble des techniques d'imagerie disponibles.

L'évaluation systématique multi-incidences est également importante d'un point de vue longitudinal, afin de comparer au cours du suivi d'un même patient la vitesse maximale provenant de la même incidence et de pouvoir évaluer de façon fiable la vitesse de progression de la sténose, celle-ci pouvant avoir des conséquences pronostiques et thérapeutiques en cas de progression rapide $> 0,3$ m/s/an (indication chirurgicale de classe IIaC).(39,81,160)

2.3.4 Perspectives

De façon cohérente, les patients reclassés comme sténoses modérées avaient un ratio AT/ET plus bas (0,32[0,26—0,35] vs 0,38 [0,34—0,41] ; $p < 0,001$) et des calcifications valvulaires moins importantes (22% vs 78% calcifications sévères ; $p = 0,014$) que les sténoses réellement serrées. Notre étude se limitait à l'évaluation échographique 2D et il aurait été intéressant de comparer les résultats aux données du score calcique aortique dont la valeur dans la discrimination des sténoses paradoxales réellement serrées vs. sténoses modérées a été démontrée.(53) Par ailleurs, la taille de la cohorte était limitée du fait de la courte période d'inclusion et l'impact pronostic de ces reclassifications n'a pas été étudié et nécessiterait une validation par des études complémentaires longitudinales. Pour cela, nous avons par la suite étudié la valeur pronostique de la reclassification par l'ELI dans le sous-groupe des sténoses paradoxales.

2.3.5 Travaux personnels : Signification clinique du coefficient de perte d'énergie chez les patients présentant une sténose aortique à bas gradient et fraction d'éjection préservée

Objectifs : Parmi des patients présentant une sténose aortique serrée à bas gradient avec fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée, nous avons cherché : 1) à identifier les caractéristiques cliniques et échocardiographiques des patients présentant une sténose reclassée comme modérée par la prise en compte de la restitution de pression ; et 2) à évaluer si la reclassification de la sévérité de la sténose comme modérée permettait d'identifier un sous-groupe de patients présentant un meilleur pronostic.

Méthodes : 379 patients porteurs d'une sténose aortique serrée à bas gradient et fraction d'éjection préservée (SF indexée $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, Gmoy $<40 \text{ mmHg}$, FEVG $\geq 50\%$) ont été inclus. Nous avons calculé la surface valvulaire aortique indexée corrigée par la prise en compte du phénomène de restitution de pression (coefficient de perte d'énergie indexé = ELI). La reclassification comme sténose modérée était définie par une SF indexée $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ avec un ELI $> 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Les événements cardiaques au cours du suivi (mortalité cardiaque et/ou remplacement valvulaire aortique) ont été étudiés.

Résultats : 148 patients (39%) ont été reclassés en sténose modérée par l'ELI. La reclassification en sténose modérée était associée de façon indépendante à l'absence de coronaropathie, une surface corporelle plus basse, un débit normal (volume d'éjection systolique indexé $> 35 \text{ mL}/\text{m}^2$) et une masse ventriculaire gauche indexée plus faible ($p<0,05$). La durée médiane de suivi était de 34 mois [30-38]. Après ajustement aux variables d'importance pronostique, la reclassification en sténose modérée par l'ELI était associée à une importante réduction du risque d'événements cardiaques (à 3 ans : $26\pm 4\%$ vs. $58\pm 4\%$; HR ajusté = $0,50$ [IC 95% : $0,34-0,74$], $p<0,001$), du risque de mortalité cardiaque (à 3 ans : $4\pm 2\%$ vs. $16\pm 3\%$; HR ajusté = $0,43$ [IC 95% : $0,20-0,92$], $p=0,029$) et

du risque de remplacement valvulaire aortique (22% vs. 42% ; HR ajusté = 0,56 [IC 95% : 0,36-0,87] ; p=0,010) avec un délai médian avant chirurgie plus long (16 mois [2,95-28,1] vs. 2,67 mois [1,02-10], p=0,006).

Conclusion : Chez les patients présentant une sténose aortique serrée à bas gradient et fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée, le calcul de l'ELI permet de reclasser près de 40% des patients en sténose aortique modérée. Ces patients reclassés ont une importante réduction du risque d'événements cardiaques au cours du suivi. Le calcul de l'ELI est utile pour guider la démarche thérapeutique chez les patients présentant une sténose aortique serrée à bas gradient avec fraction d'éjection préservée.

Clinical significance of energy loss index in patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction.

Alexandre Altes¹ MD, Anne Ringle¹ MD, Yohann Bohbot² MD, Océane Bouchot³ MD, Ludovic Appert¹ MD, Raphaëlle A Guerbaai⁴ MSc RN, Mesut Gun² MSc, Pierre Vladimir Ennezat³ MD PhD, Christophe Tribouilloy^{2,5} MD PhD, Sylvestre Marechaux^{1,5} MD PhD

Running title: Pressure recovery in low gradient severe aortic stenosis
From

- 1 *Cardiology department, Echocardiography laboratory, Heart Valve Center, GCS-Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique Lillois/Faculté de médecine et de maïeutique, UCLille, F-59000 Lille*
- 2 *Cardiology department Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Amiens, France*
- 3 *Cardiology department, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, France*
- 4 *Department Public Health (DPH), Faculty of Medicine, University of Basel, Basel, Switzerland.*
- 5 *Laboratoire UPJCV, Université de Picardie, Amiens, France.*

Address for correspondance

Pr Sylvestre Maréchaux

GCS-Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique Lillois/Faculté de médecine et de maïeutique Cardiology Department, echocardiography laboratory, heart valve center

115 rue du Grand But, 59462 Lomme Cedex

E-mail address: sylvestre.marechaux@yahoo.fr

Tel : +33320225057 Fax : +3332005608

Aims: We hypothesized that among patients with low gradient severe aortic stenosis (LG-AS) and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), reclassification of AS severity as moderate by pressure recovery adjusted indexed aortic valve area (AVA_i) – energy loss index (ELI) - may identify a subgroup of patients with a better outcome.

Methods and results: 379 patients with LG-AS (defined by AVA_i ≤ 0.6 cm²/m² and mean aortic pressure gradient < 40 mmHg) and preserved LVEF ≥ 50% were studied. Reclassification as moderate AS by ELI was defined as AVA_i ≤ 0.6 cm²/m² but with an ELI > 0.6 cm²/m². Cardiac events (cardiac mortality and/or need for aortic valve replacement [AVR]) during follow up were studied. 148 patients (39%) were reclassified as moderate AS by ELI. Reclassification as moderate AS was independently associated with absence of coronary artery disease, decreased body surface area, normal flow status, and decreased left ventricular mass index (all p < 0.05). After adjustment for variables of prognostic interest, reclassification as moderate AS by ELI was associated with a considerable reduction of risk of cardiac events (adjusted HR 0.50 [95% CI, 0.34-0.74]; p < 0.001), need for AVR (adjusted HR 0.56 [95% CI, 0.36-0.87]; p = 0.010) and cardiac mortality (adjusted HR 0.43 [95% CI, 0.20-0.92]; p = 0.029).

Conclusion: In patients with low gradient severe AS and preserved LVEF, calculation of ELI permits to reclassify almost 40% of patients as having moderate AS. These reclassified patients have a considerable reduction of the risk of cardiac events during follow-up. Calculation of ELI is useful for decision making in patients with low gradient severe AS and preserved ejection fraction.

Key words: aortic stenosis, pressure recovery, energy loss index, low gradient, echocardiography, outcome

INTRODUCTION

Current guidelines define typical severe aortic stenosis (AS) with preserved ejection fraction (EF) as a mean aortic pressure gradient ≥ 40 mmHg (or a peak aortic velocity ≥ 4 m/s) and a reduced indexed aortic valve area (AVA_i) ≤ 0.6 cm²/m².(1) However, up to 40% of patients with severe AS show discrepancies in their Doppler-echocardiographic AS parameters, the most common of which being the association of a reduced AVA but a low transvalvular gradient (< 40 mmHg).(2) The prognosis of these patients is not uniform.(3, 4) One of the most important clinical challenges in these categories of patients with discordant grading, is to differentiate a true-severe AS that lead to discuss aortic valve replacement (AVR) from a moderate AS that should be managed conservatively.(5) Impact of downstream pressure recovery on miscalculation of AVA_i by the continuity equation has been known a long time but has not yet been readily accepted in clinical practice.(6, 7) Assessment of pressure recovery adjusted AVA_i (energy loss index [ELI]) has been previously shown to reclassify as moderate AS, near to half of the patients with severe AS from the SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) study.(8). In these asymptomatic patients with AS, calculation of ELI provides additional prognostic information to that derived from conventional measures of AS severity.(9) However, there is currently very limited data of potential interest of calculating ELI in routine practice for patients with “severe” low gradient AS with preserved EF. Hence, we hypothesized that among these patients with discordant grading, reclassification of AS severity as moderate by ELI may help to identify a subgroup of patients with a better outcome. Thus, in this particular subset of patients we sought to 1/ identify clinical and echocardiographic features of patients with low gradient AS and preserved ejection fraction reclassified as moderate AS by ELI and 2/ assess the outcome implications of this reclassification.

METHODS

Study population

Between 2010 and 2017, patients ≥ 18 years of age diagnosed with \geq mild AS (aortic leaflet calcification with reduction in systolic movements and $V_{max} > 2.5$ m/s) in the echocardiography laboratories of 2 French (Amiens and Lille) tertiary centers were prospectively identified and included in an electronic database. We excluded: (i) $>$ mild aortic and/or mitral regurgitation; (ii) prosthetic valves, congenital heart disease, supralvalvular or subvalvular AS, or dynamic LV outflow tract obstruction; (iii) mitral stenosis; and (iv) patients who refused to participate in the study. This analysis included 379 patients with severe AS [defined as $AVA < 1$ cm² and/or AVA normalized to body surface area (BSA) < 0.6 cm²], a low transaortic gradient (defined as mean aortic pressure gradient (MPG) < 40 mmHg), a sinotubular junction of the ascending aorta of 40 mm or less and preserved LVEF $\geq 50\%$. Clinical and demographic baseline characteristics were collected. The Charlson comorbidity index, summing the patient's individual comorbidities, was calculated.⁽¹⁰⁾ The Charlson comorbidity index includes history of myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, connective tissue disease, peptic ulcer disease, liver disease, diabetes mellitus, hemiplegia, moderate or severe renal disease, solid tumor, leukemia, and lymphoma. Coronary artery disease was defined by the presence of documented history of acute coronary syndromes, coronary artery disease previously confirmed by coronary angiography (reduction of normal diameter $\geq 50\%$ in the left main coronary artery and $\geq 70\%$ in the right coronary artery, left anterior descending coronary artery, left anterior descending coronary artery, and circumflex coronary artery), or history of coronary revascularization. The study had been approved by an independent ethic committee and

was conducted in accordance with institutional policies, national legal requirements, and the revised Declaration of Helsinki. Authorization for participation in research was obtained for all patients.

Echocardiography

All patients underwent a comprehensive Doppler-echocardiography examination, using commercially available ultrasound systems by experienced echocardiographers. Echocardiographic and Doppler parameters, including those needed for the calculation of ELI, were prospectively measured for clinical purposes. ELI has been retrospectively calculated for research purposes. Aortic stenosis severity was assessed according to current guidelines.⁽¹¹⁾ Aortic flow was recorded using continuous-wave Doppler, by imaging and non-imaging transducers, systematically in several acoustic windows (apical 5-chamber, right parasternal, suprasternal, epigastric), to obtain the maximal aortic jet velocities and pressure gradients. LV stroke volume (LV-SV) was calculated by multiplying the LV outflow tract area with the LV outflow tract time-velocity integral and indexed to body surface area (SV_i). Low flow (LF) was defined as a LV-SV_i of less than 35 mL/m². Otherwise, patients were considered as having normal flow (NF) severe AS. The LV outflow tract diameter was measured in zoomed parasternal long-axis views in early systole at the level of aortic cusp insertion (inner-to-inner edge). End-diastolic diameter of the aortic root was measured at sinus, sino-tubular, and tubular ascending aortic level in 2-dimensional parasternal long-axis view by an outer-edge-to-inner-edge method. The LV outflow tract time-velocity integral was recorded from the apical 5-chamber view, with the sample volume positioned about 5 mm proximal to the aortic valve. The alignment of both pulsed- and continuous-wave Doppler was optimized to be parallel with the flow. Pressure gradients were calculated using the simplified Bernoulli equation.

Aortic valve area (AVA) was calculated using the continuity equation. AVA and LV-SV were indexed to BSA. Energy loss index (ELI) was calculated as follows: $AVA \times Aa / (Aa - AVA) / BSA$ where Aa is the aortic area at the level of the sinotubular junction.(8) Calculation of ELI is depicted in **Figure 1**. Left ventricular dimensions were assessed from parasternal long-axis views using two-dimensionally guided M-mode imaging using the leading-edge methodology at end-diastole and end-systole. Left ventricular mass was calculated.(12) LV volumes and ejection fraction were measured according to Simpson's biplane method from the four apical and two chamber views. LA volume was determined using the Simpson biplane method and indexed to body surface area.(12) The peak pulmonary artery systolic pressure (PASP) was estimated using the simplified Bernoulli equation. When patients were in sinus rhythm, three cardiac cycles were averaged for all measures. For patients in atrial fibrillation, five cardiac cycles were averaged.

AS severity grading and according to reclassification by ELI

The criteria value of $\leq 0.6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ was used as the cutoff for diagnosing severe AS by both AVAi and ELI. "Low gradient severe AS" was defined as AVAi $\leq 0.6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ and aortic mean pressure gradient (MPG) $< 40 \text{ mmHg}$.(13) "Reclassification as moderate AS by ELI" was defined as AVAi $\leq 0.6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ but an ELI $> 0.6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$.

Clinical Decision and Follow-Up

After the initial medical management, treatment was conservative or surgical, as deemed appropriate by the patient's own physician. The majority of patients were followed by clinical consultation and echocardiography in the outpatient clinics of the 2 tertiary centres. The others were followed in public hospitals or private practices by referring cardiologists working in collaboration with the tertiary centres. Information on follow-up

was retrospectively obtained. Events were ascertained by direct patient interview and clinical examination and/or by repeated follow-up letters, questionnaires, and telephone calls to physicians, patients, and (if necessary) next of kin. Medical reports and death certificates were consulted for attribution of cause of death. The main outcome variable was the time to occurrence of the first composite endpoint, defined as cardiac mortality or need for aortic valve replacement (AVR). Secondary outcomes were cardiac mortality and need for AVR. Clinical decisions regarding medical management and referral for surgery were made by the heart team with the approval of the patient's cardiologist in accordance with current practice guidelines.(1)

Statistical analysis

Quantitative data are presented as mean \pm standard deviation or median [25th–75th percentile]. Qualitative data are presented as absolute numbers and percentages. The study population was divided in two groups according to reclassification as moderate AS by ELI or severe AS by ELI. The relationship between baseline continuous variables and the 2 groups was explored using an unpaired two-sided Student's t-test (for normally distributed variables) or Mann-Whitney U test (for non-normally distributed variables). RV systolic peak pressure, indexed left ventricular mass and left atrial volume index data underwent square root transformation to achieve normality. Pearson chi-square test or Fisher exact test was used to examine the association between the 2 groups and baseline categorical variables.

Covariables of reclassification as moderate AS by ELI were identified in uni- and multivariable logistic regression analyses using an enter procedure instead of stepwise procedure and reported as odds ratio (OR) with their 95% confidence interval (CI). Multivariable analysis was based on univariable associations and collinearity assessment.

Goodness of fit was tested by the Hosmer – Lemeshow test. Discrimination of the models was tested by the areas under the curve (AUCs).

Median follow-up time was obtained by using reverse Kaplan-Meier method. Event rates \pm SEs of the overall population and of the two groups were estimated according to the Kaplan-Meier method and compared using two-sided log-rank tests. Univariate and multivariate analyses of time to events were performed using Cox proportional hazards models. We did not use model-building techniques and entered in the models, covariates considered of potential prognostic impact on an epidemiological basis. Models were adjusted for age, gender, Charlson comorbidity index (not including age), coronary artery disease, atrial fibrillation, symptoms (New York Heart Association Class III–IV dyspnea, angina, or syncope), LVEF, LF and aortic peak velocity. A sensitivity analysis was also conducted to compare the occurrence of cardiac events between patients reclassified as moderate AS by ELI versus patients who were not reclassified matched by sex, gender and BSA using a propensity score greedy 5-to-1 digit-matching algorithm. To analyze cardiac mortality as a secondary endpoint, the model was further adjusted for AVR analyzed as a time-dependent covariate.⁽¹⁴⁾ The proportional hazards assumption was confirmed using statistics and graphs based on the Schoenfeld residuals. For continuous variables, the assumption of linearity was assessed by plotting residuals against independent variables. We conducted subgroup analyses to determine the homogeneity of the association of reclassification as moderate AS by ELI and risk of cardiac events. First, we estimated the effect of reclassification as moderate AS by ELI on cardiac events in each subgroup using a Cox univariate model and then formally tested for first-order interactions entering interaction terms, separately for each subgroup. In case of missing values (<10% of the data used in this study), the multivariate imputation by chained equations algorithm in R was used. The threshold for statistical significance was set to

P<0.05. All P-values are the results of two-tailed tests. Data were analyzed with SPSS 20.0 (IBM, Armonk, New York) and the R software version 3.4.4 (The R Foundation for Statistical Computing). The authors had full access to the data and take responsibility for its integrity. All authors have read and have agreed to the article as written.

RESULTS

Frequency and factors associated with reclassification as moderate AS by ELI

The study population consisted of 379 patients with low gradient AS and preserved LVEF. 148 patients (39%) were reclassified as moderate AS by ELI. Patients reclassified as moderate AS by ELI had a smaller body surface area and a lower frequency of documented coronary artery disease (**Table 1**). Regarding echocardiographic parameters, patients reclassified as moderate AS by ELI, had lower sinotubular junction and LV end-systolic diameters, lower LV mass index and lower left atrial volume index (**Table 2**). Patients reclassified as moderate AS by ELI had a higher SVi compared to those who were not reclassified by ELI (LV-SVi 41±8 versus 35±8 mL/m², p < 0.001, **Table 2**). Therefore, the frequency of patients with NF severe AS was higher in patients reclassified as moderate AS compared with patients not reclassified by ELI (n=111 vs n= 37, 50% vs 24%, p < 0.001). Patients reclassified as moderate AS by ELI had higher AVA, AVAi, lower peak aortic jet velocity, and lower transaortic mean pressure gradient. By multivariable logistic regression analysis, reclassification as moderate AS by ELI was associated with absence of documented coronary artery disease (adjusted OR 2.03 [95% CI, 1.25-3.28]; p=0.004), decreased body surface area (adjusted OR 0.89 [95% CI, 0.80-0.98]; p=0.018), NF (adjusted OR 3.37 [95% CI, 2.07-5.49]; p<0.001), and decreased left ventricular mass index (adjusted OR 0.83 [95% CI, 0.71-0.96]; p=0.012).

Survival in low gradient AS patients according to reclassification by ELI

During a median follow-up time of 34 months (interquartile range, 30-38 months), 118 patients died, 52 of them from cardiac causes. AVR was performed in 130 patients, 30 patients had at least one associated coronary artery bypass graft at the time of AVR. Overall, the 1-, 3- and 5-year estimates of cardiac events rate were 31+/-2%, 46+/-3%, 60+/-4%. The 3-year estimate of cardiac events rate was 26+/-4% for patients reclassified as moderate AS by ELI and 58+/-4% for patients not reclassified by ELI ($p<0.001$, **figure 2A**). In Cox multivariate analysis, reclassification as moderate AS by ELI was associated with decreased cardiac events (adjusted HR 0.50 [95% CI, 0.34-0.74]; $p<0.001$, **Figure 2B**). Among the 292 propensity score-matched (age, gender and BSA) patients (**Supplementary Material Table S1**), reclassification as moderate AS by ELI was still associated with a decreased risk of cardiac events (adjusted HR 0.52 [95% CI, 0.34-0.79]; $p=0.002$, **Figures S1A S1B**)

The 3-year estimate of cardiac mortality rate was 4+/-2% for patients reclassified as moderate AS by ELI and 16+/-3% for patients not reclassified by ELI ($p=0.013$, **figure 3A**). In Cox multivariate analysis, reclassification as moderate AS by ELI was associated with a significant reduction of cardiac mortality compared with patients who were not reclassified (adjusted HR 0.43 [95% CI, 0.20-0.92]; $p=0.029$, **figure 3B**). AVR was performed in 33 patients reclassified as moderate AS by ELI versus 98 patients who were not reclassified by ELI (22% vs 42%, $p<0.001$). Median time before AVR was higher in patients reclassified as moderate AS by ELI compared with patients who were not reclassified (16.0 months [2.95-28.1] vs 2.67 months [1.02-10.0] respectively, $p=0.006$). Reclassification as moderate AS by ELI was associated with a reduction of need for AVR during follow up compared to patients who were not reclassified ($p<0.001$). This relationship remained unchanged after adjustment (adjusted HR 0.56 [95% CI, 0.36-0.87]; $p=0.010$).

The association of reclassification as moderate AS by ELI and risk of cardiac events was consistent in subgroups of patients with low gradient AS (**Figure 4**). There were no significant interactions between reclassification as moderate AS by ELI and any of the subgroups.

DISCUSSION

In the present study based on patients with low gradient severe AS and preserved LVEF managed in clinical routine practice, we observed that calculating ELI allows to reclassify about 40% of patients with low gradient severe AS, as moderate AS. Accordingly, patients reclassified as moderate AS by ELI experienced a 2-fold reduction of the risk of cardiac events (cardiac mortality or need for AVR) during follow up after adjustment on known predictors of outcome. Importantly, patients reclassified as moderate AS by ELI had a significant reduction of risk of cardiac mortality compared with patients who were not reclassified. Hence, these results support the potential interest of calculating ELI in routine echocardiographic practice when assessing severity of patients with discordant grading AS and preserved LVEF.

Convergence of flow through the narrowed aortic orifice to the vena contracta converts potential energy to kinetic energy, thereby resulting in a reduction in pressure at the vena contracta. As streamlines diverge and slow again, distal to the vena contracta, some kinetic energy is reconverted to potential energy with recovery of a proportion of the pressure lost from the left ventricular (LV) outflow tract to the vena contracta.⁽⁶⁾ Hence, downstream pressure recovery in the ascending aorta influences transaortic pressure gradient measurement and estimation of AVA by continuity equation in patients with AS. Because Doppler detects peak flow velocity that occurs at the vena contracta, the Doppler-estimated transaortic pressure drop is greater than that calculated from simultaneous invasive pressure measurements in the LV outflow tract and in the ascending aorta distal

to the vena contracta. Consistently, landmark reports have demonstrated that noninvasively determined AVA do show a close correlation with AVA determined at cardiac catheterization, but mean pressure gradients measured by Doppler are slightly higher than those measured at catheterization, leading to an underestimation of valve areas with the continuity equation, especially when valve areas are large.(15) Calculation of ELI by using the diameter of the aorta at the sino-tubular junction overcomes this potential limitation, by taking into account the pressure recovery phenomenon.(8) The importance of the pressure recovery increases with the decrease in the diameter of the sino-tubular junction of the aorta. Hence, ELI calculation allows to refine AVA calculation by taking account of the aorta diameter and hence the pressure recovery phenomenon. ELI calculation allows to obtain a corrected AVA, that is closer to the AVA determined with simultaneous invasive pressure measurements in the LV outflow tract and in the ascending aorta distal to the vena contracta. Strikingly, although the pressure recovery phenomenon is responsible for higher transaortic velocity and gradient compared with the invasive hemodynamic assessment, patients who display the larger difference between AVAi and ELI are those with lower peak transaortic velocity and gradient.(8) Thus, we hypothesized that calculation of ELI may be of interest in the challenging population of patients with low gradient severe AS, to identify those with a larger ELI and hence a moderate AS.

The prognostic impact of ELI in terms of AVR, cardiovascular death or hospitalization for heart failure has been previously reported in a specific population of patients with asymptomatic severe AS.(9) The present study, in a population of patients with low gradient severe AS with preserved EF, shows a high rate of patients reclassified as moderate AS using ELI. Indeed, nearly 40% of these patients with severe AS on the basis of AVAi were reclassified as moderate AS on the basis of ELI. Moreover, patients being

reclassified as moderate AS had lower rates of cardiac mortality, independently from AVR. Patients with low gradient severe AS and preserved LV EF present a clinical challenge due to their high heterogeneity in terms of severity.(13) Accurate Doppler-echocardiographic evaluation is crucial to discriminate patients with “true-severe” AS in whom AVR may be envisioned in comparison with patients with moderate AS who should be initially managed conservatively with a close follow up.(16) Consistently, in our study population, patients reclassified as moderate AS by ELI shared clinical and hemodynamic features of a less-advanced disease.

Data from the SEAS study(17) have linked a poor outcome and presence of a small sinotubular junction diameter. In contrast, we observed that patients reclassified as moderate AS has a smaller aortic root than other patients despite having a better outcome. The apparent discrepancy between our study and the SEAS study may be explained by the fact that in the SEAS study, patients with a small sinotubular junction had a very small sinotubular junction as compared with other patients (2.33+2.4 versus 29.2+3.8 mm)(17), while, in the present study, the sinotubular junction was only slightly lower in patients reclassified as having moderate AS as compared with other patients (28 [25;31] versus 29 [27;32] mm).

Study limitations

Whereas echocardiograms were prospectively collected, follow-up data were obtained retrospectively; hence, our study presents inherent limitations of this type of analysis. Although it has been previously shown that assessing aortic valve calcification by multidetector computed tomography was of great interest to stratify risk of patients with severe AS, this information was not available in our study.(18) Stress echocardiography may be useful to discriminate patients with “true severe” AS from patients with “pseudo-severe” AS but was not performed in the present study.(19) Since patients with LVEF <

50% were excluded from the present study, these results cannot be extrapolated to these patients. Although severity of AS is nearly exclusively assessed by Doppler echocardiography in the routine clinical practice of the 2 participants centres, invasive measurement of mean pressure gradient and AVA by cardiac catheterization is more closely related to the non-invasive measurement of mean pressure gradient corrected for pressure recovery and ELI by Doppler echocardiography than the mean pressure gradient and AVA without correction for pressure recovery.

CONCLUSION

In patients with low gradient “severe” AS and preserved LVEF, calculation of ELI permits to reclassify almost 40% of patients as having moderate AS. Patients reclassified as moderate AS by ELI experienced a considerable reduction of the risk of cardiac events during follow up. These findings support the interest of calculating ELI in order to identify patients with still moderate AS among patients with low gradient AS. Further larger prospective multicentre studies are needed to confirm that calculation of ELI should be added to the multiparametric echocardiographic prognostic assessment of patients with low gradient aortic stenosis in clinical practice.

Conflicts of interest: none

Acknowledgments: none

REFERENCES

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2017;**38**:2739-91.
2. Clavel MA, Burwash IG, Pibarot P. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2017;**10**:185-202.
3. Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;**65**:55-66.
4. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;**115**:2856-64.
5. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;**60**:1259-67.
6. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. *Circulation*. 2000;**101**:765-71.
7. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. "overestimation" of catheter gradients by doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;**33**:1655-61.
8. Bahlmann E, Cramariuc D, Gerdtts E, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Eriksen E, et al. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;**3**:555-62.
9. Bahlmann E, Gerdtts E, Cramariuc D, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Wachtell K, et al. Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2013;**127**:1149-56.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;**40**:373-83.
11. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2017;**18**:254-75.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;**16**:233-70.
13. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *European heart journal*. 2016;**37**:2645-57.
14. Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S-PLUS. 3th ed. New York: Springer-Verlag; 1999. p. 391-4.

15. Ohlsson J, Wranne B. Noninvasive assessment of valve area in patients with aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;**7**:501-8.
16. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Marechaux S, Tribouilloy C. Characteristics and Prognosis of Patients With Moderate Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2019;**8**:e011036.
17. Bahlmann E, Cramariuc D, Minners J, Lonnebakken MT, Ray S, Gohlke-Baerwolf C, et al. Small aortic root in aortic valve stenosis: clinical characteristics and prognostic implications. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2017;**18**:404-12.
18. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2018;**11**:e007146.
19. Clavel M-A, Ennezat PV, Marechaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, et al. Stress Echocardiography to Assess Stenosis Severity and Predict Outcome in Patients With Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Preserved LVEF. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;**6**:175-83.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Calculation of energy loss index

Figure 2.

- A. Kaplan-Meier estimates of cardiac events according to reclassification as moderate AS by ELI**
- B. Cumulative hazard of cardiac events according to reclassification as moderate AS by ELI**

Figure 3.

- A. Kaplan-Meier estimates of cardiac mortality according to reclassification as moderate AS by ELI**
- B. Cumulative hazard of cardiac mortality according to reclassification as moderate AS by ELI**

Figure 4. Hazard ratio and 95% confidence interval for risk of cardiac events associated with reclassification as moderate AS by ELI in subgroups of patients with low gradient AS and preserved LVEF

Figure SM1.

- A. Kaplan-Meier estimates of cardiac events according to reclassification as moderate AS by ELI in propensity-score matched patients**
- B. Cumulative hazard of cardiac events according to reclassification as moderate AS by ELI in propensity-score matched patients**

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the study patients with low gradient AS according to reclassification by ELI

	All	Severe AS by ELI	Moderate AS by ELI	P-value
	N=379	N=231	N=148	
Demographic and clinical data				
Age (years)	79.0 [73.5;85]	80.0 [74;86]	79.0 [72.8;85.0]	0.568
Women	209 (55.1%)	121 (52.4%)	88 (59.5%)	0.213
Body mass index (kg/m ²)	27.5 [24.2;31.6]	27.8 [24.2;32.3]	27.3 [24.2;31.0]	0.119
Body surface area (kg/m ²)	1.88±0.24	1.90±0.26	1.85±0.20	0.040
Systolic blood pressure (mm Hg)	140 [125;150]	140 [122;150]	140 [130;150]	0.428
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	75.0 [66.5;80.0]	75.0 [68.5;80.0]	75.0 [64.8;80.0]	0.979
Heart rate (beats/min)	74.0 [66.0;84.0]	75.0 [67.0;85.0]	72.0 [65.0;83.0]	0.141
New York Heart Association class III-IV	77 (20.3%)	54 (23.4%)	23 (15.5%)	0.086
History of hypertension	289 (76.3%)	172 (74.5%)	117 (79.1%)	0.367
Diabetes mellitus	137 (36.1%)	80 (34.6%)	57 (38.5%)	0.511
Dyslipidemia	204 (53.8%)	119 (51.5%)	85 (57.4%)	0.307
Coronary artery disease	140 (36.9%)	100 (43.3%)	40 (27.0%)	0.002
History of atrial fibrillation	150 (39.6%)	100 (43.3%)	50 (33.8%)	0.082
Chronic renal failure	121 (31.9%)	77 (33.3%)	44 (29.7%)	0.534
Charlson comorbidity index	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.50]	2.00 [1.00;3.00]	0.394

Data are expressed as mean ± SD, number (percentage), or median (IQR). Values in **bold**

indicate $p < 0.05$. ELI = energy loss index

Table 2. Echocardiographic characteristics of the study patients with low gradient AS

according to reclassification by ELI

	All	Severe AS by ELI	Moderate AS by ELI	P-value
	N=379	N=231	N=148	
Aortic valve				
AVAi (cm ² /m ²)	0.49 [0.43;0.55]	0.45 [0.40;0.48]	0.56 [0.53;0.58]	< 0.001
Peak aortic jet velocity (m/sec)	3.40 [3.01;3.76]	3.50 [3.20;3.80]	3.20 [2.81;3.57]	< 0.001
Transaortic mean pressure gradient (mm Hg)	29.0 [22.0;35.0]	32.0 [25.0;36.0]	26.0 [20.0;31.0]	< 0.001
ELI (cm ² /m ²)	0.57 [0.49;0.65]	0.51 [0.45;0.56]	0.66 [0.63;0.70]	< 0.001
LV outflow tract VTI (cm)	20.0 [17.0;22.0]	19.0 [16.0;22.0]	20.9 [18.0;23.0]	< 0.001
Aortic VTI (cm)	77.0 [67.0;88.0]	81.0 [70.0;90.5]	72.0 [62.0;80.2]	< 0.001
LV outflow tract diameter (mm)	2.10 [2.00;2.25]	2.10 [2.00;2.25]	2.20 [2.00;2.26]	0.116
Aortic sinus diameter (mm)	32.0 [30.0;36.0]	32.0 [30.0;36.0]	33.0 [30.0;36.0]	0.607
Sinotubular junction diameter (mm)	28.0 [26.0;32.0]	29.0 [27.0;32.0]	28.0 [25.0;31.0]	0.016
Sinotubular junction diameter < 30 mm	256 (67.5%)	148 (64.1%)	108 (73.0%)	0.090
Tubular aorta diameter (mm)	34.0 [31.0;36.0]	34.0 [31.0;37.0]	33.0 [31.0;36.0]	0.121
Cardiac output and LV function				
LVEF (%)	61.0 [55.5;66.0]	61.0 [55.0;65.0]	61.0 [57.0;67.0]	0.302
LV stroke volume (mL)	69.9±17.6	66.6±17.2	75.1±17.0	< 0.001
LV stroke volume index (mL/m ²)	37.3±8.55	35.1±7.97	40.6±8.36	< 0.001
LV stroke volume index < 35 mL/m ²	155 (40.9%)	118 (51.1%)	37 (25.0%)	< 0.001
LV mass index (g/m ²)	112 [93.0;134]	116 [95.4;139]	103 [87.3;127]	0.001
Relative wall thickness	0,50 [0,41;0,60]	0,48 [0,41;0,60]	0,51 [0,41;0,59]	0.601
LV end-diastolic diameter (mm/m ²)	25.1 [22.6;27.7]	25.1 [22.8;27.8]	24.7 [22.4;27.5]	0.494
LV end-systolic diameter (mm/m ²)	15.7 [13.5;18.0]	15.9 [13.8;18.3]	15.3 [13.2;17.7]	0.108
Left atrial volume index (mL/m ²)	46.7 [36.2;58.4]	47.5 [38.9;60.6]	45.8 [34.0;56.9]	0.006
Systolic pulmonary artery pressure (mm Hg)	34.0 [30.0;43.0]	35.0 [31.0;45.0]	33.0 [28.0;39.2]	0.004

Data are expressed as mean ± SD, number (percentage), or median (IQR). Values in **bold** indicate p < 0.05. AVAi = indexed aortic valve area, ELI = energy loss index, LV = left ventricle, VTI = velocity time integral, LVEF = left ventricular ejection fraction, RV = right ventricle

Table S1. Baseline characteristics of the propensity-score matched patients with low gradient AS according to reclassification by ELI

	All	Severe AS by ELI	Moderate AS by ELI	P-value
	N=292	N=146	N=146	
Demographic and clinical data				
Age (years)	79.0 [74.0;85.0]	80.0 [74.0;85.8]	79.0 [73.0;85.0]	0.689
Women	175 (59.9%)	87 (59.6%)	88 (60.3%)	1.000
Body surface area (kg/m ²)	1.85 [1.71;1.98]	1.85 [1.71;1.98]	1.85 [1.70;1.98]	0.891
Systolic blood pressure (mm Hg)	140 [128;150]	140 [120;150]	140 [130;150]	0.268
History of hypertension	229 (78.4%)	114 (78.1%)	115 (78.8%)	1.000
Coronary artery disease	106 (36.3%)	66 (45.2%)	40 (27.4%)	0.002
History of atrial fibrillation	109 (37.3%)	60 (41.1%)	49 (33.6%)	0.226
Charlson comorbidity index	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.50]	2.00 [1.00;3.00]	0.407
AS-related symptoms	96 (32.9%)	62 (42.5%)	34 (23.3%)	0.001
AVAi (cm ² /m ²)	0.51 [0.44;0.56]	0.44 [0.39;0.48]	0.56 [0.53;0.58]	<0.001
Sinotubular junction diameter (mm)	28.0 [26.0;31.0]	28.0 [26.0;31.0]	28.0 [25.0;31.0]	0.595
ELI (cm ² /m ²)	0.60 [0.50;0.66]	0.50 [0.44;0.56]	0.66 [0.63;0.70]	<0.001
Transaortic mean pressure gradient (mm Hg)	28.0 [21.0;35.0]	32.0 [25.0;36.0]	25.5 [20.0;31.0]	<0.001
Peak aortic jet velocity (m/sec)	3.40 [3.00;3.73]	3.50 [3.20;3.83]	3.20 [2.81;3.56]	<0.001
LVEF (%)	61.0 [55.0;66.0]	62.0 [55.0;65.0]	61.0 [57.0;67.0]	0.416
LV stroke volume index (mL/m ²)	37.9 [31.6;44.0]	34.9 [29.7;39.8]	40.9 [34.8;45.7]	<0.001

Data are expressed as mean \pm SD, number (percentage), or median (IQR). Values in **bold**

indicate $p < 0.05$. AVAi = indexed aortic valve area, ELI = energy loss index, LV = left

ventricle, VTI = velocity time integral, LVEF = left ventricular ejection fraction,

[Click here to access/download/figure/figure_LVz_ELI.tif](#)

Figure 1

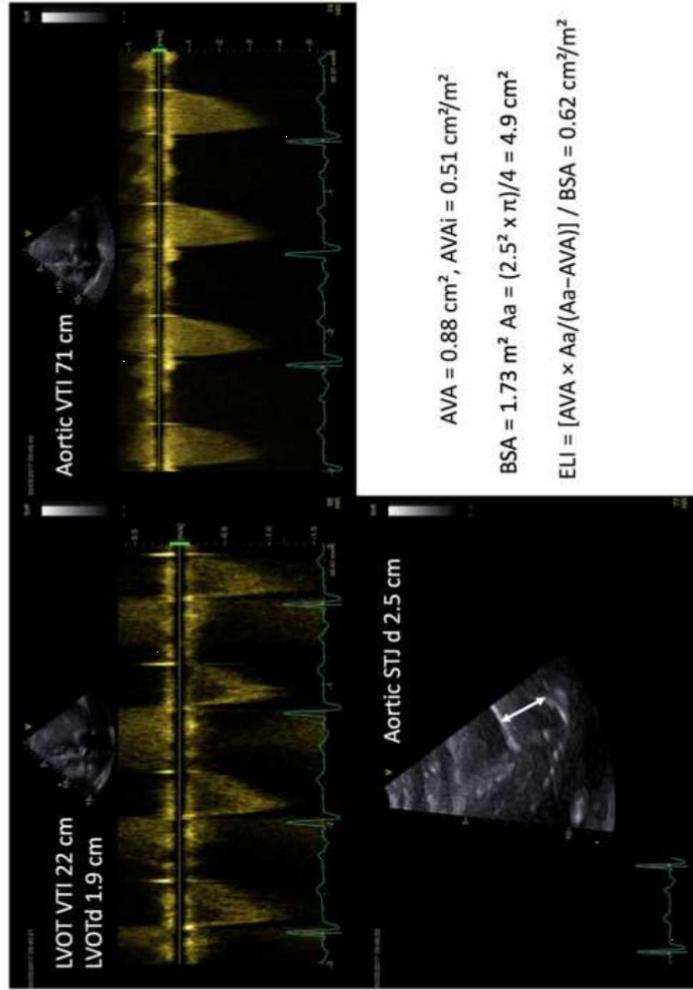


Figure 2A

[Click here to access/download/Figure/FIGURE2A_ELI.tif](#)

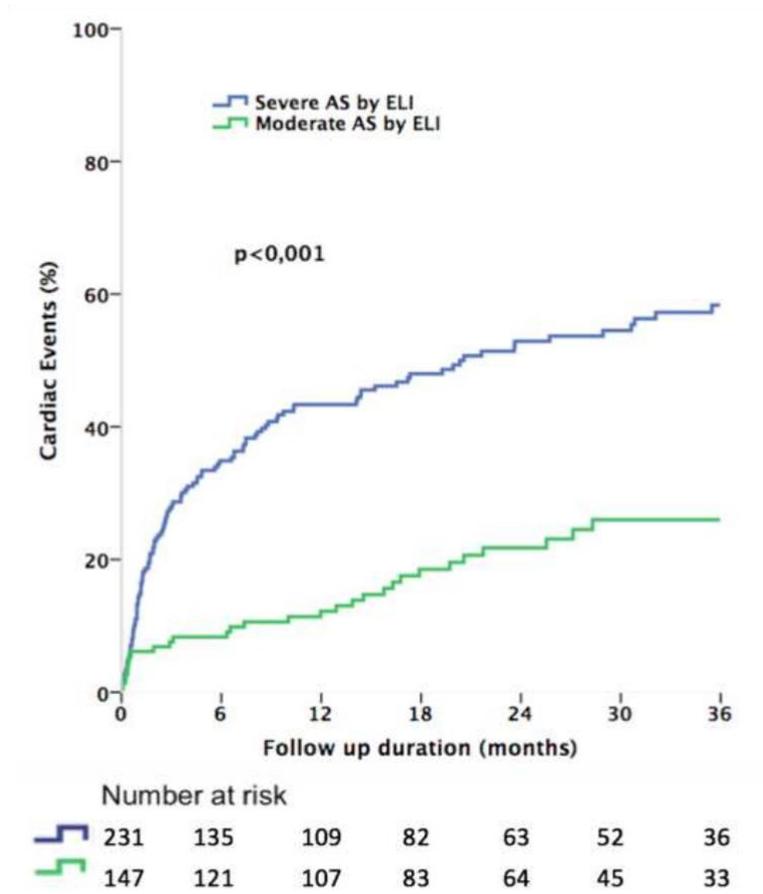


Figure 2B

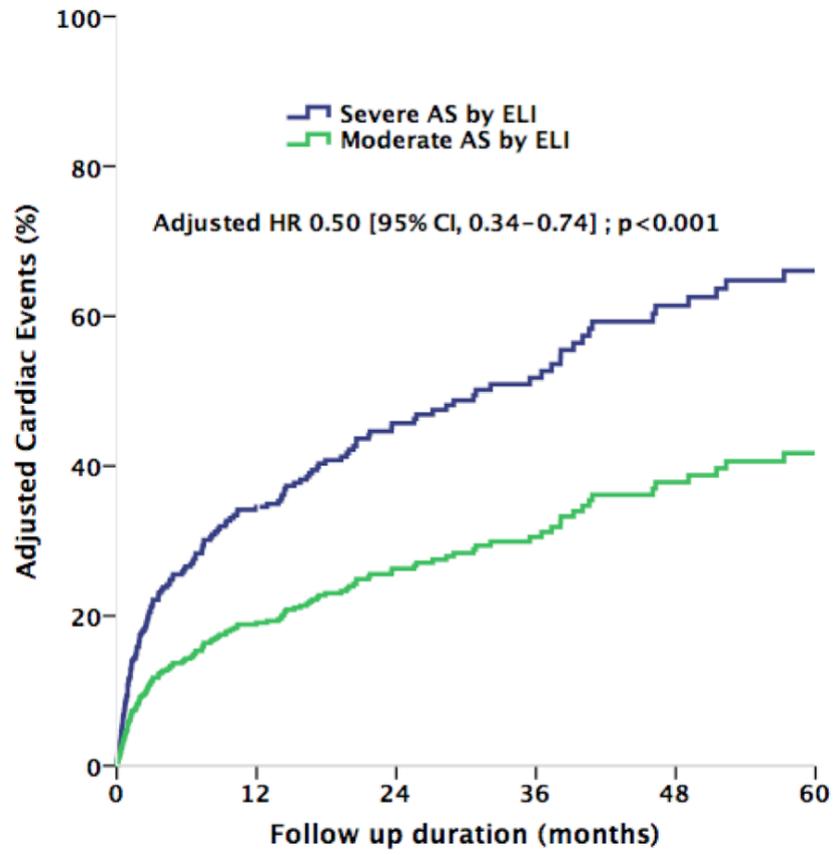


Figure 3A

[Click here to access/download/Figure/Figure3A_ELI.tif](#)

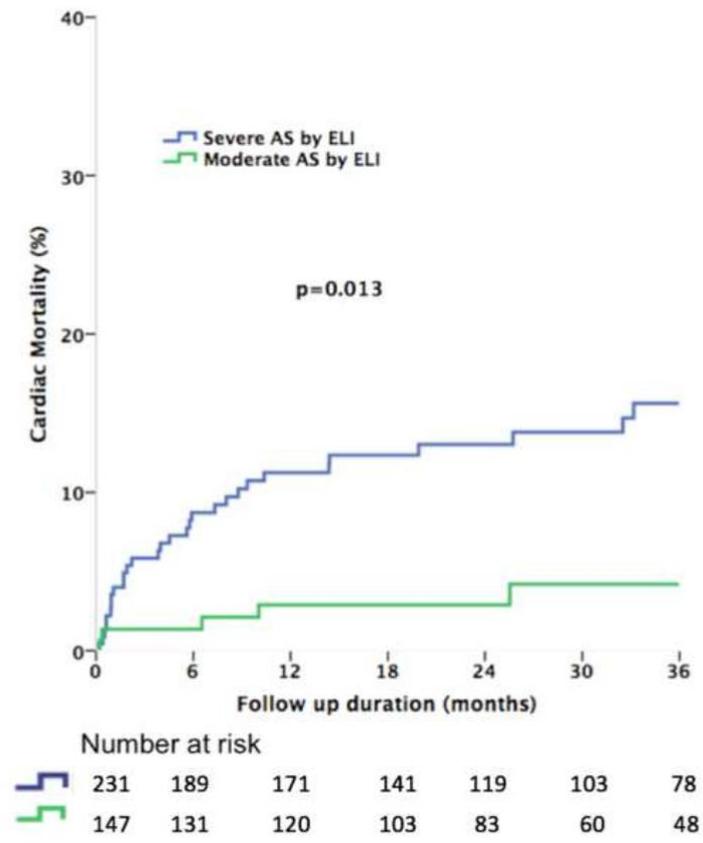


Figure 3B

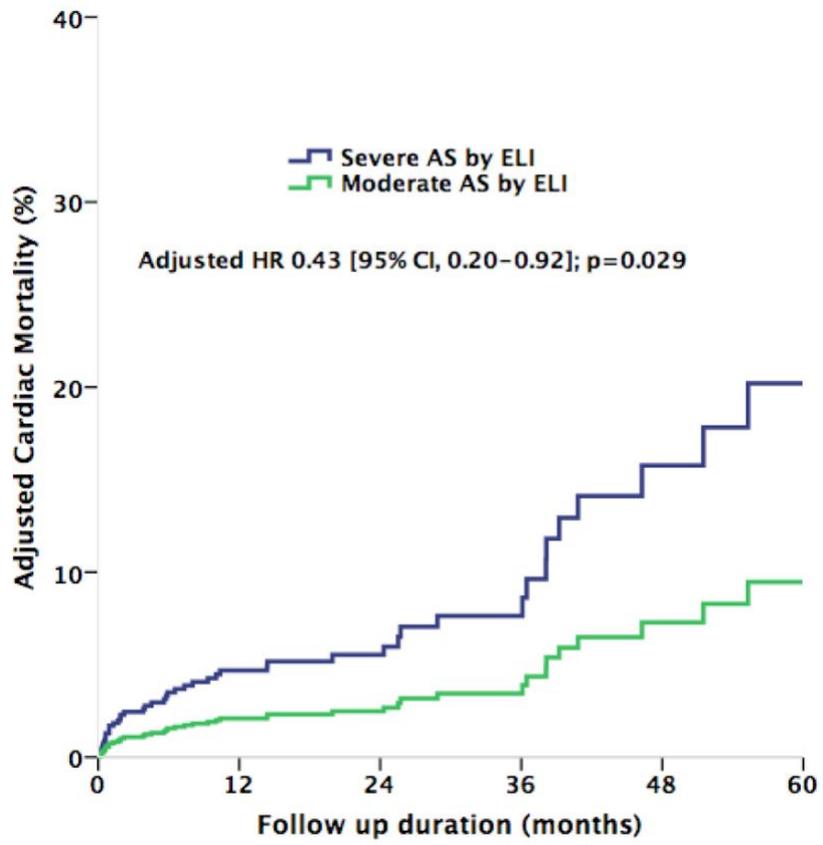


Figure 4

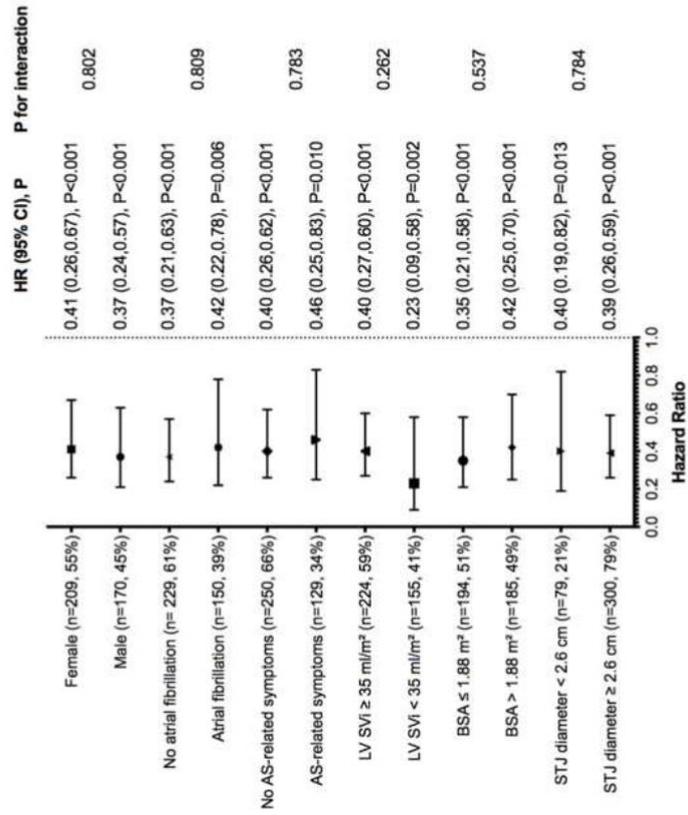


Figure SM 1A

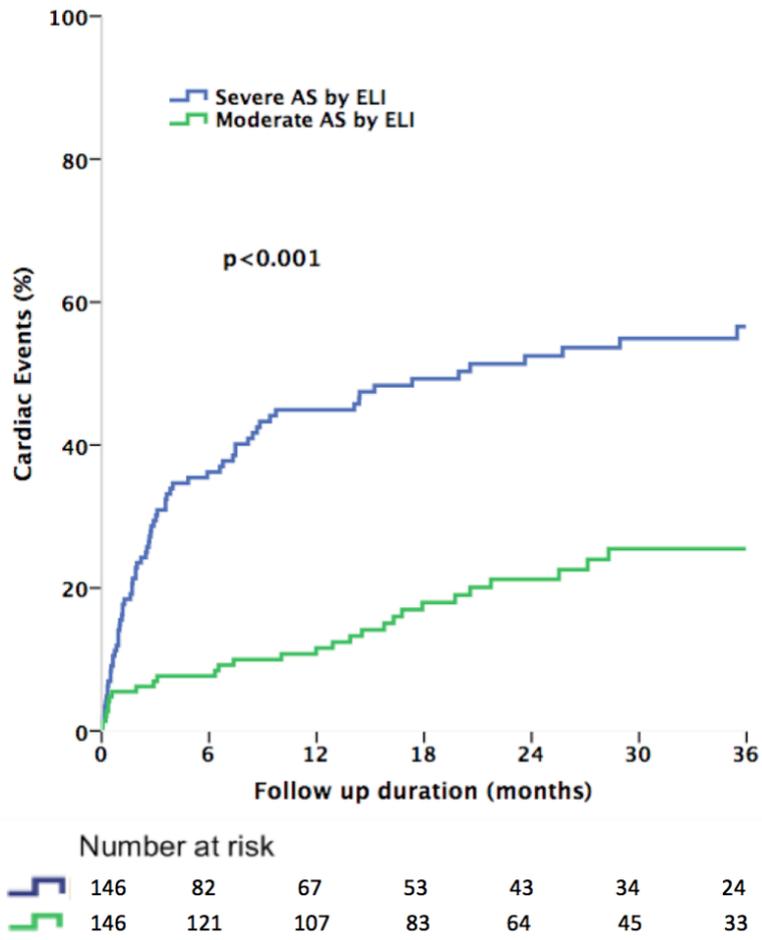
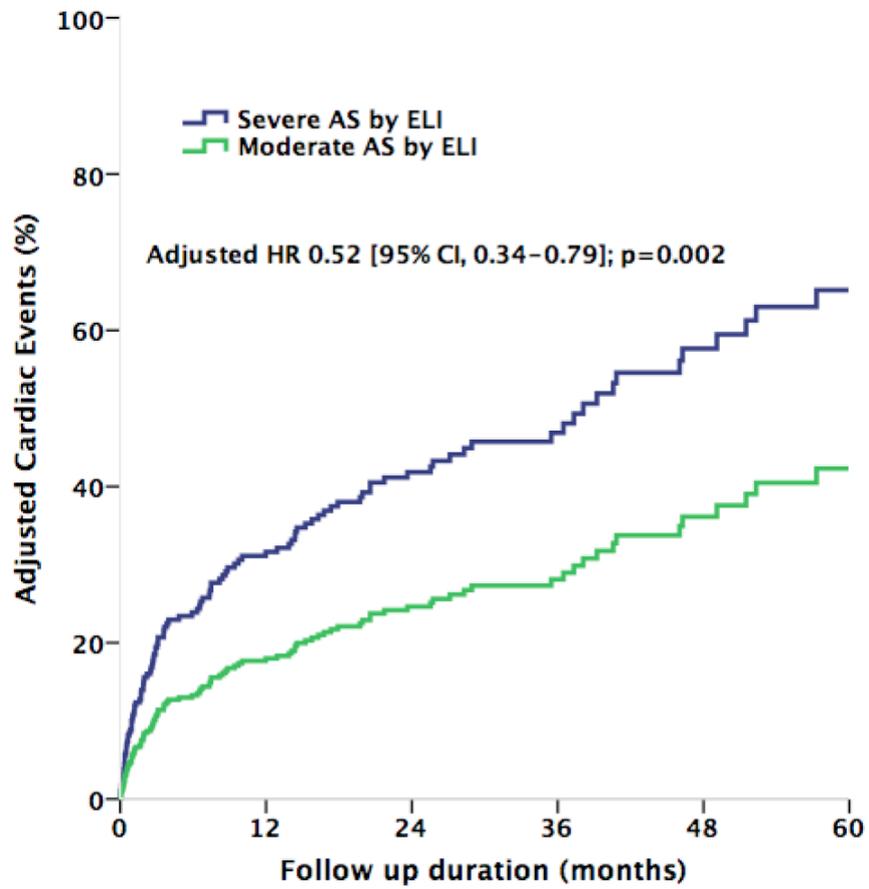


Figure SM 1B



2.3.6 Discussion

Cette étude retrouvait donc une proportion importante de reclassifications (39%) de sténoses serrées à bas gradient en sténoses modérées grâce à la prise en compte de la restitution de pression. Nous avions préalablement rapporté une proportion comparable de reclassifications dans une étude échographique sur un échantillon de plus petite taille (48%, effectif de sténoses à bas gradient 39 patients).(79) De façon cohérente avec le statut de sténose modérée, les patients reclassés présentaient des caractéristiques échographiques de sténoses moins avancées (surface fonctionnelle plus élevée, gradient moyen, vitesse maximale et masse ventriculaire gauche plus faibles), et un meilleur pronostic avec deux fois moins d'événements cardiaques au cours du suivi. Ces résultats restaient valides dans les différents sous-groupes y compris de façon indépendante du débit (débit normal ou bas débit défini par un VES indexé \geq ou $<$ à 35 mL/m², p=0,262). Ces résultats suggèrent donc l'intérêt diagnostique et pronostique de l'ELI dans les sténoses à bas gradient paradoxal, pour différencier des sténoses réellement serrées des sténoses modérées. Le phénomène de restitution de pression est classiquement décrit comme responsable d'une surestimation des gradients en cas de valve modérément sténosante et de racine aortique non dilatée. Son utilisation dans l'évaluation des sténoses à bas gradient paradoxal est particulièrement intéressante car il a été démontré qu'une différence plus importante entre la SF indexée et l'ELI est associée à des vitesses/gradients trans-aortiques plus faibles. Les études hémodynamiques et échographiques ont retrouvé un impact de la restitution de pression proportionnellement plus important dans les sténoses de plus faible degré.(91,95,96,161,162) (**Figure 11**)

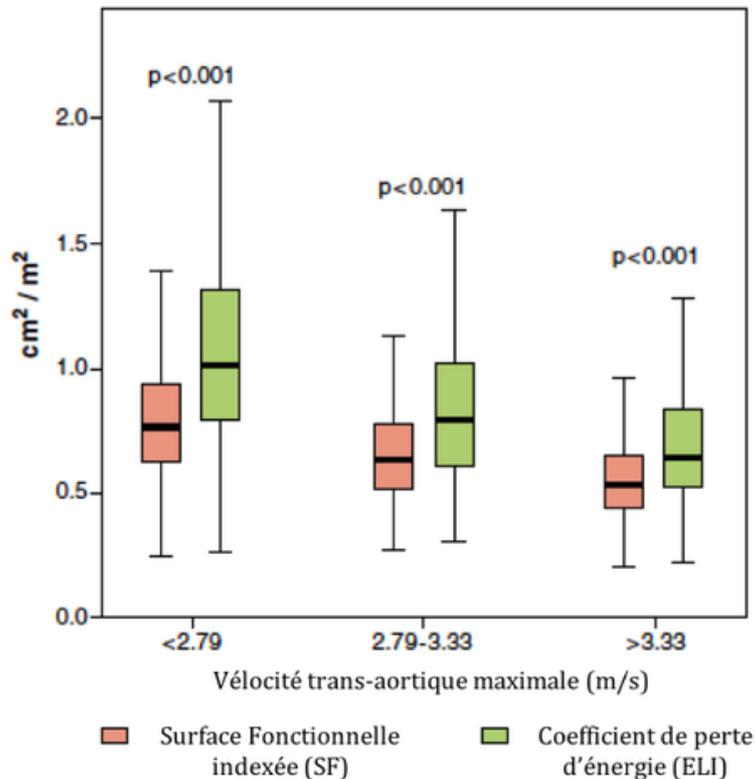


Figure 11. Relation entre la sévérité de la sténose aortique et la différence ELI vs. SF

(D'après Bahlman, Cramariuc, Gerdtz, Gohlke-Baerwolf, Nienaber, Eriksen et al., *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2010).(96)

Surface fonctionnelle indexée obtenue par équation de continuité (SF) et surface indexée corrigée à la restitution de pression (ELI) dans une population de sténoses aortiques asymptomatiques, divisée en tertiles de sévérité selon la vitesse maximale trans-aortique. La surestimation de la sévérité de la sténose par la SF vs. l'ELI est plus importante dans les tertiles inférieurs, i.e. pour des sténoses moins sévères.

Les boîtes représentent les 25° au 75° percentiles de chaque groupe, les lignes horizontales représentent la médiane, les lignes verticales représentent l'intervalle.

ELI, coefficient de perte d'énergie ; SF, surface fonctionnelle

Notre étude n'incluait pas d'évaluation hémodynamique invasive de la sténose aortique.

Cependant, l'évaluation des sténoses aortiques par cathétérisme n'est plus recommandée

de façon systématique en pratique courante, et il a été démontré que les mesures Doppler

corrigées à la restitution de pression (ELCo, ELI) présentent une excellente corrélation

avec la perte d'énergie mesurée de façon invasive ($r_2 > 0.98$). (92)

L'intérêt pronostique de l'ELI dans la sténose aortique asymptomatique a été rapporté de façon contrastée, dans des études présentant cependant des populations différentes.

Dans l'étude SEAS, l'ELI permettait de reclasser près de la moitié des sténoses sévères asymptomatiques en sténoses modérées (47.5% des 1563 patients) et apportait des informations pronostiques additionnelles aux paramètres échographiques conventionnels : l'ELI améliorait de 13% [5-19%] la prédiction des événements aortiques (remplacement valvulaire aortique, hospitalisation pour insuffisance cardiaque liée à une progression de la sténose aortique ou décès cardiovasculaire). Dans le sous-groupe des sténoses discordantes (AVA < 1 cm² et Gmoy < 40 mmHg – 442 patients), un ELI inférieur restait associé à un risque plus élevé d'événements aortiques (remplacement valvulaire aortique, hospitalisation pour insuffisance cardiaque secondaire à la progression de la sténose aortique et décès cardiovasculaire) indépendamment du gradient moyen ou de la vitesse maximale (risque d'événements 3 fois plus important pour un ELI 1 cm²/m² plus bas, HR = 3,41 [IC 95% : 1,01-11,49]). Cependant, en analyse de reclassification, l'ELI n'améliorait pas la prédiction des événements aortiques ou de la mortalité totale dans ce sous-groupe. La population était toutefois différente de notre étude, incluant uniquement des patients asymptomatiques indemnes de pathologie coronaire, vasculaire, de diabète et d'insuffisance rénale.(96,97)

Plus récemment, dans une population de 301 patients présentant une sténose aortique asymptomatique minime à sévère, Yoshida et al. ont rapporté 40% de reclassification de sténoses sévères en sténoses modérées. L'ELI n'améliorait pas la prédiction des événements en comparaison à la surface fonctionnelle indexée dans la population totale, mais stratifiait un sous-groupe à haut risque, chez les patients présentant une SF indexée et un ELI < 0,6cm²/m². Dans le sous-groupe des sténoses discordantes (SF indexée < 0,6 cm²/m² et Gmoy < 40 mmHg – 91 patients), l'ELI était associé à la survenue d'événements

cardiovasculaires en analyse univariée et présentait un avantage en comparaison à la surface fonctionnelle indexée, confirmant l'intérêt de ce paramètre dans les sténoses modérées à sévères ou discordantes.(98)

Des études prospectives complémentaires sur l'impact pronostique de l'ELI dans les sténoses paradoxales seront nécessaires afin d'inclure ce paramètre à l'approche intégrée proposée dans les recommandations.

3 Pronostic et timing opératoire dans les sténoses aortiques serrées

Une fois la sévérité de la sténose confirmée, il convient d'évaluer l'indication d'un remplacement valvulaire aortique.

3.1 Rétrécissement aortique symptomatique

3.1.1 Indications d'intervention

Les patients présentant des symptômes liés à la sténose - dyspnée, douleur thoracique, lipothymie ou syncope à l'effort - relèvent d'une indication chirurgicale de classe IB (**Tableau 4**), en l'absence de comorbidités sévères grevant le pronostic à moins d'un an ou ne permettant pas d'espérer une amélioration de la qualité de vie ou de la survie après l'intervention (recommandation de classe IIIC).(39) En effet, le pronostic des sténoses serrées symptomatiques est défavorable à court terme (survie estimée à 50% à 2 ans, 20% à 5 ans) et la mortalité périopératoire est faible (1 à 3 % de mortalité à 30 jours post-opératoires pour un remplacement valvulaire aortique isolé chez les patients de moins de 70 ans).(163)

Tableau 4. Indications d'intervention dans la sténose aortique serrée ESC/EACTS 2017

Sténose aortique symptomatique	Classe	Niveau
Patient symptomatique avec sténose serrée, haut gradient (gradient moyen ≥ 40 mmHg ou vitesse maximale ≥ 4 m/s)	I	B
Patient symptomatique avec sténose serrée, bas débit, bas gradient (< 40 mmHg), fraction d'éjection altérée, réserve contractile, après exclusion d'une pseudo-sténose	I	C
Patient symptomatique avec sténose serrée, bas débit, bas gradient (< 40 mmHg), fraction d'éjection préservée, après confirmation de la sévérité de la sténose (Tableau 2)	IIa	C
Patient symptomatique avec sténose serrée, bas débit, bas gradient (< 40 mmHg), fraction d'éjection altérée, sans réserve contractile, en particulier si le score calcique scannographique confirme la sévérité	IIa	C
Déconseillé si patient avec comorbidités sévères chez qui il est peu probable que l'intervention améliore la qualité de vie ou la survie	III	C
Sténose aortique asymptomatique (uniquement pour les patients éligibles à un remplacement valvulaire chirurgical)		
Patients avec sténose aortique serrée et dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $< 50\%$) sans autre cause	I	C
Patients avec sténose serrée et test d'effort anormal avec symptômes d'effort clairement reliés à la sténose aortique	I	C
Patients avec sténose serrée et test d'effort anormal avec baisse de la pression artérielle en dessous du niveau initial	IIa	C
Patients avec sténose serrée, fraction d'éjection normale, risque chirurgical bas et un des paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Sténose très sévère : $V_{max} > 5,5$ m/s • Calcifications valvulaires sévères et progression rapide $V_{max} \geq 3,3$ m/s/an • BNP très élevé (> 3 fois la norme pour l'âge et le sexe) confirmé par plusieurs mesures sans autre explication • Hypertension pulmonaire sévère (PAPs > 60 mmHg) confirmée par plusieurs mesures sans autre explication 	IIa	C
Remplacement valvulaire concomitant d'une autre chirurgie cardiaque ou aortique		
Patient avec sténose serrée ayant une indication chirurgicale pour pontage, chirurgie de l'aorte ascendante ou d'une autre valve	I	C
Patient avec sténose modérée ayant une indication chirurgicale pour pontage, chirurgie de l'aorte ascendante ou d'une autre valve après discussion médico-chirurgicale	IIa	C

FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; V_{max} , vitesse maximale ; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique

- En cas de sténose à bas gradient et fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée, l'échographie dobutamine à faible dose, en plus de confirmer la sévérité de la sténose (sténose réellement serrée à bas gradient vs. pseudo-sténose), permet d'évaluer la réserve contractile afin d'estimer le risque chirurgical et les capacités de récupération de la fonction ventriculaire gauche en post-opératoire :

o En cas de sténose serrée avec réserve contractile, le remplacement valvulaire aortique (chirurgical ou percutané) améliore la survie et le statut fonctionnel (indication de classe IC), au prix d'une mortalité périopératoire acceptable.(164)

o En cas de sténose serrée sans réserve contractile, la mortalité périopératoire est élevée, rapportée à plus de 20% dans des études conduites dans les années 2000 (22-38% en l'absence de réserve contractile vs. 5-8% en présence de réserve contractile).(156,164-167) Le remplacement valvulaire peut toutefois améliorer, certes à moindre degré, le pronostic en comparaison au traitement médical (survie à 5 ans $54\pm 7\%$ vs. $13\pm 7\%$, $p=0,001$),(166) ainsi que le statut fonctionnel et la fonction ventriculaire gauche grâce à la levée de la post-charge.(156) Une intervention peut être considérée au cas par cas, en particulier si le score calcique scannographique apporte une confirmation supplémentaire de la sévérité de la sténose (indication de classe IIaC). La présence d'un gradient moyen inférieur à 20 mmHg a été retrouvée comme un facteur supplémentaire de mauvais pronostic et doit faire remettre en cause une intervention au profit du traitement médical.

La récupération de la fonction ventriculaire gauche en post-opératoire dépendra également de la cause de l'altération de la fonction ventriculaire gauche. Elle sera meilleure en cas de cardiopathie valvulaire isolée liée à une augmentation excessive de la post-charge, qu'en cas de cardiopathie ischémique avec large séquelle d'infarctus sans viabilité résiduelle.

o En cas de pseudo-sténose, le pronostic est lié à l'insuffisance cardiaque plutôt qu'à la valvulopathie et la prise en charge comprend le traitement de l'insuffisance cardiaque et un suivi évolutif de la valvulopathie.

- En cas de sténose à bas-débit, bas-gradient et fraction d'éjection préservée, une intervention sera considérée uniquement après avoir suivi l'ensemble de l'approche intégrée recommandée pour confirmer la sévérité de la sténose et en présence de symptômes évocateurs (indication de classe IIaC).(168) **(Tableau 2)**

3.1.2 Problématique de la détection et de l'imputabilité des symptômes

3.1.2.1 *Connaissance et reconnaissance des symptômes*

Pour que les patients présentant une sténose aortique serrée symptomatique puissent bénéficier d'une prise en charge interventionnelle, encore faut-il reconnaître les symptômes et faire la preuve de leur lien avec la sténose aortique.

Une étude a été menée par notre équipe dans la région de Lille auprès de médecins généralistes et de 64 patients présentant une sténose aortique modérée à sévère, évaluée comme asymptomatique par évaluation clinique et par échographie d'effort.(169) Les patients et leurs médecins généralistes ont été recontactés 6 mois après leur dernier contact cardiologique pour évaluer leurs connaissances de la pathologie, des symptômes d'alerte et de la marche à suivre en cas d'apparition de ces symptômes. Cinquante-six pour cent des patients interrogés rapportaient la dyspnée comme symptôme d'alerte, et seulement 16% des patients et 14% des médecins généralistes interrogés citaient les 3 symptômes (dyspnée, douleur thoracique, lipothymie/syncope). Moins de 50% des patients affirmaient avoir reçu des informations spécifiques concernant les symptômes et la prise en charge. De plus, plus d'un tiers des patients (36%) ne bénéficiaient pas d'un suivi systématique, ce qui expose au risque de perte de vue. L'éducation thérapeutique et l'intégration dans des réseaux de soins tels que les cliniques de valvulopathies semblent donc cruciales afin de détecter à temps l'apparition de symptômes pouvant conduire à une prise en charge interventionnelle.(169,170)

3.1.2.2 Détection des patients « faussement asymptomatiques »

Les patients peuvent paraître faussement asymptomatiques, masquant leurs symptômes en s'autolimitant et en adaptant inconsciemment leur mode de vie au fil de l'aggravation de la sténose aortique. L'évaluation à l'effort prend ici sa place pour estimer de façon objective la capacité fonctionnelle et les symptômes à l'effort. Le test d'effort doit bien entendu être envisagé uniquement si l'état général et le pronostic extra-cardiaque du patient sont compatibles avec la réalisation de l'effort et si le patient est considéré comme candidat potentiel pour une intervention.(171-173)

Trente à cinquante pour cent des patients dits asymptomatiques avant le test d'effort auront un test d'effort anormal.(171) Il faut souligner que les études rapportant un mauvais pronostic d'un test d'effort anormal ont été hétérogènes en termes de protocole d'exercice, de définition des critères de positivité du test, des critères de jugements et de sévérité de la sténose. Ces études comportaient pour la plupart des petites cohortes d'une centaine de patients. Elles rapportaient cependant toutes des résultats concordants sur la valeur pronostique péjorative d'un test d'effort anormal. De plus, une méta-analyse de Rafique et al. a rapporté un risque de mortalité cardiaque six fois supérieur en cas de test d'effort anormal, avec une bonne sensibilité d'un test d'effort positif pour prédire le risque d'événements cardiaques (75%) et une excellente sensibilité pour prédire le risque de mort subite (100%).(171,174)

Malgré la proportion importante de patients faussement asymptomatiques, et bien que les bénéfices diagnostiques, pronostiques et la sécurité du test d'effort soient bien établis, relativement peu de patients asymptomatiques ont un test d'effort en pratique clinique. L'Euro Heart Survey rapportait qu'un test d'effort n'était réalisé que chez 5,7% des patients présentant une sténose aortique serrée asymptomatique.(7)

Une indication interventionnelle est retenue en cas de test d'effort anormal démasquant des symptômes reliés à la sténose aortique (classe IC) ou provoquant une baisse de la pression artérielle en dessous de la valeur de repos (classe IIaC).(39,174–176)

Au-delà du test d'effort classique sur tapis, l'échographie d'effort sur cycloergomètre en position semi-couchée permet une évaluation plus complète de la réponse hémodynamique à l'effort.(177) En plus de l'évaluation clinique et électrique, elle permet d'étudier les paramètres valvulaires, ventriculaires et les pressions de remplissage à l'effort. La constatation objective d'une altération de ces paramètres lors de l'échographie d'effort facilite l'interprétation de la positivité de l'épreuve d'effort, la dyspnée d'effort restant un symptôme aspécifique pouvant également résulter d'un manque d'entraînement, d'une coronaropathie sous-jacente ou d'une pathologie extra-cardiaque. De nombreux paramètres ont été étudiés afin d'évaluer l'intérêt additionnel de l'échographie d'effort. (**Tableau 5**) (172,173,178–187) Il en ressort qu'une compli-ance valvulaire réduite et une altération de la réserve contractile contribuent aux anomalies du test d'effort chez des patients a priori asymptomatiques.

Tableau 5. Études évaluant l'échographie de stress dans la sténose aortique asymptomatique

Auteur Année	N	Type de test Critères d'inclusion	Suivi (mois)	Critères d'évaluation	Facteurs prédictifs
Otto et al. 1997(27)	123	ETT post-effort Vmax > 2,5 m/s, FEVG > 50%	30±17	Décès ou RVA	Vmax repos, Progression Vmax, Score de capacité fonctionnelle, Pas de prédicteur indépendant dans les paramètres d'effort
Das et al. 2003(179)	86	ETT Dobutamine + test d'effort sur tapis SF < 1,2 cm ² , FR > 28%	-	Symptômes d'effort	Compliance valvulaire aortique abaissée, ΔSF plus faible
Lancellotti et al. 2005(173)	69	ETT d'effort SF < 1 cm ² , FEVG normale*	15±7	Décès cardiaque, RVA, Symptômes, Hospitalisation pour IC	ΔGmoy ≥ 18 mmHg, Test d'effort anormal, SF < 0,75cm ²
Maréchaux et al. 2007(180)	50	ETT d'effort SF ≤ 1 cm ² , FEVG ≥ 50%	11 [2-40]	Survie sans décès cardiovasculaire ou symptômes	Réponse VG anormale (ΔFEVG < 0%)
Van Pelt et al. 2007(181)	20	ETT post-effort Vmax > 3m/s	-	Variation onde S mitrale (Doppler tissulaire) à l'effort	Faible élévation S mitrale (témoin dysfonction VG infraclinique)
Lancellotti et al. 2008(182)	128	ETT d'effort SF ≤ 1 cm ² , FEVG ≥ 50%	-	Épreuve d'effort anormale	ΔFEVG < 0%, ΔGmoy plus important, ΔPAS plus faible ΔSF et ΔDébit cardiaque plus faibles,
Leurent et al. 2009(183)	44	ETT d'effort SF ≤ 0,6 cm ² /m ² , FEVG ≥ 40%	-	Épreuve d'effort anormale	Corrélation plus faible entre ΔSF et ΔDébit cardiaque
Maréchaux et al. 2010(172)	135	ETT d'effort SF < 1,5 cm ²	20 ±14	Décès cardiaque, RVA	Gmoy repos > 35mmHg, ΔGmoy > 20 mmHg
Donal et al. 2011(184)	207	ETT d'effort SF ≤ 1,2 cm ²	-	Épreuve d'effort anormale	SLG repos et ΔSLG repos/effort plus faibles, ΔGmoy repos/effort ≥ 14mmHg
Lancellotti et al. 2012(185)	105	ETT d'effort SF < 0,6 cm ² /m ² , FEVG ≥ 55%	19 ±11	Décès cardiaque, RVA pour symptômes ou dysfonction VG	HTP d'effort (PAPs effort > 60 mmHg)
Masri et al. 2016(186)	533	ETT post-effort SF < 0,6 cm ² /m ² , FEVG ≥ 50%	83±36	Mortalité toute cause	Capacité fonctionnelle (%METs prédits pour âge et sexe), Récupération FC plus lente
Goublaire et al. 2018(187)	148	ETT d'effort Gmoy ≥ 20 mmHg, FEVG ≥ 50%, PAPs ≤ 50mmHg	14±8	Symptômes ou IC secondaires au RAO, RVA	Gmoy repos plus élevé. ΔGmoy et PAPs effort > 60mmHg non prédictifs

RAO, rétrécissement aortique ; N, nombre de patients ; ETT, échographie trans-thoracique ; Vmax, vitesse maximale trans-aortique ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; RVA, remplacement valvulaire aortique ; SF, surface fonctionnelle ; FR, fraction de raccourcissement ; Gmoy, gradient moyen ; Δ, changement entre le repos et l'effort ; PAS, pression artérielle systolique ; SLG, strain longitudinal global ; HTP, hypertension pulmonaire ; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique ; METs, équivalents métaboliques.

*Seuil FEVG non précisé

Une réponse ventriculaire gauche anormale à l'effort a été associée à la survenue de symptômes à l'effort (80% vs. 27%, $p < 0,0001$). Elle témoigne d'une désadaptation à la post-charge qui s'accompagne d'un plus mauvais pronostic.(180) Cette altération de la fonction ventriculaire gauche à l'effort peut résulter de différents mécanismes, parmi lesquels : l'altération du flux sanguin à l'effort, liée à la diminution de la réserve coronaire et l'augmentation de la post-charge du fait de l'obstacle valvulaire qui peut être aggravée par un défaut de vasodilatation périphérique ; la fibrose myocardique et l'hypertrophie ventriculaire gauche, altérant la compliance et diminuant ainsi la réserve de précharge et d'éjection.(188–191)

La dysfonction ventriculaire gauche longitudinale précède généralement l'apparition d'une altération de la fonction radiale. Elle peut être détectée de façon précoce par l'imagerie de déformation, Doppler tissulaire ou speckle tracking. Elle reflète une atteinte sous-endocardique secondaire à l'hypertrophie ventriculaire gauche, à l'ischémie microvasculaire et à la fibrose myocardique.(192–196) L'importance des changements de fonction longitudinale induits par l'effort pourrait prédire une altération de la réserve contractile ventriculaire gauche. La mise en évidence d'une dysfonction longitudinale par doppler tissulaire en échographie post-effort (augmentation plus faible de l'onde S') a été associée à une moins bonne tolérance à l'effort et pourrait constituer un marqueur prédictif de dysfonction ventriculaire gauche précoce.(181) L'impact de la sténose aortique sur la fonction longitudinale a également été étudié par speckle tracking au cours d'une échographie au repos et à l'effort chez 207 patients présentant une sténose aortique modérée à serrée, comparés à 43 sujets contrôles.(184) La fonction longitudinale évaluée par la mesure du Strain Longitudinal Global (SLG) était plus faible au repos chez les patients porteurs d'une sténose aortique, malgré une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale. Un SLG de repos plus faible et un changement de SLG induit par l'effort

plus faible étaient des facteurs prédictifs indépendants d'un test d'effort anormal. Cela témoigne d'une altération de la réserve contractile chez les patients présentant une sténose aortique avec test d'effort anormal. L'association entre ces paramètres et le pronostic nécessitera confirmation par des études longitudinales.

La dysfonction diastolique et l'élévation des pressions de remplissage ventriculaires gauches à l'effort ont également été associées à la survenue de symptômes et à un pronostic défavorable.(197–199) La mesure du rapport E/e' au repos et à l'effort a été rapportée comme une bonne estimation des changements de pression capillaire pulmonaire mesurés de façon invasive.(200)

Une valeur pronostique additionnelle de l'apparition d'une hypertension pulmonaire d'effort a été décrite, avec un risque d'événements cardiaques (décès cardiovasculaire, remplacement valvulaire aortique en raison de symptômes ou dysfonction ventriculaire gauche) doublé en cas de pression artérielle pulmonaire systolique > 60 mmHg à l'effort. La présence d'une hypertension pulmonaire de repos est un facteur de mauvais pronostic y compris après remplacement valvulaire aortique et s'accompagne généralement de symptômes. L'apparition d'une hypertension pulmonaire à l'effort constitue un stade plus précoce de la pathologie. Intervenir avant le développement d'une hypertension pulmonaire chronique pourrait ainsi améliorer le pronostic.(185)

L'étude directe de la réponse valvulaire aortique est également possible au cours de l'échographie d'effort. Une large augmentation du gradient moyen trans-aortique à l'effort (≥ 18 – 20 mmHg) a été décrite comme un facteur pronostique identifiant un sous-groupe de patients asymptomatiques à haut risque. Dans une cohorte de 69 patients porteurs d'une sténose aortique serrée a priori asymptomatique, les patients présentant des événements au cours du suivi (apparition de symptômes, remplacement valvulaire

aortique, décès cardiaque) avaient une élévation plus importante du gradient trans-aortique maximal et moyen à l'effort, une augmentation plus faible de la fraction d'éjection ventriculaire gauche au pic et des symptômes plus fréquents pendant l'exercice (36% de patients faussement asymptomatiques). Une augmentation du gradient moyen à l'effort ≥ 18 mmHg était retrouvée comme un facteur prédictif indépendant d'événements cardiaques, avec une valeur additionnelle de l'échographie d'effort en comparaison à l'échographie de repos et l'épreuve d'effort standard.(173) L'explication physiopathologique avancée était celle d'une élévation plus importante du gradient moyen liée à des sigmoïdes aortiques plus rigides, moins compliantes, avec une augmentation plus faible de la surface valvulaire à l'effort, révélant une pathologie plus sévère. Deux sténoses de même sévérité au repos peuvent réagir de façon différente lors de l'augmentation du flux trans-valvulaire induite par l'effort ou l'infusion de dobutamine. Das et al.(179) avaient retrouvé une association entre la compliance valvulaire (estimée par échographie dobutamine) et l'apparition de symptômes à l'effort (sur tapis) chez 65 patients porteurs d'une sténose aortique modérée ou serrée. La compliance valvulaire n'était pas reliée à la sévérité de la valvulopathie définie au repos, mais était plus faible chez les patients présentant des symptômes à l'effort. Une compliance altérée entraînerait une ouverture plus faible de la valve à l'effort, conduisant à une augmentation plus importante de la charge ventriculaire et ainsi à une moins bonne tolérance à l'effort.

Pour explorer les mécanismes hémodynamiques valvulaires et ventriculaires sous-tendant les anomalies retrouvées à l'effort dans la sténose aortique, les déterminants échographiques d'un test d'effort positif ont été étudiés sur une cohorte de 128 patients porteurs d'une sténose serrée a priori asymptomatique.(182) Quarante-sept pour cent présentaient un test d'effort anormal (i.e. faux-asymptomatiques). Une réponse anormale était associée à une augmentation plus importante du gradient moyen à l'effort et à une

augmentation plus limitée ou une diminution de la fraction d'éjection, évocatrice d'une réserve contractile plus faible et d'une dysfonction ventriculaire gauche latente. L'élévation plus importante du gradient était associée : à une augmentation plus faible de la surface valvulaire à l'effort, compatible avec une compliance valvulaire diminuée, une rigidité valvulaire augmentée ; à une augmentation plus faible de la fraction d'éjection et à l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance mitrale fonctionnelle, traduisant une désadaptation du ventricule gauche à la post-charge. Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude de Donal et al.,(184) qui démontrait qu'une élévation plus importante du gradient moyen trans-aortique à l'effort et une dysfonction longitudinale étaient associées à un test d'effort anormal.

Ces études ont donc mis en évidence l'intérêt de l'échographie d'effort dans la sténose aortique. Cependant, plus d'un tiers des patients avaient un test d'effort anormal (symptômes, baisse de la pression artérielle ou élévation ≤ 20 mmHg, arythmie ventriculaire complexe, sous-décalage du segment ST ≥ 2 mm).

Pour étudier la valeur pronostique respective de l'échographie d'effort par rapport au test d'effort conventionnel, une cohorte multicentrique de 135 patients présentant une sténose aortique au moins modérée (SF $< 1,5\text{cm}^2$), réellement asymptomatiques (test d'effort normal) ont été soumis à une échographie d'effort et suivis sur une durée moyenne de 20 ± 14 mois. Une augmentation du gradient moyen de plus de 20 mmHg à l'effort était retrouvée comme un facteur indépendant de mauvais pronostic (HR = 3,83 [IC 95% : 2,16-6,66] ; $p < 0,0001$). (172) Cette étude confirmait donc la valeur additionnelle de l'échographie d'effort. Par ailleurs, le gradient moyen au pic de l'effort n'était pas corrélé au gradient moyen de repos. Des analyses en sous-groupes sur les sténoses modérées vs. sévères confirmaient la valeur pronostique de l'élévation du gradient à l'effort dans les deux groupes. Une large augmentation du gradient moyen à l'effort était

associée à un risque élevé d'événements à court terme, notamment la nécessité plus rapide de remplacement valvulaire aortique dans le suivi, y compris dans les sténoses modérées. Cela suggérait une progression plus rapide de la valvulopathie chez des patients présentant une valve moins compliant.

Nous avons donc cherché à déterminer si une élévation importante du Gmoy à l'effort est associée à une progression rapide de la sténose chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique modéré ou sévère asymptomatique.

3.1.2.2.1 Travaux personnels : Relation entre l'évolution du gradient à l'exercice et la progression hémodynamique de la sténose aortique

Objectifs : L'objectif principal de l'étude était de déterminer si une élévation importante du gradient moyen trans-aortique à l'échocardiographie d'effort permet de prédire une progression hémodynamique rapide au cours du suivi chez des patients porteurs d'un rétrécissement aortique asymptomatique.

Méthodes : Nous avons identifié rétrospectivement les patients asymptomatiques porteurs d'un rétrécissement aortique modéré ou sévère (surface fonctionnelle aortique < 1,5 cm² ou < 1 cm² respectivement) sans dysfonction ventriculaire gauche, ayant bénéficié d'une échographie d'effort initiale avec test d'effort normal puis d'une échographie de repos au cours du suivi. La relation entre l'élévation du gradient moyen à l'effort et la progression du gradient moyen de repos au cours du suivi a été étudiée.

Résultats : Cinquante-cinq patients ont été inclus (âge moyen 66 ± 15 ans). Quarante-cinq pour cent (n = 25) étaient porteurs d'un rétrécissement aortique sévère. Une augmentation significative du gradient moyen était retrouvée entre le repos et le pic de l'effort (p<0,001). Après un suivi médian de 1,6 [1,1-3,2] ans, le gradient moyen de repos augmentait de 35 ± 13 mmHg à 48 ± 16 mmHg (p<0,0001) avec une augmentation médiane de 5 [1,8-11,1] mmHg/an. L'élévation du gradient moyen à l'effort était corrélée à la progression annuelle du gradient moyen au cours du suivi (r = 0,35 ; p=0,01). La progression de la sténose aortique était plus rapide chez les patients ayant une élévation importante du gradient moyen à l'effort (≥ 20 mmHg) en comparaison aux patients ayant une faible élévation du gradient moyen à l'effort (< 20 mmHg), avec une progression annuelle médiane du gradient moyen de 19 [6—28] vs. 4 [2—10] mmHg/an respectivement (p = 0,002). Des résultats similaires étaient retrouvés dans le sous-groupe des 30 patients présentant un rétrécissement aortique modéré.

Conclusion : Cette étude établit un lien entre l'élévation importante du gradient moyen à l'effort et la progression hémodynamique rapide de la sténose au cours du suivi, chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique asymptomatique. D'autres études seront nécessaires pour établir de façon définitive la place de l'échocardiographie d'effort en comparaison avec les autres marqueurs pronostiques chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique asymptomatique.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



CLINICAL RESEARCH

Relationship between exercise pressure gradient and haemodynamic progression of aortic stenosis



Relation entre l'évolution du gradient à l'exercice et la progression hémodynamique de la sténose aortique

Anne Ringle^a, Franck Levy^b,
Pierre-Vladimir Ennezat^c, Caroline Le Goffic^a,
Anne-Laure Castel^a, François Delelis^a,
Aymeric Menet^a, Dorothee Malaquin^b, Pierre Graux^a,
André Vincentelli^d, Christophe Tribouilloy^{b,e},
Sylvestre Maréchaux^{a,e,*}

^a Service de cardiologie, GCS-groupe des hôpitaux de l'institut catholique de Lille, faculté libre de médecine, université catholique de Lille, 59000 Lille, France

^b Service de cardiologie B, CHU d'Amiens, 80054 Amiens, France

^c Service de cardiologie, CHU de Grenoble, 38000 Grenoble, France

^d Service de chirurgie cardiaque, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^e Inserm U 1088, université de Picardie, 80054 Amiens, France

Received 12 May 2016; received in revised form 2 July 2016; accepted 15 December 2016
Available online 7 April 2017

KEYWORDS

Aortic valve;
Aortic stenosis;
Exercise;
Echocardiography;
Progression

Summary

Background and aims. – We hypothesized that large exercise-induced increases in aortic mean pressure gradient can predict haemodynamic progression during follow-up in asymptomatic patients with aortic stenosis.

Methods. – We retrospectively identified patients with asymptomatic moderate or severe aortic stenosis (aortic valve area < 1.5 cm² or < 1 cm²) and normal ejection fraction, who underwent an

Abbreviations: AS, Aortic stenosis; Exercise Δ MPG, Exercise-induced increase in MPG; MPG, Mean pressure gradient; ESE, Exercise stress echocardiography; Vmax, Peak aortic velocity.

* Corresponding author at: Cardiology department, GCS-groupe des hôpitaux de l'institut catholique de Lille, faculté libre de médecine, université catholique de Lille, rue du Grand-But, 59160 Lomme, France.

E-mail address: sylvestre.marechaux@yahoo.fr (S. Maréchaux).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2016.12.009>

1875-2136/© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

exercise stress echocardiography at baseline with a normal exercise test and a resting echocardiography during follow-up. The relationship between exercise-induced increase in aortic mean pressure gradient and annualised changes in resting mean pressure gradient during follow-up was investigated.

Results. – Fifty-five patients (mean age 66 ± 15 years; 45% severe aortic stenosis) were included. Aortic mean pressure gradient significantly increased from rest to peak exercise ($P < 0.001$). During a median follow-up of 1.6 [1.1–3.2] years, resting mean pressure gradient increased from 35 ± 13 mmHg to 48 ± 16 mmHg, $P < 0.0001$. Median annualised change in resting mean pressure gradient during follow-up was 5 [2–11] mmHg. Exercise-induced increase in aortic mean pressure gradient did correlate with annualised changes in mean pressure gradient during follow-up ($r = 0.35$, $P = 0.01$). Hemodynamic progression of aortic stenosis was faster in patients with large exercise-induced increase in aortic mean pressure gradient (≥ 20 mmHg) as compared to those with exercise-induced increase in aortic mean pressure gradient < 20 mmHg (median annualised increase in mean pressure gradient 19 [6–28] vs. 4 [2–10] mmHg/y respectively, $P = 0.002$). Similar results were found in the subgroup of 30 patients with moderate aortic stenosis.

Conclusion. – Large exercise-induced increases in aortic mean pressure gradient correlate with haemodynamic progression of stenosis during follow-up in patients with asymptomatic aortic stenosis. Further studies are needed to fully establish the role of ESE in the decision-making process in comparison to other prognostic markers in asymptomatic patients with aortic stenosis.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Valve aortique ;
Rétrécissement
aortique ;
Test d'effort ;
Échocardiographie
d'effort ;
Progression

Résumé

Objectifs. – L'objectif principal de l'étude était de déterminer si une élévation importante du gradient moyen trans-aortique à l'échocardiographie d'effort permet de prédire une progression hémodynamique rapide au cours du suivi chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique asymptomatique.

Méthodes. – Nous avons identifié rétrospectivement les patients asymptomatiques porteurs d'un rétrécissement aortique modéré ou sévère (surface fonctionnelle aortique $< 1,5 \text{ cm}^2$ ou $< 1 \text{ cm}^2$) sans dysfonction ventriculaire gauche, ayant bénéficié d'une échographie d'effort initiale avec test d'effort normal puis d'une échographie de repos au cours du suivi. La relation entre l'élévation du gradient moyen à l'effort et la progression du gradient moyen de repos au cours du suivi a été étudiée.

Résultats. – Cinquante-cinq patients ont été inclus (âge moyen 66 ± 15 ans), 45 % ($n = 25$) étaient porteurs d'un rétrécissement aortique sévère. Une augmentation significative du gradient moyen était retrouvée entre le repos et le pic de l'effort ($p < 0,001$). Après un suivi médian de 1,6 [1,1–3,2] ans, le gradient moyen de repos augmentait de 35 ± 13 mmHg à 48 ± 16 mmHg ($p < 0,0001$) avec une augmentation médiane de 5 [1,8–11,1] mmHg/an. L'élévation du gradient moyen à l'effort était corrélée à la progression annuelle du gradient moyen au cours du suivi ($r = 0,35$, $p = 0,01$). La progression de la sténose aortique était plus rapide chez les patients ayant une élévation importante du gradient moyen à l'effort (≥ 20 mmHg) en comparaison aux patients ayant une faible élévation du gradient moyen à l'effort (< 20 mmHg), avec une progression annuelle médiane du gradient moyen de 19 [6–28] vs. 4 [2–10] mmHg/an respectivement ($p = 0,002$). Des résultats similaires étaient retrouvés dans le sous-groupe des 30 patients présentant un rétrécissement aortique modéré.

Conclusion. – Cette étude établit un lien entre l'élévation importante du gradient moyen à l'effort et la progression hémodynamique rapide de la sténose au cours du suivi, chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique asymptomatique. D'autres études seront nécessaires pour établir de façon définitive la place de l'échocardiographie d'effort en comparaison avec les autres marqueurs pronostiques chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique asymptomatique.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Background

Determining the optimum time for valve surgery remains a major challenge in asymptomatic aortic stenosis (AS). Stenosis severity is a major predictor of outcome, and previous reports have demonstrated that peak aortic jet velocity is a strong predictor of outcome in asymptomatic patients with AS [1–4]. Besides baseline stenosis severity, large exercise-induced increases in MPG (exercise Δ MPG) have been associated with an increased risk of death or need for aortic valve replacement motivated by the occurrence of spontaneous symptoms, in both patients with moderate or severe AS [5,6]. It has been suggested that large exercise Δ MPG may reflect a stiffer non-compliant stenotic valve and hence a more advanced stage of the valve disease [5,6]. Rapid haemodynamic progression during follow-up portends a poor outcome in asymptomatic patients with severe AS [2,7,8]. In addition, a substantial proportion of patients with moderate AS progresses rapidly to the severe stage and these patients display excess mortality [2–4]. Given the prognostic importance of large exercise Δ MPG during exercise not only in patients with severe but also with moderate asymptomatic AS [5], we hypothesized that patients with large exercise Δ MPG can predict a faster haemodynamic progression of aortic stenosis during follow-up compared with those with lower exercise Δ MPG.

Methods

Patients

We retrospectively reviewed all exercise stress echocardiography (ESE) examinations that were performed to assess asymptomatic AS from 2010 to 2015. We selected patients who met the following criteria:

- at least moderate AS as defined by an aortic valve area $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ [9];
- ESE performed at baseline;
- availability of a second follow-up Doppler echocardiographic examination without aortic valve replacement.

Severe AS was considered if an aortic valve area was $< 1 \text{ cm}^2$ [9]. Exclusion criteria were:

- abnormal exercise test;
- coexisting moderate/severe valvular disease;
- atrial fibrillation or flutter;
- LV ejection fraction < 0.50 ;
- maximal MPG recorded from right parasternal window;
- inability to perform physical exercise.

Abnormal exercise test was defined as occurrence of limiting breathlessness or fatigue at low workload, angina, dizziness or syncope, fall in systolic blood pressure below baseline and/or complex ventricular arrhythmia during exercise test.

Clinical evaluation included assessment of cardiac and extracardiac comorbidities and current medication at baseline. A comorbidity index summing the patient's individual comorbidities (Charlson score) was calculated [10]. Echocardiographic follow-up was performed when planned in the patient's management or when requested by the patient's referring cardiologist.

Echocardiography

Resting echocardiograms were performed at baseline and follow-up on commercially available ultrasound machines (Philips IE 33, and General Electrics Vivid E9). Left ventricular outflow tract diameter was measured in mid systole on magnified outflow from the parasternal long-axis view. Transvalvular aortic velocity time integral, MPG and peak aortic velocity (Vmax) were obtained using continuous-wave Doppler. Aortic valve area was determined by the continuity equation method using the ratio of the velocity time integral in the left ventricular outflow tract obtained using pulsed-wave Doppler and the velocity time integral across the valve obtained by continuous-wave Doppler, and was indexed to body surface area. In addition, standard echocardiographic parameters were collected according to current EACVI/ASE guidelines on the practice of transthoracic echocardiography [11,12]. Haemodynamic progression of AS was evaluated by the median annualised rate of increase in MPG and Vmax during follow-up.

Exercise stress echocardiography

Exercise stress echocardiographic data were obtained at baseline using a symptom-limited graded maximum bicycle exercise test. Patients laid in semi-supine position on a dedicated ergometer table tilted to 20°. After an initial workload of 20 Watts maintained for 3 min, the workload was increased every 3 min by 20 Watts. A 12-lead ECG was monitored continuously and blood pressure was measured at rest and every 2 min during exercise. The maximum workload (Watts) was recorded. Changes in left ventricular ejection fraction, LV end-diastolic and end-systolic volumes and MPG from rest to peak exercise were obtained.

Statistical analyses

Quantitative variables are expressed as mean \pm standard deviation if normally distributed (as assessed by Shapiro–Wilk test), or median [interquartile range] otherwise and were compared with the Student *t*-test or the Mann–Whitney U test as appropriate. Qualitative variables are expressed as frequencies and percentages and compared using the Pearson's χ^2 or Fisher exact test as appropriate.

To study the evolution between echocardiographic data at baseline and follow-up and the evolution of echocardiographic data from rest to peak exercise, Student paired *t*-test, Wilcoxon signed-rank test or Mac Nemar test were used as appropriate. Linear correlations were studied using the Spearman rank test. A two-tailed *P*-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

Baseline clinical and resting echocardiography data

Fifty-five patients were studied. The clinical characteristics of the population at baseline are depicted in Table 1. Mean

Table 1 Baseline clinical characteristics.

Age (y)	66 ± 15
Female (n, %)	23 (42%)
Body mass index (kg/m ²)	26 [24–29]
Diabetes (n, %)	16 (29%)
Dyslipidaemia (n, %)	32 (58%)
Smokers (n, %)	7 (13%)
Hypertension (n, %)	36 (65%)
Renal failure (n, %)	4 (7%)
Charlson comorbidity index	3 [2–5]
ACE inhibitors (n, %)	34 (62%)
Beta-blockers (n, %)	15 (27%)
Calcium blockers (n, %)	16 (29%)
Diuretics (n, %)	7 (13%)
Statin (n, %)	26 (47%)
Anti-platelet (n, %)	26 (47%)
Anticoagulant (n, %)	5 (9%)

ACE: angiotensin converting enzyme.

age was 66 ± 15 years. Forty-five percent of the study population had severe AS (Table 2). Overall, most patients had concentric LV geometry, type 1 diastolic dysfunction, normal left ventricular filling pressure and mild left atrial dilatation. Seven patients of the study population were in a low flow state as defined by a stroke volume index ≤ 35 mL/m². Among the 25 patients with severe asymptomatic aortic stenosis, 3 were in a low flow state (13%), with 2 having low flow/low gradient AS (8%) and 1 having low

flow/high gradient AS (4%). In the subgroup of patients with moderate AS (AVA between 1.0 and 1.5 cm²), mean aortic valve area was 1.15 ± 0.12 cm² (range 1.0–1.4), mean MPG was 28 ± 8 mmHg (range 16–41), and mean Vmax was 3.4 ± 0.5 m/s (range 2.6–4.3). In the subgroup of patients with severe aortic stenosis (AVA < 1.0 cm²), mean aortic valve area was 0.82 ± 0.12 cm² (range 0.50–0.99), mean MPG was 44 ± 12 mmHg (range 24–72), and mean Vmax was 4.2 ± 0.6 m/s (range 3.1–5.5). Among these patients with an aortic valve area < 1 cm², 19 (76%) had a Vmax of 4 m/s or more and 6 patients (24%) had a Vmax of less than 4 m/s. Similarly, 17 patients (68%) with an aortic valve area < 1 cm² had a MPG of 40 mmHg or more and 8 patients (32%) had an MPG of less than 40 mmHg. Among patients with an aortic valve area between 1 and 1.5 cm², 24 (80%) had a MPG of 20 mmHg or more and 6 patients (20%) had a MPG < 20 mmHg. Twenty patients with an aortic valve area between 1 and 1.5 cm² (67%) had a Vmax of 3 m/s or more and 10 (33%) had a Vmax < 3 m/s.

Exercise stress echocardiography data

Mean workload achieved was 86 ± 31 Watts, and mean exercise duration 10 ± 4 min. ST segment depression occurred in 8 patients (14%). Heart rate, blood pressure and left ventricular ejection fraction increased significantly during exercise while left ventricular end-systolic volume decreased during exercise (Table 3).

Aortic MPG and peak aortic jet velocity significantly increased from rest to peak exercise: from 35 ± 13 mmHg to 46 ± 15 mmHg, and from 3.7 ± 0.7 m/s to 4.3 ± 0.6 m/s

Table 2 Resting echocardiography data.

	Baseline	Follow-up	P-value
Systolic BP (mmHg)	140 [123–142]	135 [120–150]	0.76
Diastolic BP (mmHg)	70 [64–80]	80 [70–80]	0.67
Heart rate (bpm)	75 ± 11	73 ± 12	0.18
LVEDD (mm)	45 ± 5	45 ± 5	0.93
LVESD (mm)	28 ± 6	29 ± 6	0.31
LVEDV (mL)	106 ± 38	116 ± 39	0.004
LVESV (mL)	40 ± 17	43 ± 17	0.068
LVEF (%)	63 ± 6	63 ± 8	0.65
Stroke volume index (mL/m ²)	44 [39–50]	44 [39–49]	0.36
Cardiac output (L/min)	6.4 ± 1.2	5.7 ± 1.2	0.005
LV mass index (g/m ²)	109 ± 29	120 ± 35	0.051
Relative Wall Thickness	0.53 [0.47–0.58]	0.55 [0.49–0.64]	0.05
Dimensionless index	0.25 [0.22–0.30]	0.20 [0.16–0.25]	< 0.001
Aortic valve area (cm ²)	1.00 ± 0.21	0.81 ± 0.22	< 0.001
Aortic MPG (mmHg)	35 ± 13	48 ± 16	< 0.001
Peak aortic jet velocity (m/s)	3.7 ± 0.7	4.4 ± 0.8	< 0.001
E/A ratio	0.74 [0.63–0.99]	0.76 [0.58–1.00]	0.955
Mitral deceleration time (ms)	237 ± 56	250 ± 66	0.24
E/E' ratio	5.4 [4.1–7.9]	5.4 [3.9–9.5]	0.19
LA volume (mL)	69 ± 25	76 ± 22	0.05
PASP (mmHg)	31 [25–34]	33 [27–37]	0.025

BP: blood pressure; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVESV: left ventricular end-systolic volume; LVEF: left ventricular ejection fraction; MPG: mean pressure gradient; E: early diastolic inflow velocity; A: late diastolic inflow velocity; E': early diastolic mitral annular velocity; LA: left atrium; PASP: pulmonary artery systolic pressure.

	Rest	Peak	Changes	P-value
Maximal workload (Watts)	—	86 ± 31	—	—
Exercise duration (min)	—	10 ± 4	—	—
Heart rate (bpm)	75 ± 11	125 ± 21	50 ± 20	< 0.001
Exercise SBP (mmHg)	140 [123–142]	165 [150–188]	30 [10–50]	< 0.001
Exercise DBP (mmHg)	70 [64–80]	80 [80–90]	10 [0–20]	< 0.001
LVEDV (mL)	106 ± 38	114 ± 36	6 ± 24	0.08
LVESV (mL)	43 ± 20	34 ± 16	−7 ± 11	0.006
LVEF (%)	63 ± 6	70 ± 8	6 ± 6	< 0.001
Aortic MPG (mmHg)	35 ± 13	46 ± 15	11 ± 7	< 0.001

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVEF: left ventricular ejection fraction.

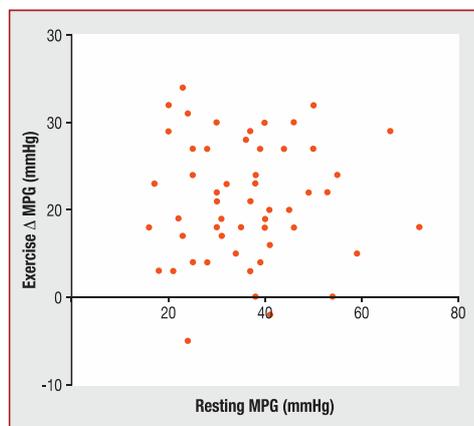


Figure 1. Scatterplot showing the absence of relationship between resting mean pressure gradient (MPG) and exercise-induced changes in MPG.

respectively (both $P < 0.001$). Seven patients (13%) had an exercise Δ MPG ≥ 20 mmHg. Resting MPG was unrelated to exercise Δ MPG ($r = 0.05$, $P = 0.70$, Fig. 1).

Follow-up evaluation

Follow-up resting echocardiography was performed at a median duration of 1.6 [1.1–3.2] years. Significant AS progression was observed as MPG increased from 35 ± 13 mmHg to 48 ± 16 mmHg ($P < 0.0001$, Fig. 2A), and Vmax increased from 3.8 ± 0.6 m/s to 4.4 ± 0.8 m/s. ($P < 0.001$, Fig. 2B). The evolution of resting echocardiographic data during follow-up is depicted in Table 2. Median annualised changes during follow-up in MPG and Vmax were 5 [2–11] mmHg and 0.24 [0.14–0.57] m/s, respectively.

AS progression

Exercise Δ MPG modestly correlated with annualised changes in resting MPG and Vmax during follow-up ($r = 0.35$,

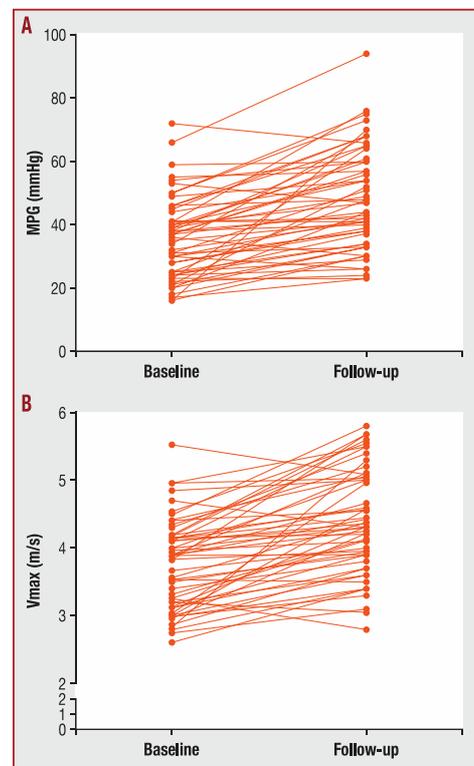


Figure 2. Individual values of resting mean pressure gradient (MPG – A) and aortic jet velocity (Vmax – B) at baseline and follow-up.

$P = 0.01$ and $r = 0.38$, $P = 0.005$). Median annualised changes in resting MPG and Vmax were significantly higher in patients with an exercise Δ MPG ≥ 20 mmHg as compared with those with an exercise Δ MPG < 20 mmHg (19 [6–28] vs. 4

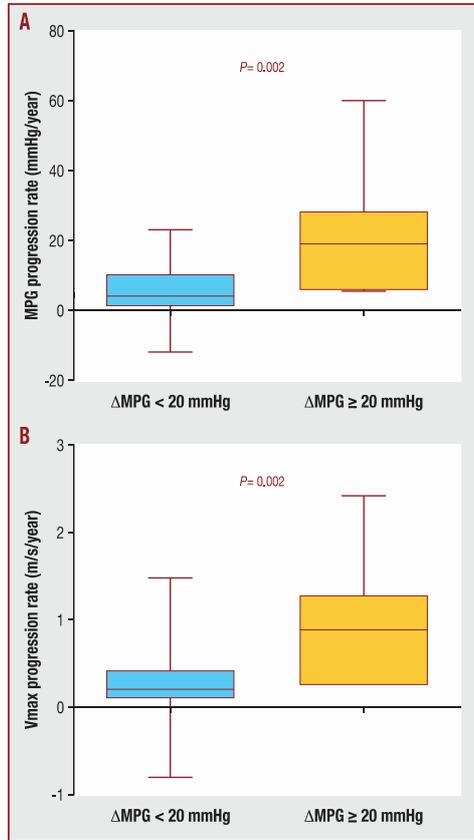


Figure 3. Median annualised changes in resting mean pressure gradient (MPG – A) and aortic jet velocity (Vmax – B) in patients with an exercise Δ MPG \geq 20 mmHg as compared with those with an exercise Δ MPG < 20 mmHg in the overall study population.

[2–10] mmHg/y, $P=0.002$ and 0.89 [0.27–1.27] vs. 0.20 [0.12–0.41] m/s/y, $P=0.002$, respectively, Fig. 3). Importantly, all patients with an exercise Δ MPG \geq 20 mmHg had an annualised progression of aortic stenosis faster than the median value in this study population, i.e. an increase in MPG \geq 5 mmHg/y and an increase in Vmax \geq 0.24 m/s/y.

Among the subgroup of 30 patients with moderate AS, median annualised changes in resting MPG and Vmax were significantly higher in patients with an exercise Δ MPG \geq 20 mmHg as compared with those a Δ MPG < 20 mmHg (19 [8–26] vs. 4 [2–10] mmHg/y, $P=0.009$ and 0.89 [0.44–1.10] vs. 0.21 [0.14–0.41] m/s/y, $P=0.006$, Fig. 4). Sixteen out of 30 patients with moderate AS experienced an increase in resting MPG \geq 5 mmHg/year. Consistently, all patients with moderate AS and an exercise Δ MPG \geq 20 mmHg had an annualised increase in resting MPG \geq 5 mmHg/year and in Vmax \geq 0.24 m/s/year. Fig. 5

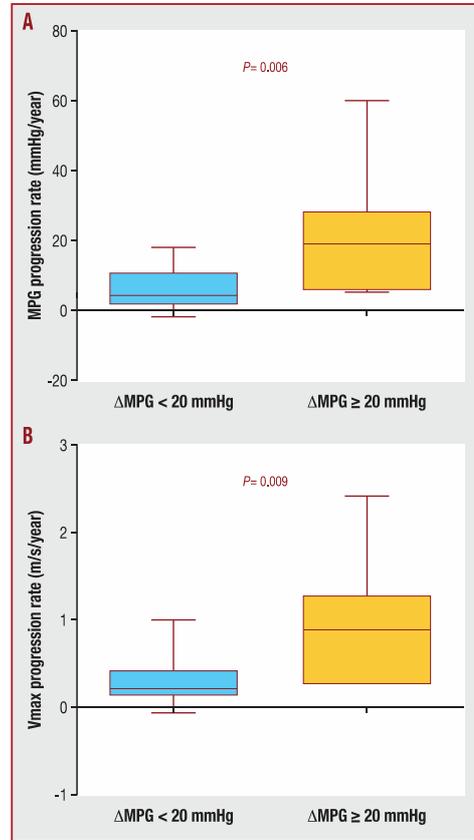


Figure 4. Median annualised changes in resting mean pressure gradient (MPG – A) and aortic jet velocity (Vmax – B) in patients with an exercise Δ MPG \geq 20 mmHg as compared with those with an exercise Δ MPG < 20 mmHg in the subgroup of patients with moderate aortic stenosis.

reports the case of a study patient with moderate AS, showing a large exercise Δ MPG at baseline and subsequent rapid progression of AS during follow-up.

Discussion

The present study reports for the first time the relationship between increase in MPG during exercise and subsequent haemodynamic progression of stenosis during follow-up in asymptomatic patients with AS.

Haemodynamic progression of AS and relation to outcome

Prospective studies have provided various average rates of hemodynamic progression of AS [2–4,7,13]. Older age,

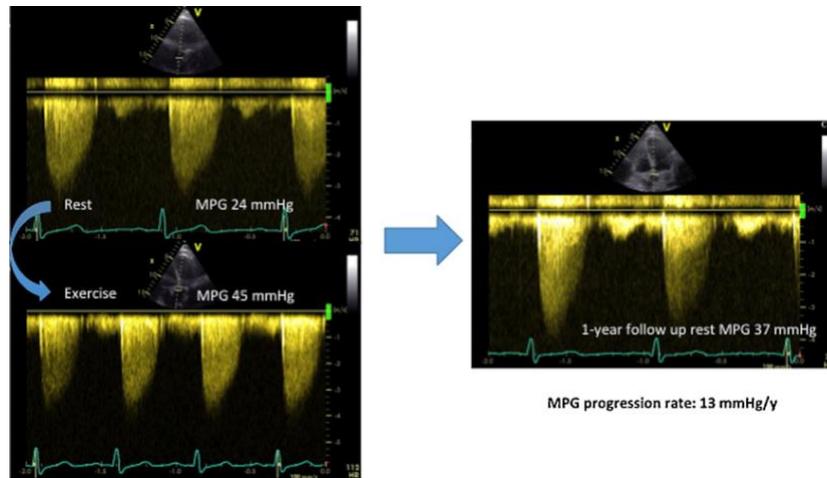


Figure 5. Showing the case of a study patient with moderate AS, with a large exercise Δ MPG at baseline and subsequent rapid progression of AS during follow-up.

coronary artery disease, severe stenosis at baseline and degree of calcifications assessed by echocardiography or cardiac computed tomography have been previously identified as predictors of rapid haemodynamic progression of AS [2,3,13–15]. However, some patients with even mild to moderate AS at baseline may experience a rapid progression of the stenosis [4]. Importantly, rapid haemodynamic progression of AS was identified as a predictor of adverse prognosis independently of baseline severity. Otto et al. [2] showed that the rate of change in jet velocity was an independent predictor of outcome in patients with mild to severe AS. Rosenhek et al. reported a significantly faster haemodynamic progression in patients with an event during follow-up (death or aortic valve replacement necessitated by the development of symptoms) compared with those without event, in both patients with mild to moderate AS [3] and severe AS [8]. Consistently, Nistri et al. [4] also identified the rate of progression as an independent powerful predictor of overall mortality and aortic valve replacement in asymptomatic AS patients.

Exercise stress echocardiography as a predictor of progression

Exercise testing in asymptomatic AS has been found safe and useful to unmask apparently asymptomatic patients [16–19]. The potential additional value of ESE, as compared to a conventional treadmill test, has been previously reported [5,6,20,21]. Current guidelines [9] recommend performing an ESE in severe asymptomatic AS to unmask false asymptomatic patients and assess the increase in MPG with exercise, in order to further stratify disease severity and plan patients' follow-up, with a class IIb recommendation for valve intervention. A significant increase in MPG during ESE (> 18 to 20 mmHg) has been previously related

to a worse prognosis with an increased risk of death or aortic valve replacement during follow-up [5,6]. However, mechanisms underlying MPG changes during exercise in AS are not fully elucidated. Given two stenoses with the same severity at rest, why would one have a larger increase in MPG on exertion? Early works from Otto et al. [22] on changes with exercise in asymptomatic AS, studied by post-treadmill echocardiography, identified different responses to exercise. Some patients showed an increase in orifice area due to increased valve opening during exercise. Conversely, others showed a fixed orifice area, presumably due to stiffer leaflets, corresponding to a more advanced stage of the disease. Exercise changes may well reflect the intrinsic stiffness and pliability of the valve. Das et al. [23] compared resting haemodynamics and valve compliance measured by dobutamine stress echocardiography, and confirmed an association between aortic valve compliance and exercise-limiting symptoms. Valve compliance was not related to resting effective orifice area, and predicted exertional symptoms better than resting parameters [23]. Thus, for a same valve stenosis at rest, a valve with limited compliance produces a larger exercise Δ MPG during ESE and may thereby progress rapidly towards severe and symptomatic AS during follow-up.

Moderate aortic stenosis

Moderate AS is not a benign and uniform process. Outcome widely varies from rapid development of symptomatic severe AS to stable event-free survival for many years [3,24–27]. Otto [26] reported a 17% annual rate of symptom onset, leading to 85% of cardiac events (death or valve replacement) over a five-year follow-up.

Exercise testing and ESE are recommended for risk stratification of asymptomatic patients with severe AS [9]. However, we previously demonstrated that ESE may improve

clinical management not only in patients with severe AS but also in those with moderate AS [5]. We reported a 2.08-fold increase in the risk of events in patients with moderate AS having a Δ MPG \geq 20 mmHg. In the present study, the relationship between large exercise Δ MPG and haemodynamic progression of AS was also demonstrated in the subgroup of patients with moderate AS. These data reinforce the usefulness of ESE for risk stratification of asymptomatic patients with moderate and severe aortic stenosis.

Limitations

Whereas echocardiographic data were prospectively collected, clinical data were obtained by review of medical records. Our study therefore presents the limitations inherent to retrospective analyses. However, diagnosis and follow-up were performed by cardiologists experienced in valvular heart disease. The present study included a small number of patients. Indeed, a substantial number of elderly patients with asymptomatic aortic stenosis cannot exercise and were not included in this study. Accordingly, the study population built with patients able to exercise was relatively young as indicated by a mean age of 66 years. In addition, availability of a second echocardiogram in the participating centres was mandatory for inclusion in the present study. However, among all patients who underwent ESE in the 2 participating centres for asymptomatic aortic stenosis, those with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test at baseline underwent consequently AVR according to current guidelines and did not undergo a second echocardiogram. Moreover, among patients with a normal exercise test, some patients became symptomatic and underwent AVR or died before a second echocardiogram was performed in the participating centers. Only patients with a maximal MPG recorded from the apical view have been included in the present report, as the MPG recorded from right parasternal window cannot be monitored in most cases during exercise. Multislice computed tomography calcium score may help to refine the prediction of aortic stenosis progression but was not available in the present report.

Conclusions

The present study establishes for the first time the link between exercise Δ MPG obtained during ESE and subsequent haemodynamic progression of stenosis during follow-up in patients with moderate or severe asymptomatic AS. Further studies are needed to fully establish the role of ESE in the decision-making process in comparison to other prognostic markers in asymptomatic patients with AS.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1012–7.
- [2] Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262–70.
- [3] Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:199–205, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2003.12.002>.
- [4] Nistri S, Faggiano P, Olivetto I, Papesso B, Bordonali T, Vescovo G, et al. Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care. *Am J Cardiol* 2012;109:718–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.035>.
- [5] Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;31:1390–7, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq076>.
- [6] Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005;112:1377–82, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523274>.
- [7] Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:545–50.
- [8] Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200008313430903>.
- [9] Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–96, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>.
- [10] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [11] Galderisi M, Henein MY, D'hooge J, Sicari R, Badano LP, Zamorano JL, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography: how to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:339–53, <http://dx.doi.org/10.1093/ejehoccard/jev051>.
- [12] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilato J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–70, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
- [13] Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huard V, Benessiano J, et al. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart Br Card Soc* 2015;101:943–7, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307154>.
- [14] Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1992–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.064>.

- [15] Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2010;105:701–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.071>.
- [16] Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2002;11:204–9.
- [17] Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005;26:1309–13, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi250>.
- [18] Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104:972–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.044>.
- [19] Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart Br Card Soc* 2001;86:381–6.
- [20] Maréchaux S, Ennezat P-V, LeJemtel TH, Polge A-S, de Groote P, Asseman P, et al. Left ventricular response to exercise in aortic stenosis: an exercise echocardiographic study. *Echocardiogr Mt Kisco N* 2007;24:955–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8175.2007.00501.x>.
- [21] Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M, et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2012;126:851–9, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088427>.
- [22] Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Burwash IG, Gardner CJ. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1160–7.
- [23] Das P, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur Heart J* 2003;24:1254–63.
- [24] Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987;8:471–83.
- [25] Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988;9(Suppl. E):57–64.
- [26] Otto CM. The difficulties in assessing patients with moderate aortic stenosis. *Heart Br Card Soc* 1999;82:5–6.
- [27] Rashedi N, Otto CM. Aortic stenosis: changing disease concepts. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015;23:59–69, <http://dx.doi.org/10.4250/jcu.2015.23.2.59>.

3.1.2.2.2 Discussion

Nous avons donc retrouvé une relation entre l'élévation importante du gradient moyen à l'effort et la progression hémodynamique de la sténose au cours du suivi, chez des patients porteurs d'un rétrécissement aortique modéré ou sévère asymptomatique. En plus de la valeur pronostique d'une large élévation du gradient moyen à l'effort, l'échographie d'effort pourrait aider à identifier les patients qui progresseront rapidement. Dans cette étude, tous les patients ayant une augmentation de gradient de plus de 20mmHg à l'effort ont montré une progression rapide de la sténose aortique, définie par une élévation du gradient moyen supérieur ou égal à 5 mmHg/an. Aucun autre paramètre clinique, de l'échographie de repos ou d'effort n'était significativement associé à la progression de la sténose aortique. Ces résultats suggèrent également un intérêt de l'échographie d'effort dans les sténoses modérées, dont la progression n'est pas uniforme et qui pourraient bénéficier d'un suivi plus rapproché en cas de facteurs de progression rapide identifiés (55% de « progresseurs rapides » avaient une sténose modérée).

Sur le plan physiopathologique, l'élévation du gradient moyen au cours de l'exercice peut résulter d'une plus grande rigidité valvulaire, d'une moindre compliance, i.e. d'un orifice valvulaire « fixé » dont l'ouverture n'augmente pas au cours de l'effort, ainsi que de l'augmentation du débit trans-aortique à une fréquence cardiaque donnée. Dans une cohorte de 44 sténoses serrées ($SF \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) asymptomatiques, Leurent et al. ont retrouvé une augmentation de la surface fonctionnelle ($+0,15 \pm 0,24$ vs. $-0,04 \pm 0,18 \text{ cm}^2$, $p=0,015$) et du débit cardiaque ($+4,3 \pm 1,8$ vs. $+2,9 \pm 2 \text{ L/min}$, $p=0,04$) à l'effort plus importante en cas de test d'effort normal. La corrélation entre ces deux paramètres était également plus importante en cas de test d'effort normal ($r = 0,67$ vs. $r = 0,51$; $p = 0,04$). Les données de l'échographie de repos n'étaient pas corrélées aux résultats du test

d'effort. Ces résultats suggéraient une participation combinée du débit cardiaque et de la compliance valvulaire dans la tolérance à l'effort. Pour un degré de sténose donné au repos : l'augmentation de la surface valvulaire à l'effort, témoignant d'une valve COMPLIANTE, et l'augmentation du débit cardiaque à l'effort, témoignant d'une bonne adaptation du ventricule gauche à l'effort, seraient associées à un test d'effort normal, et donc à un meilleur pronostic.(183)

En raison de la relation étroite entre le gradient moyen et le débit trans-aortique, les changements de gradient induits par l'exercice doivent être interprétés en tenant compte des changements de volume d'éjection systolique. En cas d'augmentation importante du volume d'éjection systolique durant l'exercice, le gradient pourrait augmenter même en présence d'une valve COMPLIANTE. La valeur pronostique d'une élévation modérée du gradient moyen à l'effort apparaît donc plus discutable, car elle peut être simplement liée à l'augmentation du débit cardiaque à l'effort plutôt qu'à la compliance intrinsèque de la valve. En outre, l'étude des changements de débit au cours de l'effort apporte une valeur pronostique additionnelle dans la sténose aortique, l'absence d'augmentation du volume d'éjection systolique ou de la fraction d'éjection étant reliée à un mauvais pronostic.(172,173,180)

Une large élévation du gradient moyen à l'effort est rapportée dans les recommandations comme facteur de mauvais pronostic mais n'a pas été retenue dans les indications interventionnelles des dernières recommandations compte-tenu des controverses des études récentes.(39)

3.1.2.2.3 Perspectives

Ces dernières années, la valeur additionnelle de l'échographie d'effort a été débattue.

Masri et al.(186) ont conduit une large étude sur 533 patients porteurs d'une sténose aortique sévère ($SF < 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) asymptomatique, évaluant la valeur additionnelle de l'échographie post-effort par rapport au test d'effort seul. Ils ne retrouvaient pas de valeur pronostique additionnelle des paramètres échographiques par rapport au simple test d'effort, y compris pour l'élévation du gradient moyen à l'effort $> 20 \text{ mmHg}$. Les facteurs associés à un risque accru de mortalité toute cause étaient une capacité fonctionnelle plus faible (estimée par le pourcentage d'équivalents métaboliques [METs] prédits pour l'âge et le sexe) et une récupération plus lente (évaluée par la diminution de fréquence cardiaque en récupération). La valeur pronostique de ces deux paramètres avait été préalablement décrite dans d'autres pathologies évaluées à l'effort.(201–203) Les auteurs concluaient que le poids des variables du test d'effort standard l'emportait sur les données valvulaires. On peut cependant noter certaines limites à la comparaison de cette analyse avec les études précédemment réalisées sur l'évaluation de la sténose aortique par échographie d'effort. Malgré un large effectif, il s'agissait d'une étude rétrospective avec une très longue période d'inclusion (11 ans). Le gradient moyen trans-aortique au pic de l'effort n'était disponible que chez la moitié des patients (53%). Les données échographiques étaient acquises en post-effort, avec une potentielle sous-estimation du gradient au pic de l'effort (Gmoy au pic $44 \pm 12 \text{ mmHg}$ dans une cohorte de sténoses serrées, vs. $35 \pm 11 \text{ mmHg}$ au repos). Le critère de jugement principal (critère dur de mortalité toute cause) était différent des études précédentes ayant évalué la valeur de l'échographie d'effort dans la sténose aortique (critères composites incluant décès cardiaque, RVA, \pm symptômes, \pm hospitalisation pour insuffisance cardiaque). Enfin, la

capacité fonctionnelle est un paramètre aspécifique et son impact sur la mortalité totale peut potentiellement résulter d'une pathologie extra-valvulaire.

Goublaire et al.(187) ont également remis en cause la valeur additionnelle de l'échographie d'effort. Cent quarante-huit patients présentant une sténose modérée ou sévère ont été évalués par échographie de repos et d'effort. Parmi les paramètres échographiques, seul le gradient moyen de repos était prédictif d'événements (défavorable en cas de gradient moyen > 40 mmHg ; HR = 1,07 [IC 95% : 1,04-1,10] ; $p < 0.0001$). En revanche, la survie sans événement n'était pas différente en cas de large augmentation du gradient moyen à l'effort (> 20 mmHg ; $p = 0,90$) ou d'apparition d'une hypertension pulmonaire d'effort (pression artérielle pulmonaire systolique > 60 mmHg ; $p = 0,53$). Comme évoqué précédemment, les auteurs avançaient l'hypothèse que les changements de gradient moyen trans-aortique à l'effort sont liés non seulement à la compliance de la valve mais également à la réserve contractile du ventricule gauche et à l'augmentation du débit trans-aortique à l'effort. L'intégration de ces facteurs jouant des rôles opposés pourrait expliquer la difficulté à démontrer la valeur pronostique de ce paramètre. Concernant l'hypertension pulmonaire d'effort, la première limite semble être la faisabilité de cette mesure au pic de l'effort : la pression pulmonaire systolique au pic de l'effort n'était obtenue que chez 59% des patients ce qui peut limiter la portée des résultats dans l'ensemble de la cohorte. Par ailleurs, la valeur de l'hypertension pulmonaire au pic de l'effort doit être interprétée avec précaution, car elle peut être constatée chez des sujets sains. Dans une étude portant sur 70 volontaires sains soumis à une échographie d'effort, Mahjoub et al.(204) ont retrouvé une pression artérielle pulmonaire systolique ≥ 60 mmHg chez 36% des patients âgés de 60 à 70 ans et chez 50% des plus de 70 ans. Enfin, on peut souligner que les critères de jugement étaient différents

des études précédentes ayant rapporté ces facteurs comme pronostiques, n'incluant pas la mortalité toute cause ou la mortalité cardiaque mais un critère combiné (remplacement valvulaire aortique, symptômes ou insuffisance cardiaque).

Compte-tenu des limites inhérentes à ces différentes études, des études prospectives multicentriques sur de plus larges effectifs de patients seront nécessaires afin d'affiner la stratification du risque par l'échographie d'effort dans la sténose aortique asymptomatique.

3.1.2.3 Imputabilité des symptômes à la sténose aortique

Chez certains patients, il peut être difficile de déterminer si les symptômes sont réellement liés à la sténose aortique ou plutôt à une pathologie cardiaque associée (cardiopathie hypertensive, coronaropathie, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée) ou à une pathologie extra-cardiaque (pathologie respiratoire, déconditionnement à l'effort, obésité). En effet, la sténose aortique touche majoritairement des patients âgés et les symptômes, en particulier la dyspnée, sont aspécifiques. Dans ce contexte, l'épreuve d'effort métabolique peut apporter des éléments complémentaires au test d'effort traditionnel en évaluant de façon objective, reproductible et sûre les capacités fonctionnelles par la mesure des échanges gazeux et de la consommation maximale d'oxygène (VO_2). (205,206)

Le pic de VO_2 reflète la capacité maximale de transport et de consommation d'oxygène. Ainsi, dans la sténose aortique, la VO_2 reflète l'impact de la sténose sur les capacités cardiaques de transport d'oxygène et de nutriments vers les tissus. (207,208) Le pic de VO_2 , ainsi que la pente d'augmentation de la ventilation sur le volume expiré de CO_2 (VE/VCO_2) ont été associés au pronostic dans l'insuffisance cardiaque et peuvent améliorer l'évaluation des capacités fonctionnelles dans d'autres valvulopathies telles que l'insuffisance mitrale. (209,210)

Dans des cohortes de sténoses aortiques modérées ou serrées a priori asymptomatiques, un pic de VO_2 abaissé a été rapporté chez 26% à 66% des patients. (196,211-214) Un pic de VO_2 abaissé a également été corrélé à un test d'effort anormal, (215,216) à la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche longitudinale, (196) et à un risque accru d'événements cardiaques (décès ou remplacement valvulaire aortique). (214) Dans une cohorte de 43 patients porteurs d'une sténose aortique serrée asymptomatique ($SF < 1$

cm², FEVG > 50%), Levy et al.(216) ont rapporté que des valeurs de pic de VO₂ ≤ 14 mL/kg/min et de pente VE/VCO₂ > 34 étaient corrélées de façon indépendante à un test d'effort anormal (pic de VO₂ : HR = 6,01 [IC 95% : 1,15-31,27] ; VE/VCO₂ : HR = 5,76 [IC 95% : 1,09-30,59]) et à la survenue d'une indication interventionnelle de classe I (i.e. test d'effort anormal ou développement de symptômes liés au RAO) au cours d'un suivi moyen de 28 ± 31 mois (pic de VO₂ : HR = 3,06 [IC 95% : 1,07-8,71] ; VE/VCO₂ : HR = 3,68 [IC 95% : 1,32-10,29]). Une valeur additionnelle de l'épreuve d'effort métabolique en comparaison à l'échographie d'effort a également été suggérée.(214)

Des études pronostiques portant sur des sténoses aortiques à test d'effort normal seront nécessaires pour établir la place de l'épreuve d'effort métabolique dans l'évaluation des sténoses aortiques asymptomatiques.

3.2 Rétrécissement aortique asymptomatique

En pratique clinique, environ 50% des patients porteurs d'une sténose serrée ne rapportent pas de symptôme au moment du diagnostic initial.(217–220) Si la prise en charge des patients symptomatiques est relativement claire, l'attitude thérapeutique concernant les sténoses serrées asymptomatiques reste sujette à débat, deux approches pouvant être proposées : chirurgie précoce vs. traitement conservateur (« watchful waiting »).(29,219–222) D'un côté, le risque de mort subite sans symptôme préalable est faible mais pas nul ($\leq 1\%$) et il existe un risque de dysfonction myocardique irréversible secondaire à une postcharge excessive.(39,170,218) D'un autre côté, le risque chirurgical bien que faible doit être pris en considération (1 à 3% chez les patients de moins de 70 ans, 3 à 8% après 70 ans), de même que les complications à court et long terme des prothèses aortiques (endocardite, thrombose, dégénérescence, nécessité d'un second remplacement valvulaire, anticoagulation).(223–226)

De plus, l'approche conservatrice suppose un suivi régulier et actif (tous les 6 mois selon les recommandations)(39) et une bonne connaissance des symptômes d'alerte par le patient et son médecin traitant, ce qui n'est pas toujours respecté en pratique courante.(169) La rapidité de progression peut varier d'un patient à l'autre (en moyenne progression de V_{max} 0.3 m/s/an et déclin de SF 0.1 cm^2 /an)(178) et la durée de la phase asymptomatique ne peut être précisément prédite. Dans une large étude rétrospective sur 622 patients présentant une sténose aortique serrée asymptomatique, deux-tiers des patients (67%) avaient développé des symptômes après 5 ans de suivi.(218,227,228)

L'identification des patients qui pourraient bénéficier d'une chirurgie précoce est donc cruciale et a fait l'objet de multiples études observationnelles cherchant à identifier des facteurs échographiques permettant de stratifier le risque des patients asymptomatiques.

Il faut toutefois souligner que ces facteurs ont généralement été rapportés comme prédicteurs de survie sans événement, événements qui comprenaient l'apparition de symptômes justifiant une intervention. L'intérêt pronostique d'une intervention basée sur la présence de ces facteurs de risque avant l'apparition de symptômes reste donc incertain.

3.2.1 Facteurs pronostiques dans la sténose aortique serrée asymptomatique

Le **Tableau 6** résume les facteurs prédictifs d'apparition de symptômes et de mauvais pronostic dans la sténose asymptomatique.(160,172,192,229-237) Les recommandations précisent que les données actuelles ne permettent pas de proposer une stratégie de chirurgie précoce généralisée même en cas de sténose « très sévère » et que cela doit être considéré dans le cadre d'une approche individualisée chez des patients à risque opératoire faible et présentant des facteurs prédictifs de mauvais pronostic.(29,39,160) Le niveau d'évidence des recommandations (B ou C) reflète le fait que les données proviennent pour la plupart d'études rétrospectives ou observationnelles sur des cohortes de taille limitée, sans validation par des études randomisées.

Tableau 6. Facteurs de mauvais pronostic dans la sténose aortique asymptomatique

Facteurs de risque	Grade de recommandation	
	ESC/EACTS	AHA/ACC
Cliniques		
Âge avancé		
Facteurs de risque d'athérosclérose		
Biologiques		
Élévation du BNP (<i>trois fois le seuil normal pour l'âge et le sexe, confirmé par plusieurs mesures, sans autre explication</i>)	IIa (C)	
Échographiques		
FEVG < 50% (sans autre explication)	I (C)	I (B)
Sténose aortique très serrée		
Vmax > 5,5 m/s (ESC) ; ≥ 5m/s (AHA)	IIa (C)	IIa (B)
Degré de calcification valvulaire sévère et Rapidité de progression hémodynamique ↑Vmax ≥ 0,3m/s/an	IIa (C)	IIb (C)
Hypertension pulmonaire sévère : PAPs > 60 mmHg au repos (<i>confirmé par mesure invasive, sans autre explication</i>)	IIa (C)	
Large élévation du Gmoy à l'effort		
ΔGmoy > 20 mmHg		
Hypertrophie ventriculaire gauche excessive		
Dysfonction systolique longitudinale		

BNP, brain natriuretic peptid ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Vmax, vitesse maximale trans-aortique ; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique ; Gmoy, gradient moyen trans-aortique ; Δ, variation

Le premier facteur justifiant une intervention précoce en l'absence de symptôme est l'altération de la fonction systolique (FEVG < 50% - Indication de classe I).(229,230) Cependant, selon une étude d'Henkel et al. sur 9940 patients, cette situation est rare (prévalence faible de 0,4%) et la mortalité est significative (mortalité à 5 ans : 48%) sous traitement médical ou chirurgical, avec un bénéfice chirurgical incertain (HR = 0.77, IC 95% [0,36-1,67] ; p=0,51).(238)

Dans une cohorte de 1678 sténoses aortiques serrées asymptomatiques ou avec symptômes minimes, Bohbot et al. ont démontré qu'une FEVG < 55% identifiait un sous-groupe de patients à haut risque, sous traitement médical ou chirurgical. La mortalité était accrue en cas de traitement médical (HR = 2,70, IC 95% : [1,98-3,67], p=0,001), suggérant que ces patients pourraient bénéficier d'une chirurgie précoce avant ce stade. Il n'existait

pas de différence pronostique significative entre les autres groupes (FEVG 55-59%, FEVG $\geq 60\%$, $p=NS$).⁽²³⁹⁾ Une autre étude récente regroupant les données de 1375 sténoses aortiques asymptomatiques modérées ou sévères (861 patients) à fraction d'éjection préservée ($\geq 50\%$) issues de cliniques de valvulopathies de 10 centres Européens a retrouvé qu'une fraction d'éjection inférieure à 60% était associée à un risque accru de mortalité toute cause et de mortalité cardiovasculaire en comparaison à une fraction d'éjection supérieure ou égale 60%. Les sous-groupes entre 50 et 60% n'étaient pas étudiés.⁽¹⁷⁰⁾

Au-delà de la FEVG, nous avons retrouvé une valeur pronostique défavorable du bas-débit dans une cohorte de 1450 patients présentant une sténose aortique serrée (SF $< 1 \text{ cm}^2$ ou SF indexée $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), avec des valeurs seuils de volume d'éjection systolique différentes des valeurs précédemment rapportées^(50,87,129,130,132) : inférieur à 55 mL, ou inférieur à 30 mL/m² en valeur indexée, y compris dans le sous-groupe des patients asymptomatiques (sous-groupe des sténoses aortiques serrées asymptomatiques : HR = 1,93 [IC 95% : 1,20-3,13], $p=0,007$).⁽²⁴⁰⁾ **(Figure 12)**

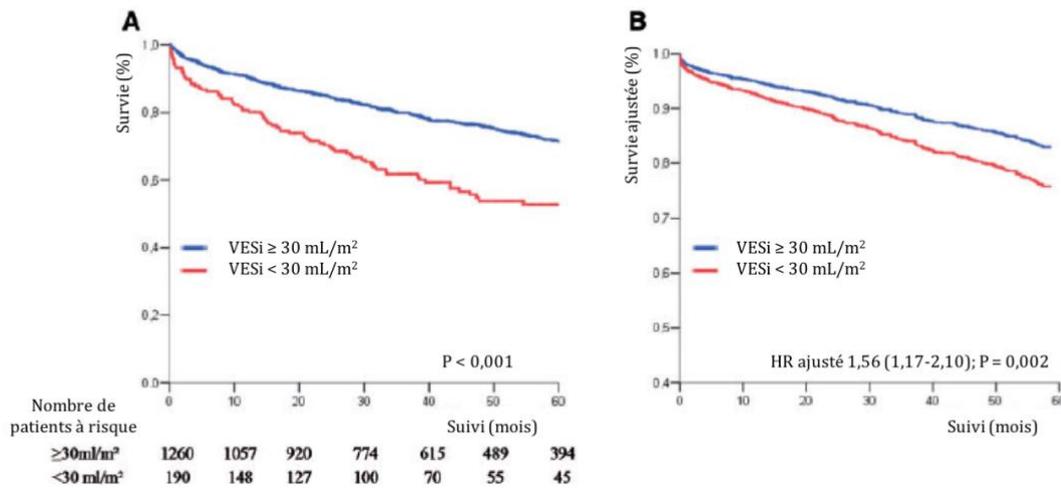


Figure 12. Impact pronostique du bas débit dans la sténose aortique sévère avec fraction d'éjection préservée

(D'après Rusinaru, Bohbot, Ringle, Maréchaux, Diouf, Tribouilloy, Eur Heart Journal 2018).(240)

A : Courbes de survie de Kaplan-Meier pour les patients avec VESi < 30 mL/m² et VESi ≥ 30 mL/m².

B : Courbes de survie ajustées pour les patients avec VESi < 30 mL/m² et VESi ≥ 30 mL/m². Variables d'ajustement : âge, sexe, surface corporelle, hypertension, coronaropathie, symptômes, index de comorbidités de Charlson, fibrillation atriale, pression artérielle systolique, vélocité trans-aortique maximale, surface fonctionnelle aortique, fraction d'éjection ventriculaire gauche, masse ventriculaire gauche indexée et chirurgie en tant que variable dépendante du temps.

VESi, volume d'éjection systolique indexé

Il a également été rapporté que la dysfonction ventriculaire gauche pouvait être évaluée de façon plus précoce et précise par l'utilisation de l'imagerie de déformation. Le strain longitudinal global (SLG) a été identifié comme un marqueur pronostique indépendant dans la sténose aortique et pourrait être un meilleur marqueur de dysfonction ventriculaire gauche infra-clinique. Il a récemment été suggéré qu'en cas de SLG altéré (supérieur à -16,7%), on pourrait proposer un suivi plus rapproché et compléter les explorations par une IRM cardiaque afin d'éliminer des anomalies myocardiques pouvant conduire à considérer une éventuelle indication chirurgicale précoce. La limite principale de ce paramètre reste sa reproductibilité inter-constructeurs et la définition de valeurs seuils.(124,241-243)

S'agissant des paramètres valvulaires, l'intervention peut se discuter si le risque opératoire est faible et que la sténose est très serrée.(244) Une vitesse maximale dépassant 5 m/s est retenue dans les recommandations ACC/AHA(40), et dépassant 5,5 m/s dans les recommandations ESC/EACTS(42). Environ 20% des sténoses serrées asymptomatiques présentent une Vmax dans cet intervalle (5 à 5,5m/s) et leur prise en charge reste donc débattue. Ces seuils sont basés sur trois études de 2010 et 2011 portant sur des cohortes d'une centaine de patients. Kang et al.(245) ont étudié 197 patients présentant une sténose aortique asymptomatique avec une Vmax \geq 4,5 m/s et démontré une association indépendante entre une Vmax \geq 5 m/s et la mortalité cardiaque (survie à 6 ans $62 \pm 10\%$ vs. $85 \pm 6\%$ en cas de Vmax $<$ 5 m/s ; HR = 2,87 [IC 95% : 1,07-7,71], p=0,032). Kitai et al.(246) ont comparé le pronostic de patients porteurs d'une sténose serrée (4 à 5 m/s, 108 patients) et d'une sténose très serrée (\geq 5 m/s, 58 patients), dont 76 patients asymptomatiques. Le pronostic des sténoses très serrées asymptomatiques était similaire aux sténoses serrées symptomatiques (p<0,01), et moins bon que les sténoses serrées asymptomatiques (p<0,001), suggérant l'intérêt d'une prise en charge interventionnelle pour les sténoses très serrées asymptomatiques. Dans une cohorte de 116 sténoses aortiques très sévères (Vmax \geq 5,5 m/s) asymptomatiques, Rosenhek et al.(231) ont retrouvé un pronostic défavorable en cas de Vmax \geq 5,5 m/s comparé à une Vmax entre 5 et 5,5 m/s (p<0,0001).

Nous avons cherché à déterminer des valeurs seuils pronostiques pour définir une sténose très serrée, dans une large cohorte de patients suivis à Amiens et Lille et présentant une sténose aortique à fraction d'éjection préservée (FEVG \geq 50%). (**Tableau 1**)

- Un seuil de **surface fonctionnelle** \leq 0,6 cm² était associé à un risque accru d'événements (mortalité toute cause ou RVA) au cours d'un suivi médian de 48 mois

comparé à une surface > 0,6 cm² (HR = 3,39 [IC 95% : 1,80-6,40], p<0.0001), alors que la survie était similaire dans les autres sous-groupes (0,6-0,8 cm² ; 0,8-1 cm², p = NS).(36)

(Figure 13)

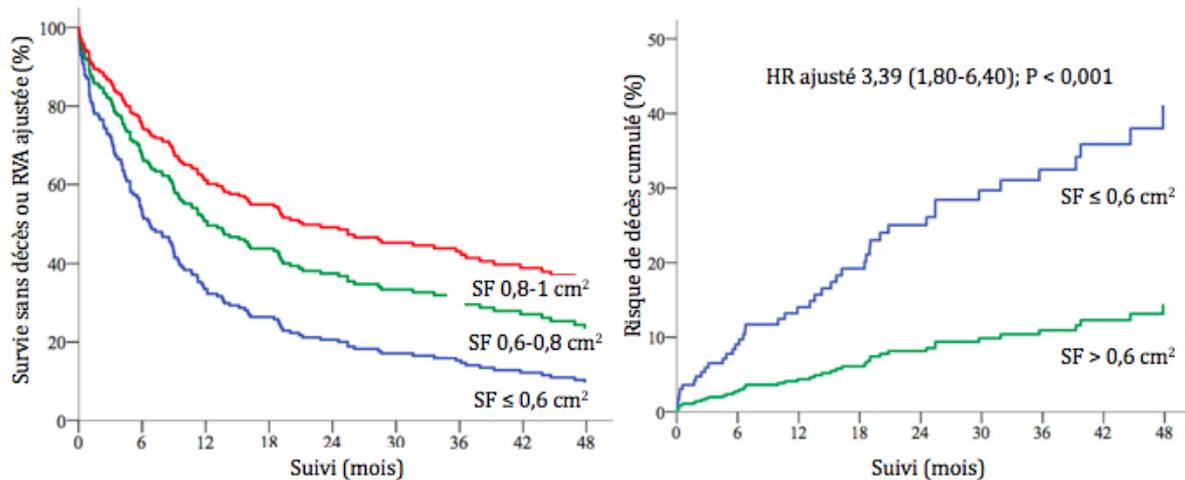


Figure 13 : Valeur pronostique de la surface fonctionnelle dans la sténose aortique asymptomatique

(D'après Maréchaux, Ringle, Rusinaru, Debry, Bohbot, Tribouilloy, J Am Heart Assoc 2016)(36)

A : Courbes de survie sans événement ajustées, selon la surface fonctionnelle. Variables d'ajustement : âge, sexe, index de comorbidité de Charlson, coronaropathie, hypertension, fibrillation atriale, fraction d'éjection ventriculaire gauche.

B : Courbes de mortalité cumulée de Kaplan-Meier, selon la surface fonctionnelle ≤ 0,6cm² et > 0,6 cm².

Ces données ont été confirmées par une étude récente de Kanamori et al.,(247) dans le cadre du registre CURRENT AS, démontrant un pronostic défavorable des sténoses aortiques asymptomatiques à fraction d'éjection préservée en cas de SF ≤ 0,6 cm² (HR = 2,21 [IC 95% : 1.56–3.11], p<0,001), critère de jugement combiné : décès secondaire à la sténose aortique ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque), avec en outre un risque de mort subite de 3% par an, plus élevé que dans les études préalables.(218)

Par ailleurs, un seuil de **surface fonctionnelle indexée** à la surface corporelle < 0,4 cm²/m² (HR = 3,42 [IC 95% : 2,09-5,60], p<0,001), ou indexée à la taille < 0,45 cm²/m² (HR = 3,99 [IC 95% : 2,42-6,60], p<0,001) a été associé à un sur-risque d'événements

(mortalité toute cause ou RVA). La meilleure valeur prédictive était obtenue pour l'indexation à la taille.(37)

- Un seuil de **vitesse maximale** ≥ 5 m/s était associé à un risque accru de mortalité toute cause, comparé à une $V_{max} < 5$ m/s (HR = 2,08 [IC 95% : 1,25-3,46] ; $p=0,005$), y compris dans le sous-groupe des patients asymptomatiques ou avec symptômes minimes (558 patients), alors que le pronostic était similaire pour une V_{max} entre 5 et 5,5 m/s et $> 5,5$ m/s ($p=0,57$). (34)

- Un seuil de **gradient moyen** ≥ 60 mmHg était associé à un risque accru de mortalité toute cause comparé à un $G_{moy} < 60$ mmHg, y compris dans le sous-groupe des patients asymptomatiques ou avec symptômes minimes (559 patients) (HR = 1,68 [IC 95% : 1,20–2,36], $p=0,003$), sans différence significative entre les autres groupes (gradient moyen 40-49mmHg, gradient moyen 50-59 mmHg, $p=0,95$). (35)

- Dans une cohorte de sténoses aortiques asymptomatiques de tous grades, un seuil d'**indice de perméabilité** $< 0,20$ prédisait une $V_{max} > 5$ m/s avec une bonne sensibilité (82%) et spécificité (87%), et identifiait un sous-groupe à haut risque de mortalité toute cause ou remplacement valvulaire aortique (HR = 2,62 [IC 95% : 1,90 – 3,63], $p<0,001$). (38)

Nous avons identifié d'autres paramètres comme prédicteurs de mauvais pronostic (critère de jugement : mortalité toute cause) dans la cohorte de patients Amiens – Lille, tels qu'une large dilatation de l'oreillette gauche (volume atrial gauche > 95 mL ou volume atrial gauche indexé > 50 mL/m²) y compris chez les patients asymptomatiques ou avec symptômes minimes (HR = 1,87 [IC 95% : 1,02–3,44] et HR = 1,90 [IC 95% : 1.03–3.56] respectivement)(248) ; et la présence d'une hypertension pulmonaire (vélocité maximale du flux d'insuffisance tricuspide $> 3,4$ m/s : HR = 1,46 [IC 95% : 1,10-1,95], $p = 0,009$), indépendamment du statut fonctionnel.(249) Ces paramètres reflètent une élévation

chronique des pressions de remplissage ventriculaires gauches et ont été reliés à une dysfonction diastolique et à une dysfonction systolique longitudinale.(86,250,251)
L'hypertension pulmonaire est toutefois plus rarement rencontrée en présence d'un patient strictement asymptomatique (49 à 88% de patients en classe NYHA III-IV selon les critères d'inclusion dans différentes études) et la recherche d'une étiologie alternative doit être scrupuleuse pour s'assurer de l'imputabilité de la sténose aortique.(249,252)

3.2.2 Perspectives

Sur la base de 4 études rétrospectives,(217,219,220,245) Genereux et al.(29) ont conduit une méta-analyse comparant les deux stratégies thérapeutiques : les patients présentant une sténose aortique serrée asymptomatique avaient un risque 3,5 fois supérieur de mortalité toute cause en cas de traitement conservateur (« watchful-waiting ») en comparaison à un remplacement valvulaire aortique, suggérant un bénéfice pronostique d'une intervention précoce. Cependant, ces études étaient variables en termes de critères d'inclusion et de définition d'une sténose serrée ; les patients étaient dits asymptomatiques sans pratique systématique d'un test d'effort pour identifier les faux-asymptomatiques ; les patients dans le bras « traitement conservateur » étaient généralement plus âgés et comorbides, le traitement médical pouvant donc avoir été choisi car ils étaient jugés à haut risque chirurgical d'où un pronostic défavorable dans le bras « traitement conservateur ».

Une étude multicentrique rétrospective récente(253) a évalué la valeur pronostique d'une classification en 5 stades en fonction des dommages cardiaques associés à la sténose aortique selon un modèle précédemment proposé par Généreux et al.(254) :

stade 0 : pas de dommages cardiaque ; *stade 1* : dommage ventriculaire gauche (hypertrophie, dysfonction diastolique ou systolique infraclinique) ; *stade 2* : dommage atrial gauche ou mitral (dilatation atriale, insuffisance mitrale significative ou fibrillation atriale) ; *stade 3* : dommage vasculaire pulmonaire ou tricuspide (hypertension pulmonaire ou insuffisance tricuspide significative) ; *stade 4* : dommage ventriculaire droit ou insuffisance cardiaque infraclinique. Sept-cent trente-cinq patients porteurs d'une sténose aortique modérée à sévère asymptomatique avec fraction d'éjection préservée ont été inclus. Le risque de mortalité augmentait graduellement en fonction du stade (HR pour chaque stade supplémentaire = 1,31 [IC 95% : 1,06-1,61], p=0,01). Les patients des stades 2 à 4 présentaient de plus un pronostic défavorable à court terme et les auteurs proposaient une stratégie de chirurgie précoce dans ces sous-groupes.

Des études randomisées de large échelle sont donc indispensables pour évaluer la meilleure stratégie à adopter dans le contexte du rétrécissement aortique serré asymptomatique. Trois essais multicentriques sont en cours.

L'essai AVATAR (NCT02436655), débuté en 2015 et dont les résultats ne sont pas attendus avant 2021, randomise des patients présentant une sténose aortique serrée asymptomatique avec fraction d'éjection préservée dans un bras « traitement conservateur », où une indication chirurgicale ne sera retenue qu'en cas d'apparition de symptômes ou d'une fraction d'éjection altérée, vs. un bras « remplacement valvulaire aortique chirurgical » dans les 4 semaines suivant la randomisation.(255)

L'essai EARLY TAVR (NCT03042104), débuté en 2017, compare la stratégie conservatrice de surveillance active clinique et échographique à l'implantation d'une valve aortique percutanée trans-fémorale Edwards SAPIEN 3 dans la sténose aortique serrée asymptomatique.

L'essai EVoLVeD (NCT03094143), également débuté en 2017, randomise des sténoses aortiques serrées asymptomatiques dans 4 bras : 1) un bras « traitement conventionnel », vs. 2) un bras « intervention précoce » (chirurgicale ou percutanée) basé sur les données de l'IRM cardiaque, en cas de fibrose intra-myocardique. Les patients sans fibrose détectée par IRM seront randomisés pour être suivis 3) via le protocole de l'étude vs. 4) en dehors de l'étude.

4 Conclusion

La quantification de la sévérité d'une sténose aortique est soumise à de multiples écueils. Les paramètres d'éjection et en particulier le ratio AT/ET sont des paramètres complémentaires à l'évaluation standard, simples et reproductibles. Leur intérêt est diagnostique pour identifier les sténoses sévères, et pronostique car un ratio AT/ET > 0,36 est associé à un pronostic défavorable y compris dans le sous-groupe des sténoses serrées à bas gradient et fraction d'éjection préservée.

Le sous-groupe des sténoses serrées à bas gradient et fraction d'éjection préservée reste à ce jour un sujet majeur de controverse. Sur le plan diagnostique, les erreurs d'alignement du flux aortique par défaut d'utilisation d'une approche multi-incidences, combiné au manque de prise en compte du phénomène de restitution de pression, peuvent entraîner une surestimation importante de la proportion de sténoses serrées à bas gradient. Sur le plan pronostique, le calcul du coefficient de perte d'énergie permet de reclasser plus d'un tiers des patients de ce sous-groupe en sténoses aortiques modérées et d'améliorer ainsi la stratification du risque, les patients reclassés présentant un meilleur pronostic.

La sténose aortique serrée asymptomatique constitue également une source de débats. L'évaluation à l'effort est la première étape pour détecter les patients faussement asymptomatiques. L'échographie d'effort pourrait identifier des patients à risque de progression rapide en cas de large élévation du gradient moyen à l'effort (de plus de 20 mmHg par rapport au repos), y compris dans les sténoses modérées, permettant d'adapter le suivi en proposant une surveillance plus rapprochée. L'attitude thérapeutique de traitement conservateur vs. chirurgie précoce dans les sténoses serrées asymptomatiques peut être guidée par des facteurs pronostiques, en particulier

l'identification d'une sténose très sévère, qui peut être définie par une surface fonctionnelle inférieure ou égale à 0,6 cm², une vitesse maximale trans-aortique supérieure ou égale à 5 m/s, un gradient moyen supérieur ou égal à 60 mmHg. Une dilatation de l'oreillette gauche (volume > 95mL ou 50 mL/m²) et une hypertension pulmonaire (vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide > 3,4 m/s) constituent également des marqueurs de mauvais pronostic. Des études randomisées permettront de préciser les indications de chirurgie précoce chez le patient asymptomatique.

5 Bibliographie

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 16 sept 2006;368(9540):1005-11.
2. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic Stenosis in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*. sept 2013;62(11):1002-12.
3. Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(Suppl 1):15-24.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 21 janv 2014;129(3):e28-292.
5. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. mai 2014;56(6):565-71.
6. Iung B, et al. EORP Valvular Heart Disease II registry. Late-breaking science session at ESC Congress 2018; 2018.
7. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. juill 2003;24(13):1231-43.
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 1 janv 2013;127(1):e6-245.
9. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 22 févr 2005;111(7):920-5.
10. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol*. 1 mars 1984;53(6):849-55.
11. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J*. mars 2010;31(6):719-27.
12. Le Ven F, Alavi Z, Jobic Y, Etienne Y, Didier R, Porcher R. Drug-Induced- or Rheumatic- Valvular Heart Disease in Patients Exposed to Benfluorex? *PloS One*. 2016;11(8):e0160011.
13. Ennezat P-V, Bruneval P, Czitrom D, Gueffet J-P, Piriou N, Trochu JN, et al. Drug-induced aortic valve stenosis: An under recognized entity. *Int J Cardiol*. 1 oct 2016;220:429-34.
14. Varennes O, Six I, Mentaverri R, Kamel S. Mécanismes physiopathologiques du rétrécissement aortique calcifié. *Revue Francophone des laboratoires*. juin 2017;493:325-32.
15. Peeters FECM, Meex SJR, Dweck MR, Aikawa E, Crijns HJGM, Schurgers LJ, et al. Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart. *Eur Heart J*. 21 juill 2018;39(28):2618-24.
16. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart Br Card Soc*. nov 1997;78(5):472-4.
17. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1 mars 1997;29(3):630-4.
18. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of « degenerative » valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. août 1994;90(2):844-53.

19. Peltier M, Trojette F, Sarano ME, Grigioni F, Slama MA, Tribouilloy CM. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol.* 1 janv 2003;91(1):97-9.
20. Bella JN, Tang W, Kraja A, Rao DC, Hunt SC, Miller MB, et al. Genome-wide linkage mapping for valve calcification susceptibility loci in hypertensive sibships: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mars 2007;49(3):453-60.
21. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 7 févr 2013;368(6):503-12.
22. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, Sebo TC, Niekrasz M, McConnell JP, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation.* 4 juin 2002;105(22):2660-5.
23. Watson KE, Boström K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer LL. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest.* mai 1994;93(5):2106-13.
24. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2 sept 2008;52(10):843-50.
25. Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress. *Am J Cardiol.* 1 août 1986;58(3):304-8.
26. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 20 mars 2001;103(11):1522-8.
27. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 6 mai 1997;95(9):2262-70.
28. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* juill 1968;38(1 Suppl):61-7.
29. Généreux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 17 2016;67(19):2263-88.
30. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* déc 2006;82(6):2111-5.
31. Dichtl W, Alber HF, Feuchtner GM, Hintringer F, Reinthaler M, Bartel T, et al. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol.* 15 sept 2008;102(6):743-8.
32. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* nov 2009;2(6):533-9.
33. Maréchaux S, Ennezat PV, Altes A, Tribouilloy C. Rétrécissement aortique orificiel. *Encycl Méd Chir.* sept 2018;13(4):1-19.
34. Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Marechaux S, Tribouilloy C. Risk Stratification of Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Using Peak Aortic Jet Velocity: An Outcome Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10).
35. Bohbot Y, Kowalski C, Rusinaru D, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Impact of Mean Transaortic Pressure Gradient on Long-Term Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 1 juin 2017;6(6).

36. Maréchaux S, Ringle A, Rusinaru D, Debry N, Bohbot Y, Tribouilloy C. Prognostic Value of Aortic Valve Area by Doppler Echocardiography in Patients With Severe Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc.* 03 2016;5(5).
37. Tribouilloy C, Bohbot Y, Maréchaux S, Debry N, Delpierre Q, Peltier M, et al. Outcome Implication of Aortic Valve Area Normalized to Body Size in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* nov 2016;9(11).
38. Rusinaru D, Malaquin D, Maréchaux S, Debry N, Tribouilloy C. Relation of Dimensionless Index to Long-Term Outcome in Aortic Stenosis With Preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging.* juill 2015;8(7):766-75.
39. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 21 2017;38(36):2739-91.
40. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 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.* 10 juin 2014;63(22):2438-88.
41. Chong A, Senior R, Wahi S. Contemporary Imaging of Aortic Stenosis. *Heart Lung Circ.* sept 2019;28(9):1310-9.
42. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* mars 2017;18(3):254-75.
43. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* avr 2008;29(8):1043-8.
44. Castel A-L, Maréchaux S, Laouaj J, Rusinaru D, Levy F, Tribouilloy C. Relationship between cutoff values of peak aortic valve velocity and those of other Doppler echocardiographic parameters of severity in patients with aortic stenosis and normal flow. *Echocardiogr Mt Kisco N.* nov 2012;29(10):1150-6.
45. Berthelot-Richer M, Pibarot P, Capoulade R, Dumesnil JG, Dahou A, Thebault C, et al. Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity: Echocardiographic Predictors of Survival Benefit Associated With Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(7):797-805.
46. Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, Reamer RP, Janko CL, Huntsman LL. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* mars 1986;7(3):509-17.
47. Oh JK, Taliencio CP, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Seward JB, et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol.* juin 1988;11(6):1227-34.
48. Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Burwash IG, Gardner CJ. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1 nov 1992;20(5):1160-7.
49. Kadem L, Rieu R, Dumesnil JG, Durand L-G, Pibarot P. Flow-dependent changes in Doppler-derived aortic valve effective orifice area are real and not due to artifact. *J Am Coll Cardiol.* 3 janv 2006;47(1):131-7.
50. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation.* 5 juin 2007;115(22):2856-64.

51. Berthelot-Richer M, Pibarot P, Capoulade R, Dumesnil JG, Dahou A, Thebault C, et al. Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity: Echocardiographic Predictors of Survival Benefit Associated With Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):797-805.
52. Belkin RN, Khalique O, Aronow WS, Ahn C, Sharma M. Outcomes and survival with aortic valve replacement compared with medical therapy in patients with low-, moderate-, and severe-gradient severe aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction. *Echocardiogr Mt Kisco N. avr* 2011;28(4):378-87.
53. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. 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*. 17 déc 2013;62(24):2329-38.
54. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient « severe » aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 1 mars 2011;123(8):887-95.
55. Zoghbi WA. Low-gradient « severe » aortic stenosis with normal systolic function: time to refine the guidelines? *Circulation*. 1 mars 2011;123(8):838-40.
56. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart Br Card Soc*. sept 2010;96(18):1463-8.
57. Malouf J, Le Tourneau T, Pellikka P, Sundt TM, Scott C, Schaff HV, et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. déc 2012;144(6):1421-7.
58. Clavel M-A, Burwash IG, Pibarot P. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):185-202.
59. Nakai H, Takeuchi M, Yoshitani H, Kaku K, Haruki N, Otsuji Y. Pitfalls of anatomical aortic valve area measurements using two-dimensional transoesophageal echocardiography and the potential of three-dimensional transoesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. mai 2010;11(4):369-76.
60. Saura D, de la Morena G, Flores-Blanco PJ, Oliva MJ, Caballero L, González-Carrillo J, et al. Aortic valve stenosis planimetry by means of three-dimensional transesophageal echocardiography in the real clinical setting: feasibility, reliability and systematic deviations. *Echocardiogr Mt Kisco N*. mars 2015;32(3):508-15.
61. Muraru D, Badano LP, Vannan M, Iliceto S. Assessment of aortic valve complex by three-dimensional echocardiography: a framework for its effective application in clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. juill 2012;13(7):541-55.
62. Feuchtner GM, Dichtl W, Friedrich GJ, Frick M, Alber H, Schachner T, et al. Multislice computed tomography for detection of patients with aortic valve stenosis and quantification of severity. *J Am Coll Cardiol*. 4 avr 2006;47(7):1410-7.
63. Klass O, Walker MJ, Olszewski ME, Bahner J, Feuerlein S, Hoffmann MHK, et al. Quantification of aortic valve area at 256-slice computed tomography: comparison with transesophageal echocardiography and cardiac catheterization in subjects with high-grade aortic valve stenosis prior to percutaneous valve replacement. *Eur J Radiol*. oct 2011;80(1):151-7.
64. John AS, Dill T, Brandt RR, Rau M, Ricken W, Bachmann G, et al. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards? *J Am Coll Cardiol*. 6 août 2003;42(3):519-26.
65. Kupfahl C, Honold M, Meinhardt G, Vogelsberg H, Wagner A, Mahrholdt H, et al. Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with

- established routine clinical techniques. *Heart Br Card Soc.* août 2004;90(8):893-901.
66. Reant P, Lederlin M, Lafitte S, Serri K, Montaudon M, Corneloup O, et al. Absolute assessment of aortic valve stenosis by planimetry using cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with transesophageal echocardiography, transthoracic echocardiography, and cardiac catheterisation. *Eur J Radiol.* août 2006;59(2):276-83.
 67. Pouleur A-C, le Polain de Waroux J-B, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde J-LJ, Gerber BL. Planimetric and continuity equation assessment of aortic valve area: Head to head comparison between cardiac magnetic resonance and echocardiography. *J Magn Reson Imaging JMRI.* déc 2007;26(6):1436-43.
 68. Tsang W, Bateman MG, Weinert L, Pellegrini G, Mor-Avi V, Sugeng L, et al. Accuracy of aortic annular measurements obtained from three-dimensional echocardiography, CT and MRI: human in vitro and in vivo studies. *Heart Br Card Soc.* août 2012;98(15):1146-52.
 69. Wang H, Hanna JM, Ganapathi A, Keenan JE, Hurwitz LM, Vavalle JP, et al. Comparison of aortic annulus size by transesophageal echocardiography and computed tomography angiography with direct surgical measurement. *Am J Cardiol.* 1 juin 2015;115(11):1568-73.
 70. Yoganathan AP, Cape EG, Sung HW, Williams FP, Jimoh A. Review of hydrodynamic principles for the cardiologist: applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques. *J Am Coll Cardiol.* nov 1988;12(5):1344-53.
 71. Garcia D, Kadem L. What do you mean by aortic valve area: geometric orifice area, effective orifice area, or gorlin area? *J Heart Valve Dis.* sept 2006;15(5):601-8.
 72. Clavel M-A, Malouf J, Messika-Zeitoun D, Araoz PA, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and Doppler echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* mars 2015;8(3):248-57.
 73. Nabeshima Y, Nagata Y, Negishi K, Seo Y, Ishizu T, Sato K, et al. Direct Comparison of Severity Grading Assessed by Two-Dimensional, Three-Dimensional, and Doppler Echocardiography for Predicting Prognosis in Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* oct 2018;31(10):1080-1090.e3.
 74. Sato K, Seo Y, Ishizu T, Nakajima H, Takeuchi M, Izumo M, et al. Reliability of Aortic Stenosis Severity Classified by 3-Dimensional Echocardiography in the Prediction of Cardiovascular Events. *Am J Cardiol.* 01 2016;118(3):410-7.
 75. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 17 juill 2012;60(3):169-80.
 76. Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ, Oh JK. Doppler Imaging in Aortic Stenosis: The Importance of the Nonapical Imaging Windows to Determine Severity in a Contemporary Cohort. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* juill 2015;28(7):780-5.
 77. Gross-Sawicka EM, Nagi HM, Lever HM, Salcedo EE, Fouad-Tarazi FM. Aortoseptal angulation and left ventricular hypertrophy pattern: an echocardiographic study in patients with aortic valvular stenosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* déc 1991;4(6):583-8.
 78. Cho EJ, Kim S-M, Park S-J, Lee S-C, Park SW. Identification of Factors that Predict whether the Right Parasternal View Is Required for Accurate Evaluation of Aortic Stenosis Severity. *Echocardiogr Mt Kisco N.* juin 2016;33(6):830-7.
 79. Ringle A, Castel A-L, Le Goffic C, Delelis F, Binda C, Bohbot Y, et al. Prospective assessment of the frequency of low gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Critical impact of aortic flow misalignment and pressure recovery phenomenon. *Arch Cardiovasc Dis.* sept 2018;111(8-9):518-27.
 80. de Monchy CC, Lepage L, Boutron I, Leye M, Detaint D, Hyafil F, et al. Usefulness of the right parasternal view and non-imaging continuous-wave Doppler transducer for the

- evaluation of the severity of aortic stenosis in the modern era. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mai 2009;10(3):420-4.
81. Benfari G, Gori AM, Rossi A, Papesso B, Vassanelli C, Zito GB, et al. Feasibility and relevance of right parasternal view for assessing severity and rate of progression of aortic valve stenosis in primary care. *Int J Cardiol.* 1 août 2017;240:446-51.
 82. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand L-G, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* mars 2005;91(3):354-61.
 83. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 19 juill 2005;46(2):291-8.
 84. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE, Devereux RB, Staal EM, Ray S, et al. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular-arterial impedance and systolic function from the SEAS Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging.* avr 2009;2(4):390-9.
 85. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 8 sept 2009;54(11):1003-11.
 86. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert J-C, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart Br Card Soc.* sept 2010;96(17):1364-71.
 87. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J.* févr 2010;31(3):281-9.
 88. Levy F, Luc Monin J, Rusinaru D, Petit-Eisenmann H, Lelguen C, Chauvel C, et al. Valvuloarterial impedance does not improve risk stratification in low-ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from a multicentre study. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mai 2011;12(5):358-63.
 89. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. « Overestimation » of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol.* mai 1999;33(6):1655-61.
 90. Spevack DM, Almuti K, Ostfeld R, Bello R, Gordon GM. Routine adjustment of Doppler echocardiographically derived aortic valve area using a previously derived equation to account for the effect of pressure recovery. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* janv 2008;21(1):34-7.
 91. Schöbel WA, Voelker W, Haase KK, Karsch KR. Extent, determinants and clinical importance of pressure recovery in patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* sept 1999;20(18):1355-63.
 92. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: A new index based on the energy loss concept. *Circulation.* 22 févr 2000;101(7):765-71.
 93. Garcia D, Dumesnil JG, Durand L-G, Kadem L, Pibarot P. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. *J Am Coll Cardiol.* 5 févr 2003;41(3):435-42.
 94. Gjørtsson P, Caidahl K, Svensson G, Wallentin I, Bech-Hanssen O. Important pressure recovery in patients with aortic stenosis and high Doppler gradients. *Am J Cardiol.* 15 juill 2001;88(2):139-44.
 95. Niederberger J, Schima H, Maurer G, Baumgartner H. Importance of pressure

- recovery for the assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. Role of aortic size, aortic valve area, and direction of the stenotic jet in vitro. *Circulation*. 15 oct 1996;94(8):1934-40.
96. Bahlmann E, Cramariuc D, Gerds E, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Eriksen E, et al. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. juin 2010;3(6):555-62.
 97. Bahlmann E, Gerds E, Cramariuc D, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Wachtell K, et al. Prognostic value of energy loss index in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 12 mars 2013;127(10):1149-56.
 98. Yoshida H, Seo Y, Ishizu T, Izumo M, Akashi YJ, Yamashita E, et al. Prognostic Value of Energy Loss Coefficient for Predicting Asymptomatic Aortic Stenosis Outcomes: Direct Comparison With Aortic Valve Area. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. mars 2019;32(3):351-358.e3.
 99. Eleid MF, Nishimura RA. A « New » Parameter for Aortic Stenosis Severity: What Goes Around Comes Around. *JAMA Cardiol*. 1 mai 2019;
 100. Clavel M-A. Echocardiographic Assessment of Aortic Stenosis Severity: Do Not Rely on a Single Parameter. *J Am Heart Assoc*. 22 2016;5(10).
 101. Forssell G, Jonasson R, Orinius E. Identifying severe aortic valvular stenosis by bedside examination. *Acta Med Scand*. 1985;218(4):397-400.
 102. Bonner AJ, Sacks HN, Tavel ME. Assessing the severity of aortic stenosis by phonocardiography and external carotid pulse recordings. *Circulation*. août 1973;48(2):247-52.
 103. Flohr KH, Weir EK, Chesler E. Diagnosis of aortic stenosis in older age groups using external carotid pulse recording and phonocardiography. *Br Heart J*. mai 1981;45(5):577-82.
 104. Robinson B. The carotid pulse. I. Diagnosis of aortic stenosis by external recordings. *Br Heart J*. janv 1963;25:51-60.
 105. Munt B, Legget ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J*. févr 1999;137(2):298-306.
 106. Voelkel AG, Kendrick M, Pietro DA, Parisi AF, Voelkel V, Greenfield D, et al. Noninvasive tests to evaluate the severity of aortic stenosis. Limitations and reliability. *Chest*. févr 1980;77(2):155-60.
 107. Come PC, Riley MF, Ferguson JF, Morgan JP, McKay RG. Prediction of severity of aortic stenosis: accuracy of multiple noninvasive parameters. *Am J Med*. juill 1988;85(1):29-37.
 108. Bermejo J, Antoranz JC, García-Fernández MA, Moreno MM, Delcán JL. Flow dynamics of stenotic aortic valves assessed by signal processing of Doppler spectrograms. *Am J Cardiol*. 1 mars 2000;85(5):611-7.
 109. Nakamura K, Shiina T, Satomi G, Sakai K, Tamura K, Matsumura K, et al. [Severity of aortic stenosis assessed by Doppler techniques]. *J Cardiol*. déc 1987;17(4):807-16.
 110. Rothbart RM, Castriz JL, Harding LV, Russo CD, Teague SM. Determination of aortic valve area by two-dimensional and Doppler echocardiography in patients with normal and stenotic bioprosthetic valves. *J Am Coll Cardiol*. 15 mars 1990;15(4):817-24.
 111. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese

- Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. sept 2009;22(9):975-1014; quiz 1082-4.
112. Ben Zekry S, Saad RM, Ozkan M, Al Shahid MS, Pepi M, Muratori M, et al. Flow acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time for prosthetic aortic valve function. *JACC Cardiovasc Imaging*. nov 2011;4(11):1161-70.
113. Chambers J, Rajani R, Hankins M, Cook R. The peak to mean pressure decrease ratio: a new method of assessing aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. juin 2005;18(6):674-8.
114. Haghi D, Kaden JJ, Suselbeck T, Fluechter S, Breithardt OA, Poerner T, et al. Validation of the peak to mean pressure decrease ratio as a new method of assessing aortic stenosis using the Gorlin formula and the cardiovascular magnetic resonance-based hybrid method. *Echocardiogr Mt Kisco N*. avr 2007;24(4):335-9.
115. Gamaza-Chulián S, Camacho-Freire S, Toro-Cebada R, Giráldez-Valpuesta A, Benezet-Mazuecos J, Vargas-Machuca JC. Ratio of Acceleration Time to Ejection Time for Assessing Aortic Stenosis Severity. *Echocardiogr Mt Kisco N*. déc 2015;32(12):1754-61.
116. Gamaza-Chulián S, Díaz-Retamino E, Camacho-Freire S, Ruiz-Fernández D, Gutiérrez-Barrios A, Oneto-Otero J. Acceleration Time and Ratio of Acceleration Time to Ejection Time in Aortic Stenosis: New Echocardiographic Diagnostic Parameters. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. oct 2017;30(10):947-55.
117. Kim SH, Kim JS, Kim BS, Choi J, Lee S-C, Oh JK, et al. Time to peak velocity of aortic flow is useful in predicting severe aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 1 avr 2014;172(3):e443-446.
118. Kamimura D, Hans S, Suzuki T, Fox ER, Hall ME, Musani SK, et al. Delayed Time to Peak Velocity Is Useful for Detecting Severe Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 22 2016;5(10).
119. Sato K, Kumar A, Jobanputra Y, Betancor J, Halane M, George R, et al. Association of Time Between Left Ventricular and Aortic Systolic Pressure Peaks With Severity of Aortic Stenosis and Calcification of Aortic Valve. *JAMA Cardiol*. 1 mai 2019;
120. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH, et al. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. juill 2013;34(25):1906-14.
121. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. 15 oct 2013;128(16):1781-9.
122. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, Castel A-L, Debry N, Maizel J, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 6 janv 2015;65(1):55-66.
123. Jander N. Low-gradient 'severe' aortic stenosis with preserved ejection fraction: new entity, or discrepant definitions? *Eur Heart J Suppl*. 1 juill 2008;10(suppl_E):E11-5.
124. Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, et al. 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*. janv 2012;5(1):27-35.
125. Sato K, Seo Y, Ishizu T, Takeuchi M, Izumo M, Suzuki K, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with

- preserved ejection fraction. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2014;78(11):2750-9.
126. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. 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.* déc 2008;86(6):1781-9.
127. Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis.* janv 2008;17(1):81-8.
128. Tarantini G, Covolo E, Razzolini R, Bilato C, Frigo AC, Napodano M, et al. Valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and left ventricular ejection fraction exceeding 0.50. *Ann Thorac Surg.* juin 2011;91(6):1808-15.
129. Clavel M-A, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2 oct 2012;60(14):1259-67.
130. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol.* 17 janv 2012;59(3):235-43.
131. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation.* 11 juin 2013;127(23):2316-26.
132. Le Ven F, Freeman M, Webb J, Clavel M-A, Wheeler M, Dumont É, et al. Impact of low flow on the outcome of high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 27 août 2013;62(9):782-8.
133. Mohty D, Magne J, Deltreuil M, Aboyans V, Echahidi N, Cassat C, et al. 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.* 10 sept 2013;128(11 Suppl 1):S235-242.
134. O'Sullivan CJ, Stortecky S, Heg D, Pilgrim T, Hosek N, Buellesfeld L, et al. 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.* nov 2013;34(44):3437-50.
135. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, Tuzcu EM, Marwick TH. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation.* 6 août 2013;128(6):622-31.
136. Grupper A, Beigel R, Maor E, Kuperstein R, Hai I, Perelshtein O, et al. Survival after intervention in patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* déc 2014;148(6):2823-7.
137. Parikh R, Goodman AL, Barr T, Sabik JF, Svensson LG, Rodriguez LL, et al. Outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: Incorporation of left ventricular systolic function and stroke volume index. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2015;149(6):1558-1566.e1.
138. Yamashita E, Takeuchi M, Seo Y, Izumo M, Ishizu T, Sato K, et al. Prognostic value of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis in Japan: Japanese Multicenter Aortic Stenosis Study, Retrospective (JUST-R) Registry. *J Cardiol.* mai 2015;65(5):360-8.
139. Maes F, Boulif J, Piérard S, de Meester C, Melchior J, Gerber B, et al. Natural history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* juill 2014;7(4):714-22.
140. Pibarot P, Dumesnil JG. Aortic stenosis: look globally, think globally. *JACC Cardiovasc Imaging.* avr 2009;2(4):400-3.

141. Dayan V, Vignolo G, Magne J, Clavel M-A, Mohty D, Pibarot P. Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 15 déc 2015;66(23):2594-603.
142. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Maréchaux S, Tribouilloy C. Characteristics and Prognosis of Patients With Moderate Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 19 mars 2019;8(6):e011036.
143. Tribouilloy C, Rusinaru D, Charles V, Boulif J, Maes F, Lévy F, et al. Progression of Low-Gradient, Low-Flow, Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 15 août 2015;116(4):612-7.
144. Namisaki H, Nagata Y, Seo Y, Ishizu T, Izumo M, Akashi YJ, et al. Symptomatic paradoxical low gradient severe aortic stenosis: A possible link to heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol*. juin 2019;73(6):536-43.
145. Dulgheru R, Pibarot P, Sengupta PP, Piérard LA, Rosenhek R, Magne J, et al. Multimodality Imaging Strategies for the Assessment of Aortic Stenosis: Viewpoint of the Heart Valve Clinic International Database (HAVEC) Group. *Circ Cardiovasc Imaging*. févr 2016;9(2):e004352.
146. Messika-Zeitoun D, Aubry M-C, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 20 juill 2004;110(3):356-62.
147. Cuffe C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. 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 Br Card Soc*. mai 2011;97(9):721-6.
148. Aggarwal SR, Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Cuffe C, Malouf J, Araoz PA, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 1 janv 2013;6(1):40-7.
149. Clavel M-A, Ennezat PV, Maréchaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, et al. 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*. févr 2013;6(2):175-83.
150. Onoue T, Iwataki M, Araki M, Itoh H, Isotani A, Umeda H, et al. Insights into the mechanism of paradoxical low-flow, low-pressure gradient severe aortic stenosis: association with reduced O₂ consumption by the whole body. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1 avr 2019;316(4):H840-8.
151. Aikawa E, Nahrendorf M, Sosnovik D, Lok VM, Jaffer FA, Aikawa M, et al. Multimodality molecular imaging identifies proteolytic and osteogenic activities in early aortic valve disease. *Circulation*. 23 janv 2007;115(3):377-86.
152. Dweck MR, Jones C, Joshi NV, Fletcher AM, Richardson H, White A, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 3 janv 2012;125(1):76-86.
153. Marincheva-Savcheva G, Subramanian S, Qadir S, Figueroa A, Truong Q, Vijayakumar J, et al. Imaging of the aortic valve using fluorodeoxyglucose positron emission tomography increased valvular fluorodeoxyglucose uptake in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 21 juin 2011;57(25):2507-15.
154. Hyafil F, Messika-Zeitoun D, Burg S, Rouzet F, Benali K, Iung B, et al. Detection of ¹⁸fluoride sodium accumulation by positron emission tomography in calcified stenotic aortic valves. *Am J Cardiol*. 15 avr 2012;109(8):1194-6.
155. Dweck MR, Jenkins WSA, Vesey AT, Pringle MAH, Chin CWL, Malley TS, et al. ¹⁸F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. mars 2014;7(2):371-8.

156. Quere J-P, Monin J-L, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 11 avr 2006;113(14):1738-44.
157. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort--a analysis. *J Am Coll Cardiol*. 30 sept 2014;64(13):1323-34.
158. Zorn GL, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, et al. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: A randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. avr 2016;151(4):1014-22, 1023.e1-3.
159. Williams GA, Labovitz AJ, Nelson JG, Kennedy HL. Value of multiple echocardiographic views in the evaluation of aortic stenosis in adults by continuous-wave Doppler. *Am J Cardiol*. 1 févr 1985;55(4):445-9.
160. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 31 août 2000;343(9):611-7.
161. Voelker W, Reul H, Stelzer T, Schmidt A, Karsch KR. Pressure recovery in aortic stenosis: an in vitro study in a pulsatile flow model. *J Am Coll Cardiol*. déc 1992;20(7):1585-93.
162. Laskey WK, Kussmaul WG. Pressure recovery in aortic valve stenosis. *Circulation*. janv 1994;89(1):116-21.
163. Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, et al. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. juin 2015;101(12):943-7.
164. Monin J-L, Quéré J-P, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 22 juill 2003;108(3):319-24.
165. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR. 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*. 13 août 2002;106(7):809-13.
166. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 19 mai 2009;53(20):1865-73.
167. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, et al. 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*. 15 avr 2008;51(15):1466-72.
168. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Pasquet A, et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J*. oct 2012;33(19):2426-33.
169. Guerbaïi R-A, Fustier G, Ennezat P-V, Ringle A, Trouillet C, Graux P, et al. Asymptomatic aortic stenosis: An assessment of patients' and of their general practitioners' knowledge, after an indexed specialized assessment in community practice. *PloS One*. 2017;12(6):e0178932.
170. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel M-A, Donal E, Vannan MA, et al. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol*. 1 nov 2018;3(11):1060-8.
171. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of

- prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1 oct 2009;104(7):972-7.
172. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* juin 2010;31(11):1390-7.
173. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation.* 30 août 2005;112(9 Suppl):I377-382.
174. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J.* juill 2005;26(13):1309-13.
175. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart Br Card Soc.* oct 2001;86(4):381-6.
176. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* mars 2002;11(2):204-9.
177. O'Connor K, Lancellotti P, Donal E, Piérard LA. Exercise echocardiography in severe asymptomatic aortic stenosis. *Arch Cardiovasc Dis.* avr 2010;103(4):262-9.
178. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 6 mai 1997;95(9):2262-70.
179. Das P, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur Heart J.* juill 2003;24(13):1254-63.
180. Maréchaux S, Ennezat P-V, LeJemtel TH, Polge A-S, de Groote P, Asseman P, et al. Left ventricular response to exercise in aortic stenosis: an exercise echocardiographic study. *Echocardiogr Mt Kisco N.* oct 2007;24(9):955-9.
181. Van Pelt NC, Stewart RAH, Legget ME, Whalley GA, Wong SP, Zeng I, et al. Longitudinal left ventricular contractile dysfunction after exercise in aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* juin 2007;93(6):732-8.
182. Lancellotti P, Karsera D, Tumminello G, Lebois F, Piérard LA. Determinants of an abnormal response to exercise in patients with asymptomatic valvular aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mai 2008;9(3):338-43.
183. Leurent G, Donal E, de Place C, Chabanne C, Gervais R, Fougerou C, et al. Argument for a Doppler echocardiography during exercise in assessing asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* janv 2009;10(1):69-73.
184. Donal E, Thebault C, O'Connor K, Veillard D, Rosca M, Pierard L, et al. Impact of aortic stenosis on longitudinal myocardial deformation during exercise. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mars 2011;12(3):235-41.
185. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M, et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 14 août 2012;126(7):851-9.
186. Masri A, Goodman AL, Barr T, Grimm RA, Sabik JF, Gillinov AM, et al. Predictors of Long-Term Outcomes in Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Systolic Function Undergoing Exercise Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* juill 2016;9(7).
187. Goublaire C, Melissopoulou M, Lobo D, Kubota N, Verdonk C, Cimadevilla C, et al. Prognostic Value of Exercise-Stress Echocardiography in Asymptomatic Patients With Aortic Valve Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* juin 2018;11(6):787-95.
188. Bassand JP, Ducellier D, Lusson JR, Peycelon P, Faivre R, Cardot JC, et al.

- Adaptation of the left ventricular function parameters to dynamic exercise in aortic stenosis. *Eur Heart J. avr* 1988;9 Suppl E:87-92.
189. Laskey WK, Kussmaul WG, Noordergraaf A. Systemic arterial response to exercise in patients with aortic valve stenosis. *Circulation*. 24 févr 2009;119(7):996-1004.
 190. Garcia D, Camici PG, Durand L-G, Rajappan K, Gaillard E, Rimoldi OE, et al. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. janv 2009;106(1):113-21.
 191. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 18 août 2009;120(7):577-84.
 192. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attenu E, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1 févr 2010;105(3):383-8.
 193. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. mai 2009;10(3):414-9.
 194. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. nov 2012;5(6):719-25.
 195. Tongue AG, Dumesnil JG, Laforest I, Theriault C, Durand LG, Pibarot P. Left ventricular longitudinal shortening in patients with aortic stenosis: relationship with symptomatic status. *J Heart Valve Dis*. mars 2003;12(2):142-9.
 196. Dulgheru R, Magne J, Davin L, Nchimi A, Oury C, Pierard LA, et al. Left ventricular regional function and maximal exercise capacity in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. févr 2016;17(2):217-24.
 197. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation*. mai 1993;87(5 Suppl):IV73-76.
 198. Archer SL, Mike DK, Hetland MB, Kostamo KL, Shafer RB, Chesler E. Usefulness of mean aortic valve gradient and left ventricular diastolic filling pattern for distinguishing symptomatic from asymptomatic patients. *Am J Cardiol*. 1 févr 1994;73(4):275-81.
 199. Sonaglioni A, Lombardo M, Baravelli M, Trotta G, Sommese C, Anzà C. Exercise stress echocardiography with tissue Doppler imaging in risk stratification of mild to moderate aortic stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. déc 2015;31(8):1519-27.
 200. Dalsgaard M, Kjaergaard J, Pecini R, Iversen KK, Køber L, Moller JE, et al. Left ventricular filling pressure estimation at rest and during exercise in patients with severe aortic valve stenosis: comparison of echocardiographic and invasive measurements. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. avr 2009;22(4):343-9.
 201. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilarasan M, et al. Exercise echocardiography in asymptomatic HCM: exercise capacity, and not LV outflow tract gradient predicts long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. janv 2014;7(1):26-36.
 202. Naji P, Griffin BP, Asfahan F, Barr T, Rodriguez LL, Grimm R, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with significant myxomatous mitral regurgitation undergoing exercise echocardiography. *Circulation*. 25 mars 2014;129(12):1310-9.
 203. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 28 oct 1999;341(18):1351-7.
 204. Mahjoub H, Levy F, Cassol M, Meimoun P, Peltier M, Rusinaru D, et al. Effects of age on pulmonary artery systolic pressure at rest and during exercise in normal adults. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. juill 2009;10(5):635-40.

205. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2003;167(2):211-77.
206. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, et al. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 23 juin 2009;119(24):3144-61.
207. Dhoble A, Sarano ME, Kopecky SL, Thomas RJ, Hayes CL, Allison TG. Safety of symptom-limited cardiopulmonary exercise testing in patients with aortic stenosis. *Am J Med.* juill 2012;125(7):704-8.
208. Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation.* 20 nov 2012;126(21):2465-72.
209. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 15 oct 2013;128(16):1810-52.
210. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, Avierinos J-F, Allison TG, Scott C, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol.* 20 juin 2006;47(12):2521-7.
211. Olaf S, Debora B, Ricarda B, Gunnar B, Jochen K, Schimke I, et al. Exercise tolerance in asymptomatic patients with moderate-severe valvular heart disease and preserved ejection fraction. *Arch Med Sci AMS.* 20 déc 2012;8(6):1018-26.
212. van Le D, Jensen GVH, Carstensen S, Kjølner-Hansen L. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Asymptomatic or Equivocal Symptomatic Aortic Stenosis: Feasibility, Reproducibility, Safety and Information Obtained on Exercise Physiology. *Cardiology.* 2016;133(3):147-56.
213. Clyne CA, Arrighi JA, Maron BJ, Dilsizian V, Bonow RO, Cannon RO. Systemic and left ventricular responses to exercise stress in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1 déc 1991;68(15):1469-76.
214. Domanski O, Richardson M, Coisne A, Polge A-S, Mouton S, Godart F, et al. Cardiopulmonary exercise testing is a better outcome predictor than exercise echocardiography in asymptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 15 janv 2017;227:908-14.
215. Rajani R, Rimington H, Chambers JB. Treadmill exercise in apparently asymptomatic patients with moderate or severe aortic stenosis: relationship between cardiac index and revealed symptoms. *Heart Br Card Soc.* mai 2010;96(9):689-95.
216. Levy F, Fayad N, Jeu A, Choquet D, Szymanski C, Malaquin D, et al. The value of cardiopulmonary exercise testing in individuals with apparently asymptomatic severe aortic stenosis: a pilot study. *Arch Cardiovasc Dis.* oct 2014;107(10):519-28.
217. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* avr 1990;15(5):1012-7.
218. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 21 juin 2005;111(24):3290-5.
219. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* déc 2006;82(6):2116-22.
220. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 29 déc 2015;66(25):2827-38.
221. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The

- benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 2008;135(2):308-15.
222. Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, Blackstone EH, Lagazzi L, Thomas J, et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2008;135(6):1270-8; discussion 1278-1279.
223. Bridgewater B, Kinsman R, Walton P, Gummert J, Kappetein AP. The 4th European Association for Cardio-Thoracic Surgery adult cardiac surgery database report. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* janv 2011;12(1):4-5.
224. Walther T, Blumenstein J, van Linden A, Kempfert J. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart Br Card Soc.* nov 2012;98 Suppl 4:iv23-29.
225. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 17 avr 2002;39(8):1356-63.
226. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation.* 18 nov 1997;96(10):3403-8.
227. Bonow RO. Asymptomatic Aortic Stenosis: It Is Not Simple Anymore. *J Am Coll Cardiol.* 29 déc 2015;66(25):2839-41.
228. Eleid MF, Pellikka PA. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: What Are We Waiting For? *J Am Coll Cardiol.* 29 déc 2015;66(25):2842-3.
229. Capoulade R, Clavel M-A, Le Ven F, Dahou A, Thébault C, Tastet L, et al. Impact of left ventricular remodelling patterns on outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 1 déc 2017;18(12):1378-87.
230. Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI, Scott CG, Suri RM, Schaff HV, et al. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* avr 2015;8(4).
231. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation.* 5 janv 2010;121(1):151-6.
232. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* févr 2011;97(4):301-7.
233. Dahl JS, Videbæk L, Poulsen MK, Rudbæk TR, Pellikka PA, Møller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 1 sept 2012;5(5):613-20.
234. Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* oct 2012;13(10):827-33.
235. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 15 nov 2013;112(10):1635-40.
236. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 18 mai 2004;109(19):2302-8.
237. Clavel M-A, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 20 mai 2014;63(19):2016-25.
238. Henkel DM, Malouf JF, Connolly HM, Michelena HI, Sarano ME, Schaff HV, et al. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in patients with severe aortic stenosis:

- characteristics and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 4 déc 2012;60(22):2325-9.
239. Bohbot Y, de Meester de Ravenstein C, Chadha G, Rusinaru D, Belkhir K, Trouillet C, et al. Relationship Between Left Ventricular Ejection Fraction and Mortality in Asymptomatic and Minimally Symptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. janv 2019;12(1):38-48.
240. Rusinaru D, Bohbot Y, Ringle A, Maréchaux S, Diouf M, Tribouilloy C. Impact of low stroke volume on mortality in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 1 juin 2018;39(21):1992-9.
241. Dahl JS, Magne J, Pellikka PA, Donal E, Marwick TH. Assessment of Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. janv 2019;12(1):163-71.
242. Salaun E, Casalta A-C, Donal E, Bohbot Y, Galli E, Tribouilloy C, et al. Apical four-chamber longitudinal left ventricular strain in patients with aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: analysis related with flow/gradient pattern and association with outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 01 2018;19(8):868-78.
243. Galli E, Leguerrier A, Flecher E, Leclercq C, Donal E. Increased valvulo-arterial impedance differently impacts left ventricular longitudinal, circumferential, and radial function in patients with aortic stenosis: A speckle tracking echocardiography study. *Echocardiogr Mt Kisco N*. janv 2017;34(1):37-43.
244. Tribouilloy C, Rusinaru D, Bohbot Y, Maréchaux S, Vanoverschelde J-L, Enriquez-Sarano M. How Should Very Severe Aortic Stenosis Be Defined in Asymptomatic Individuals? *J Am Heart Assoc*. 5 févr 2019;8(3):e011724.
245. Kang D-H, Park S-J, Rim JH, Yun S-C, Kim D-H, Song J-M, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation*. 6 avr 2010;121(13):1502-9.
246. Kitai T, Honda S, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S, et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. déc 2011;97(24):2029-32.
247. Kanamori N, Taniguchi T, Morimoto T, Watanabe H, Shiomi H, Ando K, et al. Prognostic Impact of Aortic Valve Area in Conservatively Managed Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 5 févr 2019;8(3):e010198.
248. Rusinaru D, Bohbot Y, Kowalski C, Ringle A, Maréchaux S, Tribouilloy C. Left Atrial Volume and Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 31 oct 2017;6(11).
249. Levy F, Bohbot Y, Sanhadji K, Rusinaru D, Ringle A, Delpierre Q, et al. Impact of pulmonary hypertension on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 01 2018;19(5):553-61.
250. Rusinaru D, Bohbot Y, Salaun E, Donal E, Calsata A-C, Galli E, et al. Determinants of left atrial volume index in patients with aortic stenosis: A multicentre pilot study. *Arch Cardiovasc Dis*. oct 2017;110(10):525-33.
251. Galli E, Fournet M, Chabanne C, Lelong B, Leguerrier A, Flecher E, et al. Prognostic value of left atrial reservoir function in patients with severe aortic stenosis: a 2D speckle-tracking echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. mai 2016;17(5):533-41.
252. Testa L, Latib A, De Marco F, De Carlo M, Fiorina C, Montone R, et al. Persistence of Severe Pulmonary Hypertension After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence and Prognostic Impact. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(6).
253. Tastet L, Tribouilloy C, Maréchaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E, et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 30 juill 2019;74(4):550-63.

254. Généreux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J.* 1 déc 2017;38(45):3351-8.

255. Banovic M, Iung B, Bartunek J, Asanin M, Beleslin B, Biocina B, et al. Rationale and design of the Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic seveRe aortic stenosis (AVATAR trial): A randomized multicenter controlled event-driven trial. *Am Heart J.* avr 2016;174:147-53.

Performances de l'échographie cardiaque dans l'évaluation diagnostique et pronostique du rétrécissement aortique

La quantification de la sévérité d'un rétrécissement aortique (RAO) est soumise à de multiples écueils. Le ratio entre le temps d'accélération et le temps d'éjection aortique (AT/ET) est un paramètre complémentaire à l'évaluation standard, simple et reproductible. Son intérêt est diagnostique pour identifier les RAO serrés et pronostique car un ratio AT/ET > 0,36 est associé à un pronostic défavorable y compris dans le sous-groupe des RAO serrés à bas gradient et fraction d'éjection préservée.

Ce sous-groupe reste sujet à controverse. Sur le plan diagnostique, les erreurs d'alignement du flux aortique par défaut d'utilisation d'une approche multi-incidences, combiné au manque de prise en compte du phénomène de restitution de pression, peuvent entraîner une surestimation importante de la proportion de RAO serrés à bas gradient. Sur le plan pronostique, le calcul du coefficient de perte d'énergie permet de reclasser plus d'un tiers des patients de ce sous-groupe en RAO modérés, et d'améliorer la stratification du risque, les patients reclassés présentant un meilleur pronostic.

Le RAO serré asymptomatique constitue également une source de débats. L'évaluation à l'effort permet de détecter les patients faussement asymptomatiques. L'échographie d'effort identifie des patients à risque de progression rapide en cas de large élévation du gradient moyen à l'effort (≥ 20 mmHg par rapport au repos) y compris dans les RAO modérés, permettant d'adapter le suivi en proposant une surveillance plus rapprochée. L'attitude thérapeutique de traitement conservateur vs. chirurgie précoce dans le RAO serré asymptomatique peut être guidée par des facteurs pronostiques, en particulier l'identification d'une sténose très sévère, définie par une surface fonctionnelle $\leq 0,6$ cm², une vitesse maximale ≥ 5 m/s, un gradient moyen ≥ 60 mmHg. Une dilatation de l'oreillette gauche et une hypertension pulmonaire constituent également des marqueurs de mauvais pronostic.

Mots clés : sténose aortique, échocardiographie Doppler, échocardiographie d'effort, bas gradient, restitution de pression, progression, pronostic

Echocardiography for diagnostic and prognostic assessment of aortic stenosis

Assessment of aortic stenosis (AS) severity is challenging due to potential pitfalls. The ratio of acceleration time to ejection time (AT/ET) is a simple and reproducible parameter, in addition to standard evaluation, to identify severe AS. AT/ET > 0,36 is associated with a poor outcome, including in the sub-group of low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. This sub-group remains a matter of debate. Aortic flow miscalculation, resulting from lack of use of multiple windows evaluation and pressure recovery correction, accounts for a considerable overestimation of the frequency of low gradient severe AS. Calculation of energy loss index allows to reclassify more than a third of patients as having moderate AS, improving risk stratification as these reclassified patients have a lower risk of cardiac events during follow-up.

The management of asymptomatic severe AS is controversial. Stress echocardiogram can identify patients at risk of rapid progression of AS in case of a large exercise-induced increase in aortic mean pressure gradient (≥ 20 mmHg), including in moderate AS. A closer follow-up could therefore be beneficial in this setting. Prognostic parameters can guide the therapeutic strategy of early surgery vs. watchful waiting. In particular, the identification of 'very severe' AS, with an aortic valve area ≤ 0.6 cm², a peak velocity ≥ 5 m/s, a mean pressure gradient ≥ 60 mmHg. Left atrial dilatation and pulmonary hypertension are also related to a poor outcome

Key words: aortic stenosis, Doppler echocardiography, exercise echocardiography, low gradient, pressure recovery, progression, prognostic