



**HAL**  
open science

## Pronostic du rétrécissement aortique “ serré ” bas gradient - débit conservé à FEVG préservée

Gagan Deep Singh Chadha

► **To cite this version:**

Gagan Deep Singh Chadha. Pronostic du rétrécissement aortique “ serré ” bas gradient - débit conservé à FEVG préservée. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2018. dumas-02088896

**HAL Id: dumas-02088896**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088896>**

Submitted on 3 Apr 2019

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

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

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE**  
**FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

ANNEE 2018

N°2018-113

**PRONOSTIC DU RETRECISSEMENT AORTIQUE « SERRE »  
BAS GRADIENT - DEBIT CONSERVE A FEVG PRESERVEE**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)  
SPECIALITE CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 24 SEPTEMBRE 2018

Par

**Monsieur Gagan Deep Singh CHADHA**

Né le 21 septembre 1990 à Saint-Denis

PRESIDENT DU JURY: Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

JUGES: Monsieur le Professeur Thierry CAUS  
Monsieur le Professeur Marcel PELTIER  
Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE  
Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT

DIRECTEUR DE THESE: Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY



# REMERCIEMENTS

A mon maître, président du jury et directeur de thèse,

## **Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Chef du service de Cardiologie

Chef du Pôle "Cœur - Thorax – Vaisseaux"

*Vous me faites l'honneur de présider et diriger cette thèse, et je vous en remercie.*

*Un grand merci pour votre enseignement dans le domaine de la cardiologie, et notamment votre expertise en échocardiographie dont j'ai pu bénéficier au cours de mon cursus.*

*Je vous remercie également pour la confiance et les encouragements dont j'ai pu bénéficier dans votre service, ainsi que votre disponibilité et votre écoute.*

*Je suis très honoré de pouvoir faire partie de votre équipe lors de ces prochaines années.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*

A mon maître,

**Monsieur le Professeur Thierry CAUS**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Chef du service de Chirurgie cardiaque

Pôle "Cœur - Thorax – Vaisseaux"

*Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie.*

*J'ai pu apprécier la qualité de votre travail dans le domaine de la chirurgie cardiaque au cours de ces années d'internat, ainsi que de votre gentillesse.*

*J'espère pouvoir établir une collaboration avec vous au cours de mon clinicat, que ce soit dans le domaine de la clinique ou de la recherche.*

*Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.*

A mon maître,

**Monsieur le Professeur Marcel PELTIER**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Thérapeutique)

*Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie.*

*Merci de m'avoir partagé vos connaissances en cardiologie et dans le domaine de l'échocardiographie, ainsi que de la confiance que vous m'avez accordé dans le travail au cours du cursus.*

*J'espère pouvoir assurer la poursuite de tous les projets discutés, et continuer à apprendre à vos côtés au cours des prochaines années.*

*Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et ma sincère admiration.*

A mon maître,

**Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Responsable du service Unité de Soins Intensifs de Cardiologie

et Unité de Douleur Thoracique

Pôle "Cœur - Thorax – Vaisseaux"

*Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie.*

*Merci pour votre enseignement et votre gentillesse dont j'ai pu bénéficier au cours de mon passage dans votre service et durant ces années d'internat.*

*Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.*

A,

**Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT**

Chef de Clinique des Universités – Assistant des Hôpitaux  
(Cardiologie)

*Tu me fais l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger la qualité de mon travail, et je t'en remercie grandement.*

*J'ai énormément pu apprécier la qualité de ton travail dans l'exercice professionnel, ainsi que de tes capacités d'enseignement en échocardiographie (ETT, ETO et échocardiographie de stress) au cours de mon stage au laboratoire d'échocardiographie, qui m'ont permis de m'améliorer dans ce domaine.*

*En termes de qualités humaines, je ne peux qu'admirer ta gentillesse, ta rigueur dans le travail, ta grande disponibilité et tes capacités d'écoute.*

*Je te remercie également pour ton aide très précieuse pour les statistiques dans ce travail.*

*J'ai hâte de travailler à tes côtés lors de mon clinicat, et continuer à progresser.*

*Sois assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*



**Merci à toute ma famille**, surtout à ma maman et à mon papa pour votre éducation, à mes deux frères Goldy et Guddu, à ma belle-sœur Minie, à mes 2 neveux Naman et Anmol, pour votre soutien durant ces 10 années, surtout pendant les moments difficiles (et il y en a eu...). Les encouragements et le sentiment de fierté que vous éprouvez à mon égard sont les principaux moteurs de ma motivation dans ce travail. Je n'oublierais jamais cette chance d'avoir pu m'inscrire pour ces études, d'avoir eu l'occasion de pouvoir exercer ce métier aussi noble et aussi respectable, et surtout de ne m'avoir posé aucune barrière à tous les choix que j'ai pu entreprendre depuis le début de ces études. Vous êtes et avez été tout ce que j'ai dans ma vie. Merci beaucoup !!

Merci également ma famille en Inde qui m'a encouragé tout au long de ces études.

**Merci à toi Charles**. Il est difficile de suivre un chemin sans exemple, sans soutien, sans aide, mais j'ai eu la chance inouïe de t'avoir rencontré, et ceci dès le début de la P2. Je suis extrêmement content d'avoir passé ces 9 dernières années à tes côtés, en tant que collègue de travail (depuis notre premier ED avec Francisco ^^), en tant que coexterne (avec la neuro et cette CCA <3, la rhumato et l'équipe des Xmen, la néphro best stage ever, la ped avec Brigitte au staff, la grosse blague de la gynéco et la neuro-vasc), en tant que coéquipier dans les jeux (le loup-garou de confiance !!) et adversaire (avec mon jeu de tennis à 2 balles...), en tant que cointerne, et surtout et par-dessus tout en tant qu'ami. Il aurait été extrêmement difficile, et je dirais même impossible, de passer mes études médicales sans tous nos délires, sans tout ce qu'on a pu se partager. Merci pour tout ça !! J'espère avoir l'occasion de bosser à tes côtés dans le futur. Merci également à Mai qui a toujours été extrêmement gentille avec moi, et qui est également une personne formidable.

#### **Merci à toute l'équipe de P6 :**

Merci à toi Béachou. Comme Charles, t'es une personne formidable et quelqu'un de très gentille. La team BCG était solide pendant cet externat. Les nombreux délires partagés à 3, les conneries qu'on a pu se dire, c'était génial. Parfois (souvent ?) t'étais la victime, mais on parlait ouvertement devant toi donc ça passait. ^^ Merci pour tous ces moments.

Merci à Céline la bridée et à tous les délires qu'on a partagés (tu faisais aussi partie du top parmi les victimes dans le classement avec Charles, mais ça restait ouvert aussi ^^). Merci à Steph la blonde, à Anne-So, à Marine, à Antoine (AESP), à Chouf Chouf, à Wayne, à Magda, à Arthur et mention spéciale au King (même s'il ne lira probablement jamais cette thèse...). Merci à Charles D (le vrai/le faux ?) avec les soirées geek en D3-D4 et au SIRC pendant l'internat de cardio.

Merci à toutes les personnes de P6 que j'ai pu croiser durant ce long chemin, et qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à la réussite dans mes études. Merci à la team Tutorat de P6, pour m'avoir d'abord aidé à la réussite du concours de P1 et ceci dès la 1<sup>ère</sup> tentative, puis m'avoir accordé la confiance en me proposant un poste au Bureau. J'en ai gardé d'excellents souvenirs de cette expérience.

Merci grandement à tous les professeurs et chefs de P6 qui ont participé à ma formation, avec la formation théorique à l'université de très grande qualité m'ayant permis d'acquérir des bases fondamentales solides, et avec la formation pratique sur les différents terrains de stage qui m'a permis de forger la personne que je suis devenu actuellement. J'en suis pleinement reconnaissant.

### **Merci à mes formidables cointernes de promo :**

Merci à Charles d'être resté la même personne tout au long.

Merci à Floriane d'avoir partagé tous ces moments durant l'internat, de m'avoir supporté en tant que cointerne à l'USIC (il fallait le faire...), d'avoir partagé les pauses coca à 15h, de m'avoir soutenu pour les différents plannings gâteaux, d'avoir supporté mon stress aux moments difficiles, d'être l'interne de garde lors de ma 1<sup>ère</sup> garde senior en USIC, de m'avoir écouté sur tout et n'importe quoi depuis l'USIC. Merci à Juju pour ta sympathie et ta gentillesse. Ta bonne humeur quotidienne rend agréable le travail de tous les jours, ainsi que ta disponibilité pour discuter des dossiers et aider dans le travail.

### **Merci à tous mes collègues de cardiologie :**

Merci à tous ceux que j'ai pu croiser durant mon cursus. Vous m'avez fait partager d'excellents souvenirs, et fait oublier la difficulté de l'internat de cardiologie.

- Merci à Yohann pour ta gentillesse et ton apport important à ma formation, à Vincent M pour ton sourire quotidien, à Ariane, à Dorothée, à Xavier, à Khalil.
- Merci au Dr Kowalski pour nous avoir aidé et soutenu Charles et moi à notre 1<sup>er</sup> stage en cardio A et pour ton sourire et tes blagues quotidiennes, à Quentin maître du RAC et ex-champion ECG et pour ta formation en ETO, à Fabian et nos parties de Pokémon au CHU, à Khadija et de ta gentillesse (team 9-1), à Manilou et de ta bonne humeur constante.
- Merci à Marion pour ta gentillesse et pour nos soirées « gastronomique » (jap/kebab/tacos/indien), et tous les moments partagés depuis la cardio A. Merci à Audrey pour ton sourire quotidien, ton soutien en USIC pour le moral et de ton attrait similaire au mien pour les desserts. Merci à Fanny, à Souad, à Fatou, à Valentin et à Pierre.
- Merci à Thomas pour tous les moments partagés ensemble en à peine 6 mois, avec les soirées GoT et LOTR au CHU, les soirées MK8 au SIRC, les soirées Punjab en garde (le lassi banane y a que ça de vrai), ton soutien en USIC, le groupe gâteau. Merci à Jackie, à Agathe, à Lorène, à Manon, à Isabelle et à Seyhan.
- Merci à Géraud pour m'avoir aidé à me former en ETO durant ton inter-CHU.

### **Merci à tous les cointernes rencontrés durant mon cursus :**

Merci à vous pour m'avoir aidé d'une manière ou d'une autre, que ce soit pour des avis ou pour partager des moments sympathiques. Merci à Amina pour tous nos moments funs partagés avec Marion. Merci à la team réa avec tous nos délires : Popo la sniper, Lucie, Dobo, Anne, Mr Sage, Pinot. Merci à Thomas R pour les bons moments de ce dernier stage en cardiologie.

### **Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales rencontrés durant mon cursus :**

- Merci à l'équipe de cardio B et au laboratoire d'écho, à mes maîtres le Pr Tribouilloy et le Pr Peltier pour m'avoir enseigné et donné la passion pour la cardiologie et l'échocardiographie, à tous les médecins du service pour avoir grandement contribué à ma formation, à l'équipe d'infirmières/AS/ASH, aux secrétaires surtout Céline et Emilie pour votre aide pour mon mémoire et ma thèse. Merci à Martine pour ton aide durant le cursus.
- Merci à l'équipe d'USIC. Merci à Mme Jarry pour m'avoir enseigné non seulement la cardiologie, mais également d'avoir partagé votre sens clinique unique, votre rigueur dans la

prise en charge, votre passion pour la spécialité et pour le soin de vos patients, ainsi que la confiance que vous m'avez accordé en garde. Votre attitude dans l'exercice professionnel est exemplaire. Merci pour toute votre aide apportée pour ma formation. Merci au professeur Leborgne pour votre gentillesse et la confiance que vous m'avez accordé. Merci à Alex et Dorothée pour m'avoir aidé à progresser et à gagner en autonomie pour la prise en charge des patients d'USIC. Merci à toute l'équipe paramédicale pour votre bonne humeur, et votre soutien pour ce stage difficile et durant toutes mes gardes. Merci aux secrétaires Catherine et Sophie pour votre bonne humeur et votre efficacité dans le travail. Un grand merci à Catherine H pour ton travail remarquable en tant qu'agent d'accueil.

- Merci à toute l'équipe de rythmologie, et notamment au professeur Hermida pour m'avoir fait aimer la rythmologie et m'avoir fait progresser dans ce domaine, à Serge pour ta grande disponibilité et ta bonne humeur constante, à Sarah, à Mathieu, à Alex, à Otilia, ainsi qu'à Alexis et Pierre-Marc dont je n'ai pas eu l'occasion de vous avoir comme chef, mais vous m'avez fait progresser en rythmologie à travers vos cours et vos avis. Merci à l'équipe paramédicale et aux secrétaires de rythmologie.
- Merci à toute l'équipe de réanimation médicale au CHU, notamment au Pr Maizel, à Loay, au trio Clément/Yo/Julien, à Dimitri, à Bertrand, à Thierry pour m'avoir appris les bases de la réanimation, les gestes en réanimation et la prise en charge des patients multi-défaillant. Je n'oublierais jamais cet apprentissage de qualité. Merci à toute l'équipe paramédicale de taré de réa, surtout à Sanchez le plus fou des tous.
- Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale de l'équipe de cardio à Compiègne, notamment à Patrick Meimoun pour ton expertise en échocardiographie et pour m'avoir fait développé cette passion, à Jérôme et à Sonia. Merci à Marie V pour tous nos délires au cours de ces 6 mois.
- Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale de l'équipe de cardio à St Quentin pour la bonne humeur, l'excellente ambiance et l'envie de partage des connaissances. J'ai passé un super moment. Merci à Cédric R pour ta formation en IRM.

Merci à tous les externes que j'ai pu croisé au cours de mon internat qui m'ont aidé pour la prise en charge des patients mais aussi pour tous les délires les plus fous (l'anniv de Flo et moi en cardio B et USIC c'était magique, mais aussi tous les gâteaux en USIC).

Et enfin, merci à toutes les personnes que j'ai oublié de citer ici, mais qui sont toujours présentes dans mes pensées.

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>BNP</b>	B-type Natriuretic Peptide
<b>CCVG</b>	Chambre de Chasse Ventriculaire gauche
<b>FEVG</b>	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>ITV</b>	Intégrale Temps-Vitesse
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>PAPS</b>	Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
<b>RA</b>	Rétrécissement Aortique
<b>RVA</b>	Remplacement Valvulaire Aortique
<b>SVA</b>	Surface Valvulaire Aortique
<b>TAVI</b>	Transcatheter Aortic Valve Implantation
<b>VCI</b>	Veine Cave Inférieure
<b>VES</b>	Volume d'Ejection Systolique
<b>VESi</b>	Volume d'Ejection Systolique Indexé
<b>VG</b>	Ventricule Gauche
<b>Vmax</b>	Vitesse maximale transaortique

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES</b> .....	15
<b>INTRODUCTION</b> .....	17
1- Généralités sur le rétrécissement aortique .....	17
2- Prise en charge du rétrécissement aortique .....	18
a) Prise en charge diagnostique .....	18
b) Prise en charge thérapeutique .....	21
3- Le rétrécissement aortique « serré » bas-gradient .....	23
4- Problématique de l'étude .....	27
5- Objectifs de l'étude .....	27
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	28
1- Population étudiée .....	28
2- Caractéristiques cliniques et démographiques .....	29
3- Echocardiographie .....	30
4- Suivi .....	32
5- Analyse statistique .....	32
<b>RESULTATS</b> .....	35
1- Caractéristiques générales de la population étudiée .....	35
2- Pronostic sous suivi médical .....	38
a) Analyse univariée .....	38
b) Analyse multivariée .....	38
c) Analyse après appariement par score de propension .....	38

3-	Pronostic sous suivi médical et chirurgical .....	40
a)	Analyse univariée.....	40
b)	Analyse multivariée .....	41
c)	Analyse après appariement par score de propension .....	42
<b>DISCUSSION .....</b>		<b>44</b>
1-	RA « serré » bas gradient – débit conservé : dans quelles circonstances ?.....	45
a)	Erreurs de mesure.....	45
b)	Impact de la surface corporelle .....	47
c)	Discordance des seuils surface valvulaire aortique / gradient moyen .....	48
d)	Impact de l’hypertension artérielle .....	49
2-	Pronostic du RA « serré » bas gradient à débit conservé et FEVG préservée .....	49
3-	Stratégie thérapeutique .....	54
4-	Limites de l’étude.....	55
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>56</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>57</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>63</b>
<b>Annexe 1</b> : Recommandations européennes sur les indications de remplacement valvulaire aortique.		
<b>Annexe 2</b> : Indice de comorbidité de Charlson.		
<b>RESUME.....</b>		<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

# LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

## TABLEAUX :

**Tableau 1:** Définition des stades de rétrécissement aortique selon les recommandations européennes (2017).

**Tableau 2:** Caractéristiques de la population d'étude (n=520) selon le « pattern » du rétrécissement aortique avant appariement.

**Tableau 3:** Caractéristiques de la population d'étude (n=226) selon le « pattern » du rétrécissement aortique après appariement par score de propension.

**Tableau 4:** Risque relatif de mortalité toute cause sous suivi médical et chirurgical associé aux covariables dans la population étudiée (analyse univariée).

**Tableau 5:** Risque relatif de mortalité toute cause sous suivi médical et chirurgical associé aux covariables (modèle 2) dans la population étudiée (analyse multivariée).

## FIGURES :

**Figure 1 :** Histoire naturelle du rétrécissement aortique « calcifié ».

**Figure 2 :** Schéma du calcul de la surface valvulaire aortique par équation de continuité.

**Figure 3 :** Stratégie thérapeutique du RA « serré » selon les recommandations européennes.

**Figure 4 :** Relation entre la surface aortique et la Vmax (a) ou le gradient de pression moyen transaortique (b) parmi une base de données regroupant 3 500 écho-Doppler cardiaques pour RA.

**Figure 5 :** Sous-types de RA « serré » à bas-gradient.

**Figure 6 :** Paramètres du RA « serré » bas gradient – débit conservé à FEVG préservée, avec SVA calculée à 0.88cm<sup>2</sup> et SVA indexée calculée à 0.49cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.

**Figure 7 :** Diagramme de flux représentant la population étudiée.

**Figure 8 :** Mesure des paramètres en échocardiographie trans-thoracique.

**Figure 9 :** Pronostic sous suivi médical :

- a) Survie globale par la méthode de Kaplan-Meier de la population étudiée selon le « pattern » de RA (analyse univariée).
- b) Survie ajustée par le modèle de Cox multivarié (modèle 1) de la population étudiée selon le « pattern » de RA (analyse multivariée).
- c) Survie globale par la méthode de Kaplan-Meier de la population étudiée selon le « pattern » de RA après appariement par score de propension (analyse univariée).

**Figure 10** : Incidence cumulée du taux de remplacement valvulaire aortique sur 6 ans de la population étudiée selon le « pattern » de RA.

**Figure 11** : Pronostic sous suivi médical et chirurgical :

- a) Survie globale par la méthode de Kaplan-Meier de la population étudiée selon le « pattern » de RA (analyse univariée).
- b) Survie ajustée par le modèle de Cox multivariée (modèle 2) de la population étudiée selon le « pattern » de RA (analyse multivariée).
- c) Survie globale par la méthode de Kaplan-Meier de la population étudiée selon le « pattern » de RA après appariement par score de propension (analyse univariée).

**Figure 12** : Pronostic du RA bas-gradient débit-conservé à FEVG préservée comparé au RA modéré à FEVG préservée : résultats de l'étude incluant 520 patients.

**Figure 13** : Mesure des paramètres du RA pour le calcul de la surface valvulaire aortique :

- a) Mesure du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche.
- b) Positionnement en bidimensionnel avec le doppler couleur pour un bon alignement sur la voie d'éjection aortique en apicale 5 cavités.
- c) Enregistrement du flux sous-aortique (doppler pulsé).
- d) Enregistrement du flux transvalvulaire aortique (doppler continu) avec la sonde Pedoff : à gauche par voie apicale, à droite par voie parasternale droite.

**Figure 14** : Impact de l'hypertension artérielle sur l'hémodynamique : à gauche les courbes de pression en l'absence d'hypertension artérielle, à droite les courbes de pression en cas d'hypertension artérielle.

# INTRODUCTION

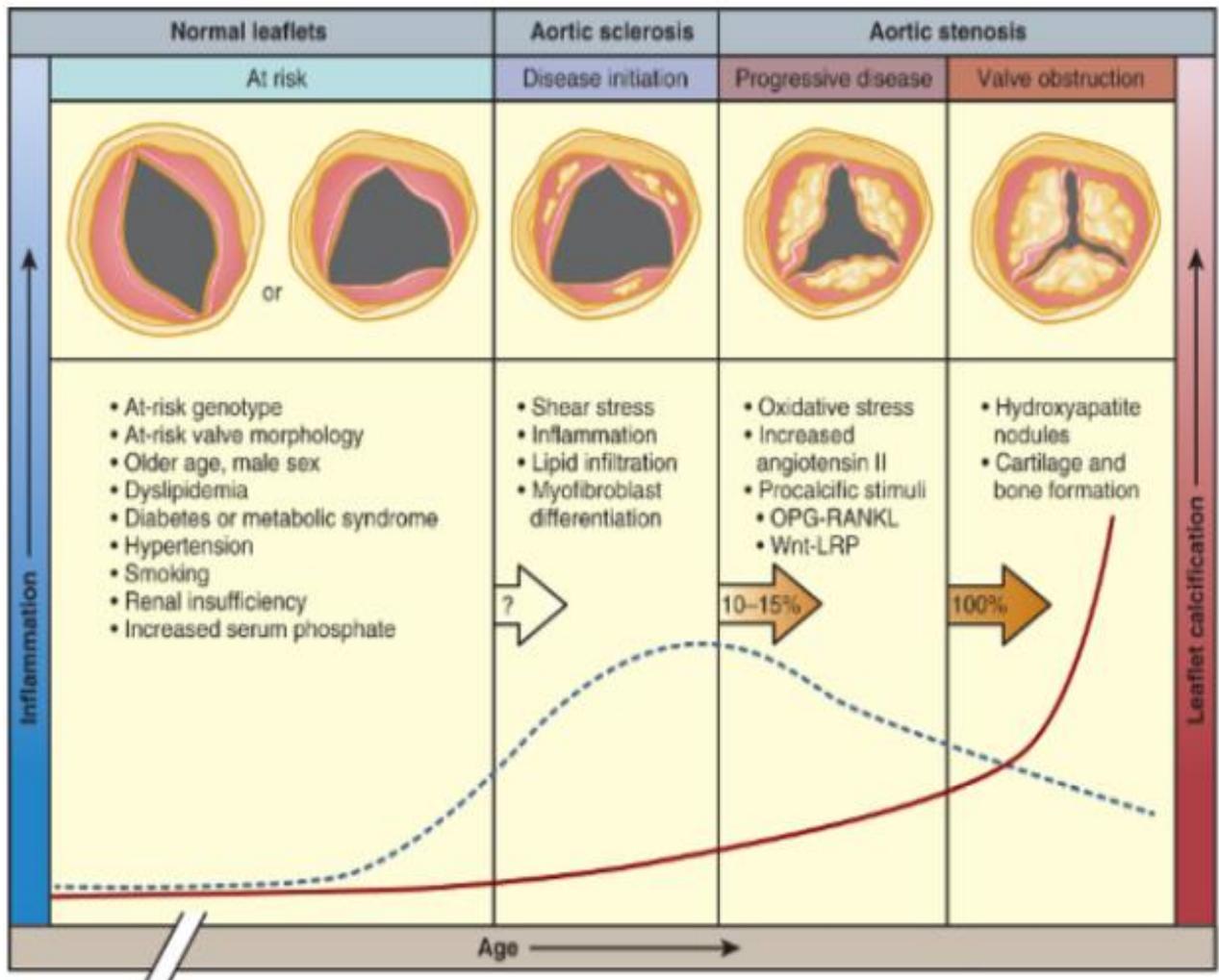
## *1- Généralités sur le rétrécissement aortique*

Le rétrécissement aortique (RA) est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays développés [1]. Sa prévalence atteint jusqu'à 12,4% de la population âgée de plus de 75 ans [2], et devant l'augmentation de l'espérance de vie dans les pays développés, le nombre d'individus attendus avec un RA devrait doubler voire tripler au cours des prochaines décennies. Il s'agit donc d'un problème de santé publique contemporain majeur.

On retrouve principalement trois étiologies au développement du rétrécissement aortique :

- La dégénérescence de la valve, appelée maladie de Mönckeberg ou RA « calcifié », résultant d'un épaissement sous-endothélial suivi d'une calcification progressive des valves et des sigmoïdes (**Figure 1**). Des mécanismes biologiques complexes dans le cadre d'un processus inflammatoire chronique sont à l'origine de l'initiation et de la progression de cette pathologie, présentant certaines similitudes et certains facteurs de risque en commun avec l'athérosclérose [3]. Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente du RA chez l'adulte.
- La malformation congénitale de la valve aortique, ou bicuspidie aortique, identifiée par la présence de 2 cusps aortique au lieu de 3, qui est présente chez approximativement 1 à 2% de la population générale, principalement chez les hommes. Elle est plus fréquemment associée à une aortopathie [4]. La survenue du RA serré est volontiers à un âge plus jeune par rapport aux autres étiologies.
- L'origine rhumatismale, résultant des adhésions et de la fusion des commissures et des cusps, conduisant à une rétraction et une rigidification du bord libre des cusps. Cette forme est fréquemment accompagnée d'une atteinte rhumatismale de la valve mitrale. Sa prévalence est en diminution dans les pays développés en rapport avec le déclin du taux de fièvre rhumatismale, mais reste une étiologie majeure dans le reste du monde.

Notre étude s'est focalisée chez des patients présentant un rétrécissement aortique d'origine dégénérative.



**Figure 1 :** Histoire naturelle du rétrécissement aortique « calcifié ».

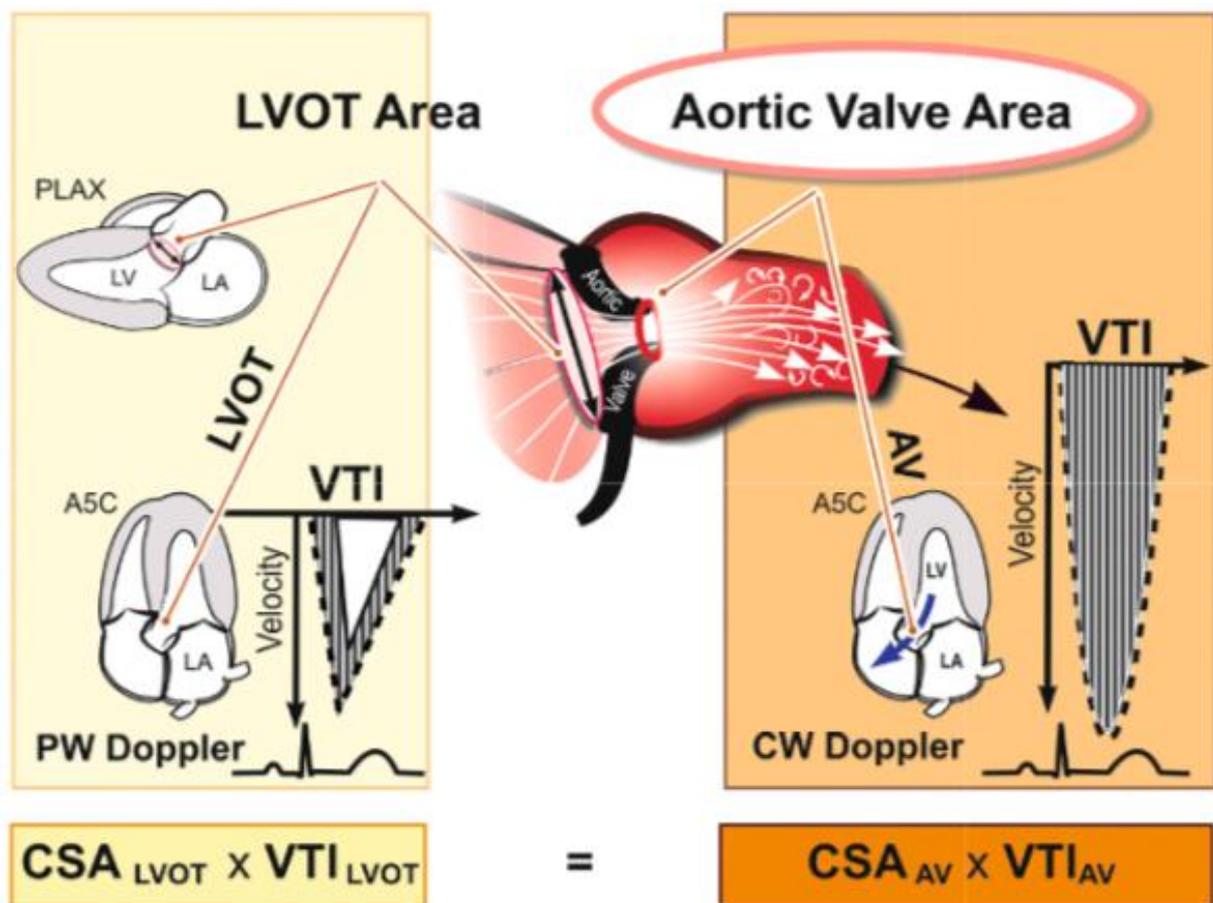
Tiré du livre « Braunwald's Heart Disease : a textbook of cardiovascular medicine » (11<sup>ème</sup> édition).

## 2- Prise en charge du rétrécissement aortique

### a) Prise en charge diagnostique

L'échocardiographie-Doppler est l'examen de référence pour le diagnostic du RA, et pour le suivi [5]. Elle permet d'évaluer l'anatomie de la valve aortique, de confirmer la présence d'une sténose aortique et d'évaluer le degré de sévérité de la calcification aortique et de la sténose aortique. Elle permet également d'évaluer le retentissement sur le ventricule gauche (VG), avec l'évaluation de la fonction systolique et diastolique du VG et l'hypertrophie du VG, et identifier des valvulopathies associées.

Le calcul de la surface valvulaire aortique effective est effectué en utilisant l'équation de continuité [6] :  $SVA = \pi \times d_{CCVG}^2 / 4 \times ITV_{\text{sousAo}} / ITVAo$ , avec SVA la surface valvulaire aortique,  $d_{CCVG}$  le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche,  $ITV_{\text{sousAo}}$  l'intégrale temps-vitesse du flux sous-aortique en doppler pulsé et l' $ITVAo$  l'intégrale temps-vitesse du flux transaortique en doppler continu (**Figure 2**). Avec le doppler continu, on peut également mesurer le flux aortique et déterminer la vitesse maximale transaortique ( $V_{\text{max}}$ ) qui est un facteur pronostique majeur, ainsi que le gradient moyen transaortique calculé selon l'équation modifiée de Bernoulli.



**Figure 2** : Schéma du calcul de la surface valvulaire aortique par équation de continuité.

AV : Valve aortique ; CSA : Surface valvulaire ; LVOT : Chambre de chasse ventriculaire gauche ; VTI : Intégrale temps-vitesse.

Tiré du livre « Braunwald's Heart Disease : a textbook of cardiovascular medicine » (11<sup>ème</sup> édition).

Les recommandations récentes des sociétés savantes européennes (*European Society of Cardiology* et *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) [7] et américaines (*American Heart Association* et *American College of Cardiology*) [8] définissent le RA serré classiquement par une surface valvulaire aortique (SVA) < 1.0 cm<sup>2</sup> (ou une SVA indexée à la surface corporelle < 0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), un gradient moyen transvalvulaire aortique ≥ 40 mmHg et une vitesse maximale aortique Vmax ≥ 4.0 m/s (**Tableau 1**).

D'autres examens peuvent être utiles dans ce contexte, notamment pour le diagnostic de sévérité de la sténose aortique, et à visée pronostique. En effet, une épreuve d'effort peut être réalisée chez les patients supposés asymptomatique, pour permettre notamment d'identifier des symptômes liés au RA ou de détecter une réponse anormale tensionnelle au cours de l'effort (à savoir une baisse tensionnelle). Par ailleurs, un scanner cardiaque peut être réalisé pour évaluer la valve aortique (degré de calcification par calcul du score calcique, évaluation du nombre de cusps) ou l'aorte thoracique ascendante (et rechercher une indication d'un geste sur l'aorte associé). Une IRM cardiaque peut en plus être réalisée pour stratifier le risque pronostique et évaluer la fibrose myocardique.

**Tableau 1:** Définition des stades de rétrécissement aortique selon les recommandations européennes (2017).

	<u>Sclérose aortique</u>	<u>RA minime</u>	<u>RA modéré</u>	<u>RA serré</u>
<b>Vitesse maximale (m/s)</b>	≤ 2,5	2,6 - 2,9	3,0 – 3,9	≥ 4,0
<b>Gradient moyen (mmHg)</b>		< 20	20 - 39	≥ 40
<b>SVA (cm<sup>2</sup>)</b>		> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0
<b>SVA indexée (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>		> 0,85	0,60 – 0,85	< 0,60
<b>Index de perméabilité</b>		> 0,50	0,25 – 0,50	< 0,25

## b) Prise en charge thérapeutique

Il n'y a actuellement aucun traitement pharmacologique disponible permettant de diminuer la progression du RA. Le remplacement valvulaire aortique (RVA) est donc le seul traitement curatif possible pour cette maladie. Durant les deux dernières décennies, le RVA par voie percutanée a émergé comme traitement alternatif du remplacement par voie chirurgicale, notamment chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical, et récemment chez les patients à risque chirurgical intermédiaire.

La stratégie thérapeutique du RA serré classique (haut-gradient) selon les dernières recommandations européennes est résumée sur la **Figure 3**. Le pronostic des patients présentant un RA serré asymptomatique sans signe de sévérité reste plutôt bon, et ne constitue pas une indication de RVA actuellement, bien que des études publiées récemment suggèrent l'intérêt d'une chirurgie précoce par rapport à une stratégie de surveillance rapprochée [9]. En revanche, dès l'apparition d'une symptomatologie liée à la sténose aortique (dyspnée d'effort, angor d'effort, syncope d'effort), le pronostic devient très mauvais, et le risque de mort subite augmente brutalement (indication interventionnelle de classe IB selon les recommandations européennes). Si le patient est asymptomatique, on retrouve une indication d'intervention quand le patient présente une dysfonction VG systolique liée à la valve aortique avec FEVG < 50%, ou quand le patient présente des symptômes ou une chute tensionnelle au test d'effort. Dans de rares cas, quand le patient est à risque chirurgical faible et la Vmax aortique > 5,5 m/s, ou si calcification sévère + progression  $\geq 0,3$  m/s par an, ou PAPS > 60 mmHg sans autre explication ou BNP > 3 fois la normale sans autre explication, les recommandations européennes préconisent également une indication de RVA (indication de classe IIaC). En effet, bien qu'ils ne s'agissent pas de facteurs prédictifs de mort subite, ces facteurs sont indépendamment associés à la survenue de symptômes et/ou d'une progression rapide de la sténose aortique, et l'intérêt d'une intervention chirurgicale précoce a été évalué dans plusieurs études, notamment quand le risque chirurgical est faible [10-13].

La chirurgie de RVA fut très longtemps le seul traitement curatif. La 1<sup>ère</sup> intervention remonte à 1960, et depuis, avec l'amélioration de la structure des valves, des techniques chirurgicales et de la prise en charge péri-opératoire, la morbidité et la mortalité des patients ont diminué malgré l'augmentation de l'âge et des comorbidités des patients traités. Il est néanmoins primordial d'évaluer systématiquement le risque chirurgical avant l'intervention et d'envisager la chirurgie en fonction du rapport bénéfice-risque. En 2002, la procédure de RVA par voie percutanée

(TAVI) a été réalisée pour la première fois chez l'homme [14], ouvrant une nouvelle ère thérapeutique, avec pour avantage d'être moins invasive. Au cours du temps, ses indications ont été élargies : initialement retenues chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical, maintenant comme alternative chez les patients à risque chirurgical intermédiaire. La meilleure option thérapeutique doit être systématiquement discutée en Heart Team.

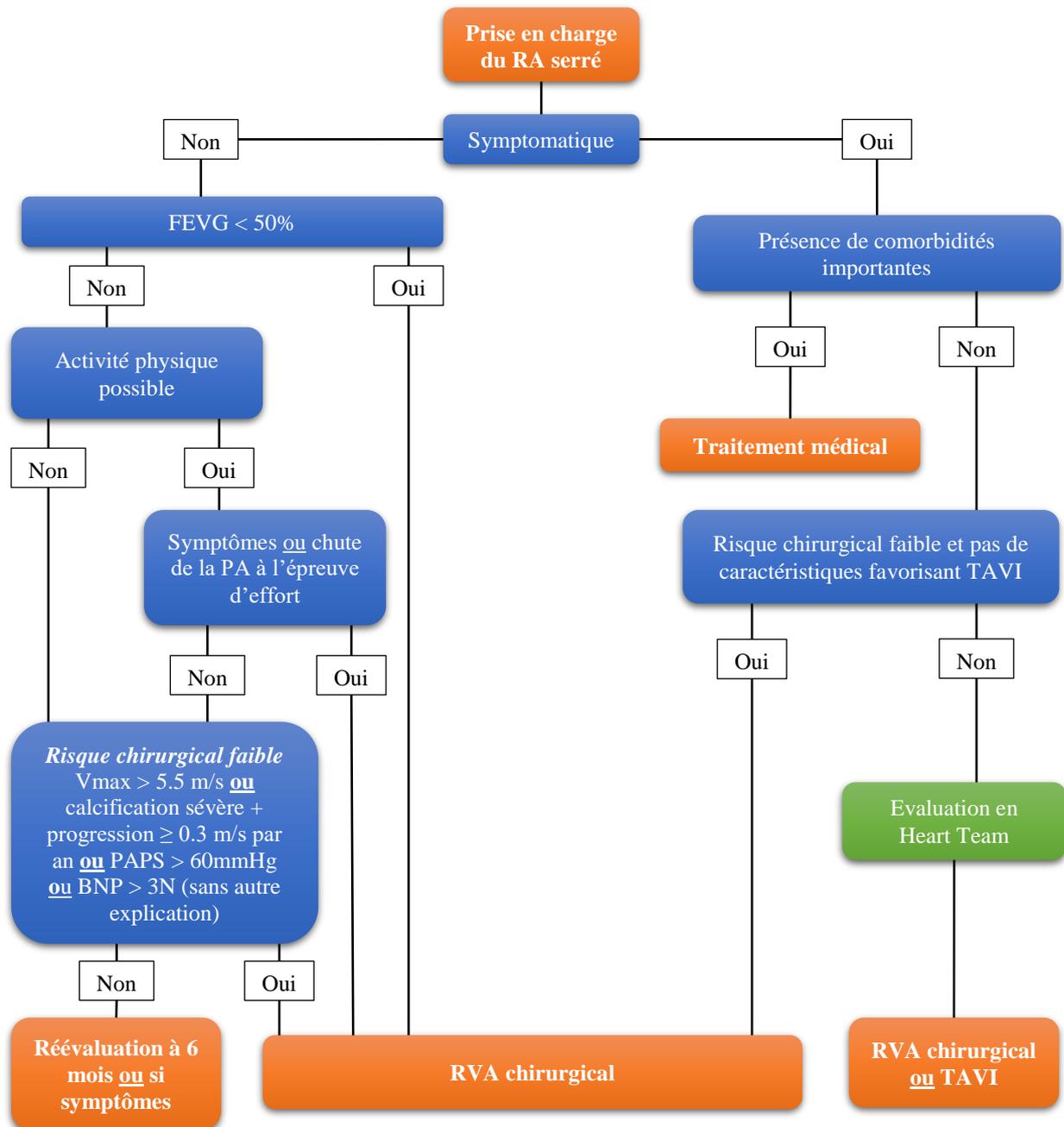
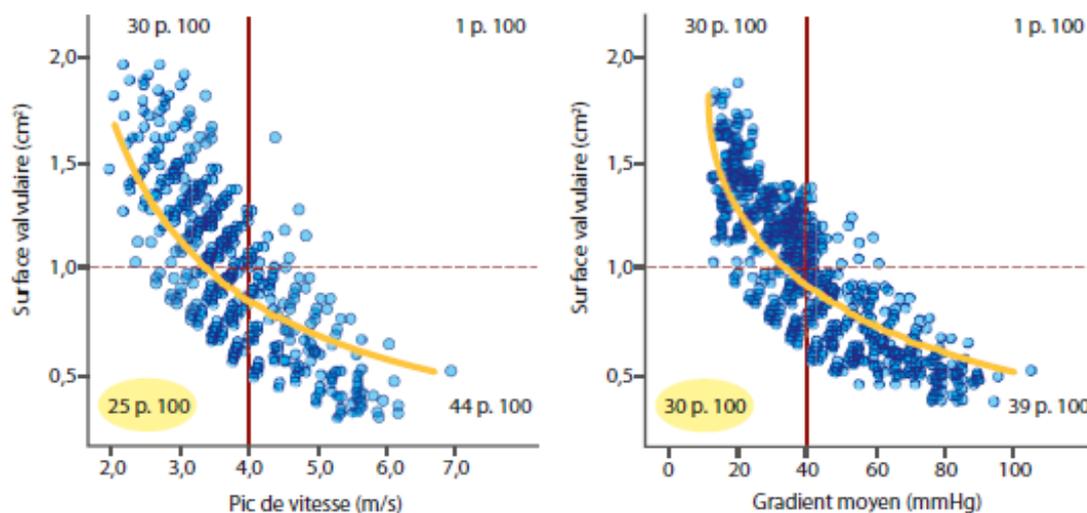


Figure 3 : Stratégie thérapeutique du RA « serré » selon les recommandations européennes.

### 3- Le rétrécissement aortique « serré » bas-gradient

La notion de RA « serré » bas-gradient a été évoquée au début des années 2000, initialement dans le cadre de la dysfonction VG systolique, puis également en cas de FEVG préservée avec l'apparition de l'appellation « bas débit – bas gradient paradoxal » en 2007 [15].

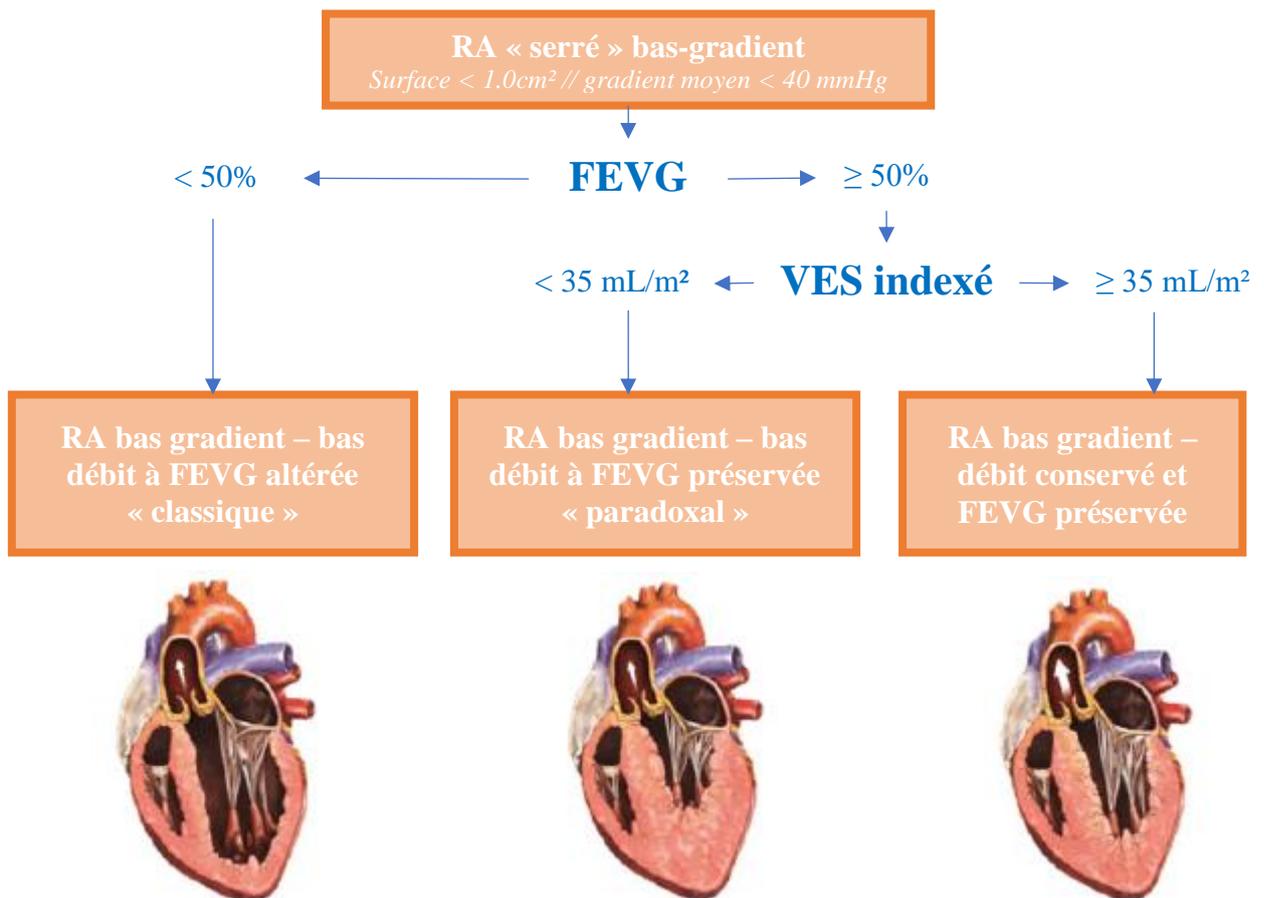
Dans une étude publiée par *Minners et al* [16] en 2008, on retrouve une discordance entre la surface valvulaire aortique et le gradient moyen valvulaire transaortique dans près de 30% des cas, ou entre la surface valvulaire aortique et la vitesse maximale transaortique dans près de 25% des cas (**Figure 4**).



**Figure 4** : Relation entre la surface aortique et la Vmax (a) ou le gradient de pression moyen transaortique (b) parmi une base de données regroupant 3 500 écho-Doppler cardiaques pour RA.

Plusieurs sous-types de RA « serré » bas-gradient sont décrits depuis [17] (**Figure 5**). Il n'est pas rare de se retrouver face à ces situations. La classification exacte des patients selon leur « pattern » de RA est primordiale, car elle conditionne des implications pronostiques et thérapeutiques différentes. La situation la plus aisée à comprendre est celle d'une sténose aortique bas-gradient, associée à un bas-débit lié à une dysfonction VG systolique. En effet, le gradient de pression transvalvulaire est extrêmement flux-dépendant, donc la simple baisse du débit peut masquer une sténose aortique serrée. Le bas-débit est défini par un volume d'éjection systolique indexée (VESi) < 35 mL/m². Les autres situations se présentent en cas de FEVG préservée : on peut alors avoir un bas-débit (RA bas gradient – bas débit « paradoxal ») ou un débit conservé (RA bas gradient – débit conservé).

La prise en charge de ces patients est particulièrement difficile, car la discordance surface aortique/gradient moyen soulève l'incertitude à propos de la sévérité du RA, et donc l'incertitude du bénéfice du RVA pour ce groupe de patient. En effet, le point essentiel de la prise en charge est de pouvoir différencier les « vrais » RA serrés (qui tirent en général un bénéfice du RVA) des « pseudo-sténoses » aortiques (qui bénéficient d'un traitement médical conservateur).



**Figure 5** : Sous-types de RA « serré » à bas-gradient.

RA « serré » bas gradient – bas débit à FEVG altérée :

Cette entité est définie par une SVA < 1,0 cm<sup>2</sup> (ou SVA indexée < 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), un gradient moyen valvulaire transaortique < 40 mmHg (ou une Vmax aortique < 4,0 m/s), un VESi < 35 mL/m<sup>2</sup> et une FEVG < 50%. Elle est retrouvée chez 5-10% des patients présentant une sténose aortique, et est associée à un plus mauvais pronostic par rapport au RA haut-gradient et au RA bas-gradient à FEVG préservée. L'altération de la FEVG peut être due à l'effet de la sténose

aortique sur le VG ou à la présence d'une cardiomyopathie concomitante. Comme vu précédemment, toute la difficulté est de différencier les « vrais » RA serrés des « pseudo-sténoses » aortiques. Dans ce contexte, il a été montré l'intérêt d'une échocardiographie-dobutamine à faibles doses pour d'une part confirmer la sévérité, et d'autre part évaluer la réserve contractile du VG (il est à noter qu'environ un tiers des patients n'ont pas de réserve contractile, définie par une augmentation du VES > 20%). En l'absence de réserve contractile, on peut éventuellement s'aider du scanner cardiaque et calculer le score calcique de la valve aortique (seuil définissant la sévérité  $\geq 1.200$  AU chez la femme et  $\geq 2.000$  AU chez l'homme). Au vu de la dysfonction VG systolique, le risque chirurgical est non négligeable. Néanmoins, au vu des données de la littérature, il existe un bénéfice clair du RVA par rapport au traitement médicamenteux, malgré le risque non négligeable. Selon les dernières recommandations européennes [7], l'indication est de classe I pour un RVA chez les patients symptomatiques après mise en évidence du caractère « vrai » du RA serré, et de classe IIa en l'absence de réserve contractile (surtout si le score calcique est élevé). L'intervention peut se faire par voie chirurgicale ou percutanée (si le patient est inopérable, à risque chirurgical élevé ou intermédiaire après discussion en Heart Team). Pour les patients présentant une « pseudo-sténose » aortique, la prise en charge doit se faire uniquement de manière conservatrice.

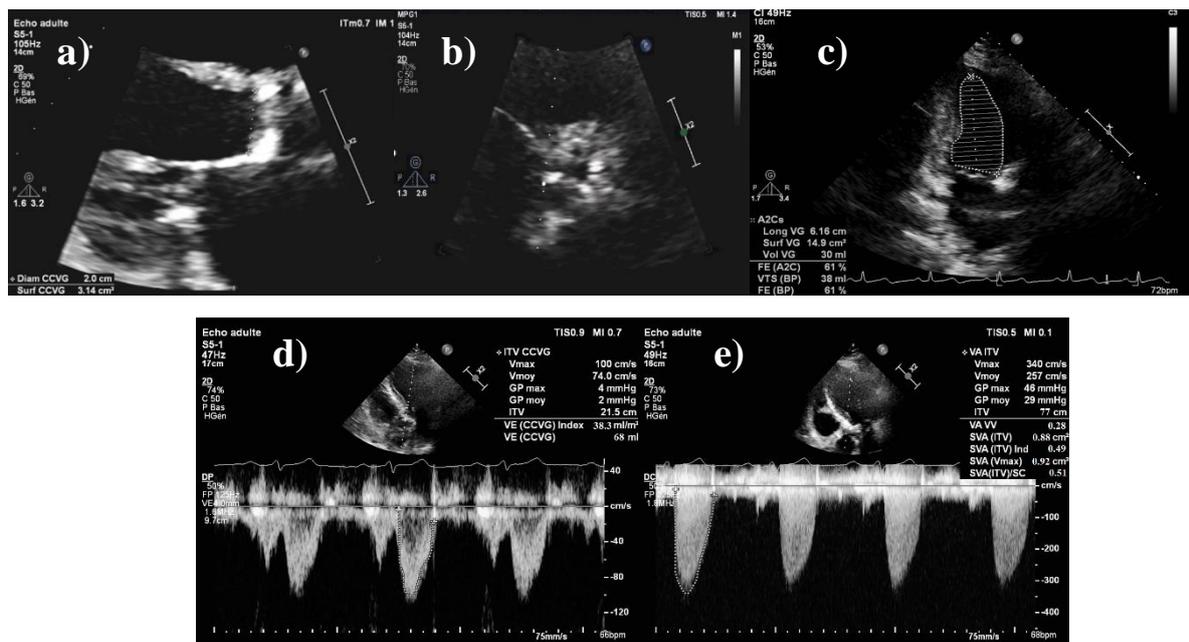
#### RA « serré » bas gradient – bas débit à FEVG préservée (dit « paradoxal ») :

Cette entité est définie par une SVA < 1,0 cm<sup>2</sup> (ou SVA indexée < 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), un gradient moyen valvulaire transaortique < 40 mmHg (ou une Vmax aortique < 4,0 m/s), un VESi < 35 mL/m<sup>2</sup> et une FEVG  $\geq 50\%$ . Sa prévalence varie de manière large (entre 3% et 26%) selon les rapports publiés [18-21]. Il s'agit typiquement de patients âgés, plus fréquemment des femmes, avec souvent un remodelage ventriculaire gauche concentrique (petite cavité ventriculaire gauche), une altération des pressions de remplissage VG, une dysfonction myocardique intrinsèque et une post-charge hémodynamique globale du VG plus élevée (reflétée par une impédance valvulo-artérielle plus élevée) [22]. Cette entité partage en fait plusieurs similarités cliniques et physiopathologiques à l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Dans le processus d'évaluation de la sévérité, la première étape primordiale est d'identifier une cause de bas-débit dans ce contexte de FEVG préservée (telle que la fibrillation atriale, une valvulopathie mitrale sévère, une insuffisance tricuspide sévère) et de corriger cette cause. Puis l'étape d'après est surtout d'éliminer les erreurs de mesure. Pour mieux différencier les « vrais » RA serrés des « pseudo-sténoses » aortiques, on peut également réaliser une échocardiographie-

dobutamine à faibles doses ou une échocardiographie d'effort, mais c'est surtout l'évaluation morphologique de la valve et le calcul du score calcique aortique au scanner cardiaque qui est utile dans ce contexte. Le pronostic de cette entité est sujet à débat. La plupart des études rapportent un mauvais pronostic de cette entité, bien que toutes les études ne vont pas dans ce sens. Selon les recommandations européennes actuelles [7], le RVA a une indication de classe IIa pour les patients symptomatiques, après confirmation du caractère « serré » du RA. Aussi bien la chirurgie que le RVA par TAVI peuvent être discutés dans ce contexte en Heart Team.

RA « serré » bas gradient – débit conservé à FEVG préservée (Figure 6) :

Il s'agit de la forme la plus fréquente de RA bas-gradient à FEVG préservée. Néanmoins, on retrouve de multiples données discordantes quant à son pronostic et à la prise thérapeutique à adopter. L'étude que nous allons présenter se focalise sur ce « pattern » de rétrécissement aortique.



**Figure 6 :** Paramètres du RA « serré » bas gradient – débit conservé à FEVG préservée, avec SVA calculée à 0.88cm<sup>2</sup> et SVA indexée calculée à 0.49cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> :

- Diamètre de la chambre de chasse VG en parasternale gauche grand axe zoomé mesuré à 20mm.
- Ouverture diminuée de la valve aortique en parasternale gauche petit axe, associée à des calcifications modérées.
- FEVG préservée évaluée à 61% en Simpson Biplan en apicale 4 cavités et 2 cavités.
- Débit conservé, avec VES à 68mL et VESi à 38.3mL/m<sup>2</sup> (surface corporelle à 1.80m<sup>2</sup>).
- Bas gradient, avec gradient moyen transaortique à 29mmHg et Vmax aortique à 3.40m/s.

#### *4- Problématique de l'étude*

Le RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée est donc défini par une SVA < 1,0 cm<sup>2</sup> (ou SVA indexée < 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), un gradient moyen valvulaire transaortique < 40 mmHg (ou une Vmax aortique < 4,0 m/s), un VESi ≥ 35 mL/m<sup>2</sup> et une FEVG ≥ 50%.

Cette entité est sujette à débat. En effet, elle soulève la question du « réel » caractère serré de la sténose aortique, et pose des difficultés quant à la prise en charge thérapeutique à adopter. Certaines études suggèrent que la plupart des patients de ce groupe ont un « vrai » RA serré, et qu'ils devraient donc tirer un bénéfice du RVA quand ils sont symptomatiques [23-29]. D'un autre côté, d'autres études rapportent que cette forme de RA devrait être considérée comme une forme modérée du rétrécissement aortique, et donc ne devrait pas être référée à la chirurgie [18, 19, 30-32]. Tout l'enjeu est d'éviter des procédures inutiles à risque de complications ou au contraire manquer un patient qui nécessiterait une prise en charge plus agressive. Selon les recommandations européennes de 2017 [7] (**Annexe 1**), il n'y a pas d'indication à réaliser un RVA pour les patients symptomatiques avec un « pattern » de RA « serré » bas gradient à débit conservé et FEVG préservée. Les recommandations américaines de 2014 [8] ne font même pas la mention de cette entité. Néanmoins, un groupe d'experts des sociétés savantes américaines a présenté un travail en 2017 [33] sur l'utilisation appropriée des critères de sévérité de la sténose aortique dans la prise en charge thérapeutique. Dans ce travail, une prise en charge interventionnelle est préconisée chez les patients symptomatiques présentant la forme de RA bas gradient – débit conservé et FEVG préservée, et qu'une stratégie conservatrice serait non raisonnable. Ces différentes données controversées justifient la réalisation de notre étude. Compte-tenu de l'état de débit conservé et de la situation de bas-gradient chez ces patients avec FEVG préservée présentant un RA « serré » sur la surface, nous émettons l'hypothèse que cette forme a un pronostic comparable au pronostic de la forme modérée du RA.

#### *5- Objectifs de l'étude*

Les objectifs de cette étude observationnelle bicentrique (Amiens et Lille), comprenant une large cohorte de patients avec RA inclus prospectivement, étaient :

- 1) D'évaluer le pronostic des patients avec un « pattern » de RA « serré » bas gradient à débit conservé et FEVG préservée ;
- 2) De comparer le pronostic de ces patients aux patients présentant un RA de forme modérée, dont la prise en charge la plus adaptée est conservatrice pour ces derniers.

# MATERIELS ET METHODES

## *1- Population étudiée*

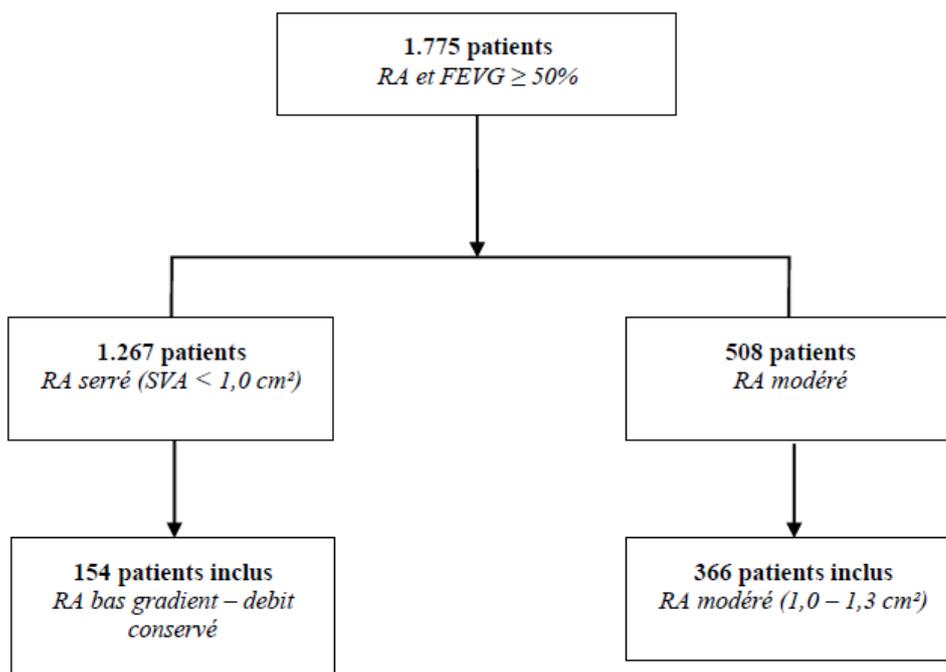
Entre 2000 et 2015, tous les patients âgés de plus de 18 ans chez qui le diagnostic de RA au moins minime a été porté (calcifications de la valve aortique avec réduction des mouvements systoliques et surface valvulaire aortique inférieure à 2cm<sup>2</sup>) ont été prospectivement identifiés dans deux laboratoires d'échocardiographies (Amiens et Lille), et inclus dans une base de données électronique.

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Présence d'une fuite aortique et/ou une fuite mitrale de grade II ou plus ;
- Présence d'une prothèse valvulaire ;
- Présence d'une cardiopathie congénitale ;
- Présence d'une sténose aortique sous-valvulaire ou supra-valvulaire ;
- Présence d'une obstruction dynamique intraventriculaire gauche ;
- FEVG inférieure à 50% ;
- Refus de participation à l'étude.

Au total, 1.775 patients présentant un rétrécissement aortique et une FEVG préservée  $\geq 50\%$  ont été inclus, avec 1.267 patients avec une SVA  $< 1,0 \text{ cm}^2$  et 508 patients avec un RA modéré. Le but de cette étude est de comparer le pronostic des patients atteints d'un RA « serré » bas gradient – débit conservé à FEVG préservée aux patients présentant un RA de forme modérée. 520 patients ont été inclus (**Figure 7**) :

- 1) les 154 patients avec un RA « serré » bas gradient – débit conservé, défini par une SVA  $< 1,0 \text{ cm}^2$  et/ou une SVA indexée à la surface corporelle  $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , une FEVG préservée  $\geq 50\%$ , un bas-gradient défini par un gradient moyen transvalvulaire aortique  $< 40 \text{ mmHg}$  et un débit-conservé défini par un VESi  $\geq 35 \text{ mL}/\text{m}^2$ .
- 2) les 366 patients avec un RA modéré, défini par une SVA entre 1,0 et 1,3 cm<sup>2</sup>, et une FEVG préservée  $\geq 50\%$ .



**Figure 7** : Diagramme de flux représentant la population étudiée.

## 2- Caractéristiques cliniques et démographiques

Nous avons recueilli les caractéristiques cliniques et démographiques au moment de l'inclusion, comprenant l'âge, le sexe, la surface corporelle établie selon le poids et la taille à l'inclusion, les facteurs de risque cardiovasculaire (tels que l'hypertension artérielle essentielle, le diabète, la dyslipidémie), l'antécédent de fibrillation atriale et la présence d'une cardiopathie ischémique (définie par un antécédent de syndrome coronarien aigu, par une coronaropathie confirmée à l'angiographie [sténose  $\geq 50\%$  du tronc commun ou  $\geq 70\%$  de l'artère coronaire droite, de l'artère interventriculaire antérieure et/ou de l'artère circonflexe], ou par un antécédent de revascularisation coronarienne).

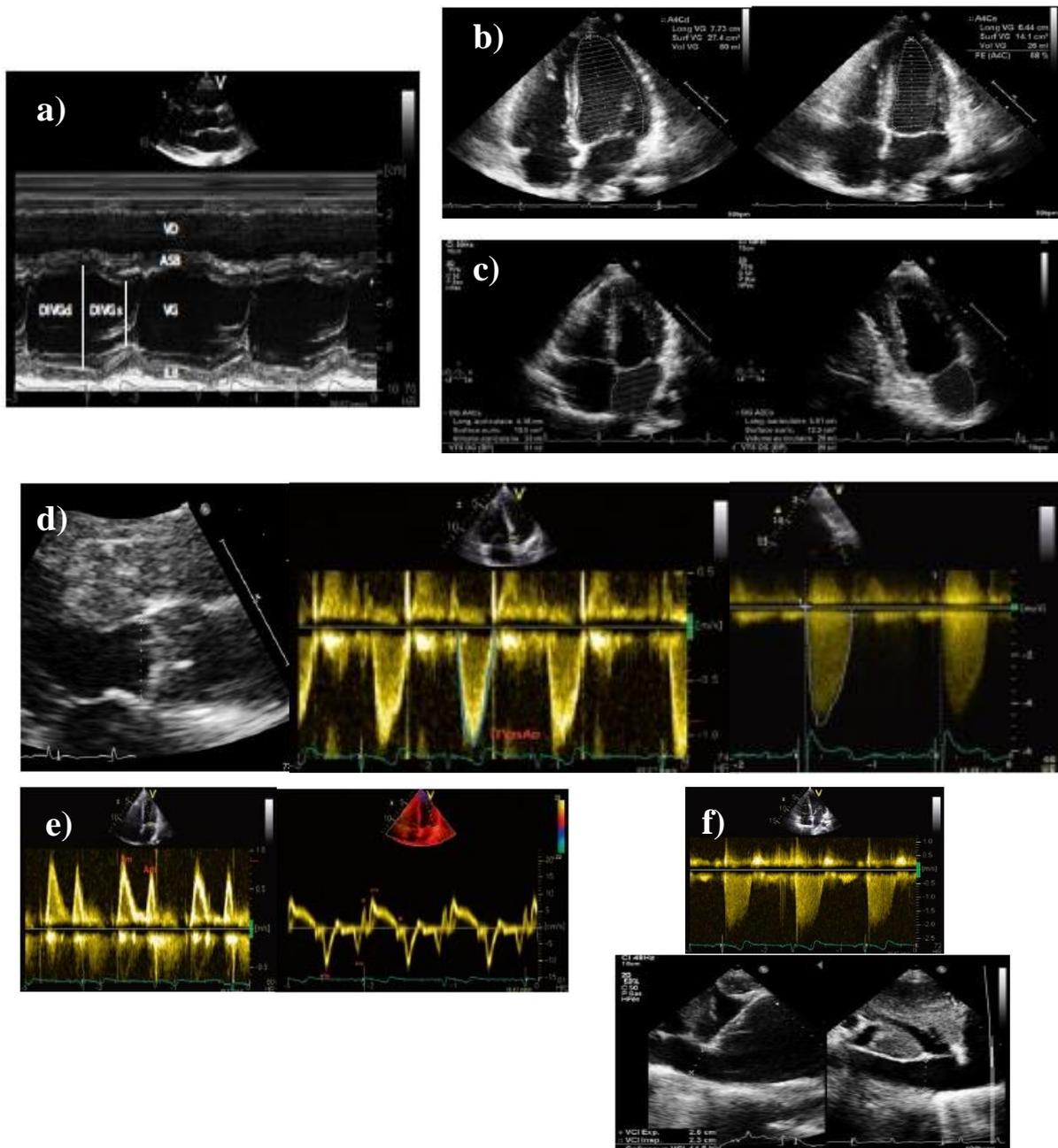
L'indice de comorbidité de Charlson (un indice résumant les comorbidités d'un individu donné) [34] a été calculé pour tous les patients (**Annexe 2**).

La symptomatologie fonctionnelle évaluée selon la classification New York Heart Association (NYHA) ainsi que l'examen physique ont été réalisés par le cardiologue au moment du diagnostic lors de l'examen échocardiographique.

### 3- Echocardiographie

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie cardiaque complète (**Figure 8**) dans les laboratoires d'échocardiographie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens et de l'hôpital Saint Philibert à Lille. Les mesures étaient établies sur la moyenne de trois cycles cardiaques en rythme sinusal, et de cinq cycles cardiaques en cas de fibrillation atriale. Le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (dCCVG) était mesuré en vue parasternale grand axe avec zoom, en protosystole, au niveau de l'insertion des cusps aortique [35]. Le flux aortique était mesuré en Doppler continu [36], en ayant recours de manière systématique aux différentes voies classiques (vue apicale cinq cavités, vue parasternale droite, vue suprasternale et vue sous-costale), et avec l'aide de la sonde Pedoff. La vue identifiant les vitesses les plus élevées était retenue pour déterminer la vitesse maximale  $V_{max}$  et le gradient moyen transvalvulaire aortique [35]. L'intégrale temps-vitesse (ITV) du flux de la chambre de chasse aortique (ITVsousAo) était mesurée en Doppler pulsé par voie apicale cinq cavités, avec le volume d'échantillonnage positionné 5 mm en amont de la valve aortique [37]. L'alignement du Doppler pulsé et continu était optimisé pour être parallèle au flux aortique. La surface de la valve aortique (SVA) effective était calculée en utilisant l'équation de continuité [6] :  $SVA = \pi \times dCCVG^2/4 \times ITVsousAo / ITVAo$ . Le volume d'éjection systolique était calculé en multipliant le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (dCCVG) avec l'ITVsousAo, et était indexé à la surface corporelle.

La FEVG était mesurée selon la méthode de Simpson Biplan en vue apicale quatre cavités et deux cavités (ou visuellement quand la méthode de Simpson Biplan était impossible) [38]. Les diamètres ventriculaires gauche et les épaisseurs pariétales étaient mesurés en télédiastole et télésystole en mode temps-mouvement (TM) quand cela était possible ou en bidimensionnel en vue parasternale grand axe [38]. La masse ventriculaire gauche était calculée par la formule de l'*American Society of Echocardiography*, indexée à la surface corporelle [38]. Le volume de l'oreillette gauche était mesuré en télésystole, valve mitrale fermée, en excluant les veines pulmonaires et l'auricule gauche, en appliquant la méthode de Simpson Biplan sur les vues apicale quatre cavités et deux cavités, et en indexant à la surface corporelle [39, 40]. La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) était mesurée à partir de la vitesse maximale du flux en Doppler continu d'insuffisance tricuspide en utilisant l'équation simplifiée de Bernoulli, pour estimer le gradient oreillette droite – ventricule droit, et en l'additionnant à la pression auriculaire droite estimée à partir de la taille et de la compliance de la veine cave inférieure [41].



**Figure 8 :** Mesure des paramètres en échocardiographie trans-thoracique

- a) Mesure des diamètres et épaisseurs pariétales ventriculaire gauche en mode TM en parasternale gauche (selon les recommandations ASE).
- b) Mesure de la FEVG en Simpson Biplan (apicale 4 cavités et 2 cavités).
- c) Mesure du volume de l'OG indexé en Simpson Biplan (apicale 4 cavités et 2 cavités).
- d) Calcul de la surface valvulaire aortique : mesure du diamètre de la CCVG en parasternale gauche zoomé en protosystole, mesure de l'ITV sous-aortique en flux doppler pulsé sous-aortique en apicale 5 cavités et mesure de l'ITV aortique en flux doppler continu en apicale 5 cavités.
- e) Mesure du flux mitral en doppler pulsé en apicale 4 cavités, et de la vitesse de l'onde e' en DTI pulsé à l'anneau mitral latéral.
- f) Mesure de la PAPS : mesure du gradient de pression OD-VD à partir de la vitesse maximale du flux d'IT en doppler continu, et mesure du diamètre de la VCI et de sa compliance pour l'estimation de la pression OD.

Tiré du livre « Manuel d'échocardiographie clinique » d'Ariel COHEN et Pascal GUERET.

#### *4- Suivi*

Nous avons étudié le pronostic du « pattern » de RA « serré » sur la surface aortique (<1,0 cm<sup>2</sup>) bas gradient – débit conservé à FEVG préservée, en le comparant au pronostic du RA modéré (surface 1,0-1,3 cm<sup>2</sup>). Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause à 6 ans, à partir du diagnostic échocardiographique. Les patients avec RA bas gradient – débit conservé à FEVG préservée et les patients avec RA modéré ont été suivis médicalement après le diagnostic, et n'ont été opérés qu'en cas d'indication de classe I ou IIa selon les recommandations européennes en vigueur de la période concernée [7, 42-44]. Le critère de jugement était analysé dans un premier temps sous suivi médical, puis sous suivi médical et chirurgical.

La majorité des patients étaient suivis en consultation et/ou en échocardiographie au Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens ou à l'hôpital Saint Philibert de Lille. Un certain nombre de patients étaient suivis dans des hôpitaux publics ou en privé par le cardiologue référent travaillant en collaboration avec les centres d'Amiens et de Lille. Les informations concernant le suivi et la date de décès étaient recueillies à partir des compte-rendus d'hospitalisation et des certificats de décès, ou en contactant le cardiologue référent, le médecin traitant ou si nécessaire un des proches du patient. Le suivi médian [25<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentiles] était de 41 [20-70] mois. Le suivi a été complet jusqu'au décès ou jusqu'à la fin de l'étude (2017) pour 468 patients (90% de la population étudiée).

#### *5- Analyse statistique*

Nous avons utilisé le logiciel SPSS v. 25 (IBM) pour les analyses statistiques. La population étudiée était divisée en deux groupes selon le « pattern » du rétrécissement aortique : RA « serré » bas gradient – débit conservé et RA modéré. Les variables continues étaient exprimées en moyenne ± déviation standard en cas de distribution normale, ou en médiane accompagnée de l'intervalle interquartile (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles) en cas de distribution non-normale, et les variables catégorielles étaient exprimées en nombre et pourcentage. Les relations entre les variables continues et les différents groupes étaient étudiées en utilisant le test ANOVA à un facteur (pour les variables à distribution normale) ou le test de Kruskal-Wallis (pour les variables à distribution non-normale). Les relations entre les variables catégorielles et les différents groupes étaient étudiées en utilisant le test du  $\chi^2$  de Pearson ou le test exact de Fisher.

Le taux de survie globale  $\pm$  1 erreur standard de chaque groupe sous suivi médical, puis sous suivi médical et chirurgical, était estimé selon la méthode de Kaplan-Meier, et était comparé avec le test de log-rank bilatéral. Pour l'analyse sous suivi médical, les données étaient censurées à la date de la chirurgie cardiaque (quand elle était réalisée). La survie globale a été analysée en utilisant les modèles de risque proportionnel Cox univarié et multivarié. Nous avons utilisé dans nos modèles des covariables considérées comme ayant classiquement un impact pronostique potentiel sur la base épidémiologique, ainsi que toutes les covariables associées à la mortalité ( $p < 0.10$ ) dans l'analyse univariée. Ces covariables étaient l'âge, le sexe, la surface corporelle, le stade NYHA (3-4 vs 1-2), la présence d'un diabète sucré, l'antécédent de fibrillation atriale, l'indice de comorbidité de Charlson, la FEVG, le diamètre télédiastolique du ventricule gauche, la masse ventriculaire gauche indexée à la surface corporelle et le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle (modèle 1). La chirurgie de remplacement valvulaire aortique, par son effet sur les événements, a été ajoutée dans un deuxième modèle et traitée comme une covariable dépendante du temps (modèle 2), pour le suivi sous traitement médical et chirurgical. L'âge, la surface corporelle, l'indice de comorbidité de Charlson, la FEVG, le diamètre télédiastolique du ventricule gauche, la masse ventriculaire gauche indexée et le volume de l'oreillette gauche indexé ont été utilisés comme des variables continues.

Les patients de la population d'étude n'étant pas assignés de manière aléatoire dans chacun des groupes, nous avons réalisé secondairement une analyse par score de propension comme méthode d'appariement pour avoir des groupes de patients aux caractéristiques comparables ne différant que par le « pattern » du RA (les paramètres de sténose aortique tels que la surface aortique, la surface aortique indexée, la Vmax aortique, le gradient moyen transaortique et l'index de perméabilité ne sont donc pas pris en compte dans l'appariement). Nous avons estimé le score de propension pour chacun des 520 patients en utilisant un modèle logistique multivarié, comme décrit antérieurement [45]. Ce score était utilisé pour appairer chaque patient avec un « pattern » de RA « serré » avec bas gradient – débit conservé à un contrôle unique avec un score de propension dans les 2%. D'abord, nous avons apparié, pour chaque patient avec RA bas gradient – débit conservé, un patient avec RA modéré qui avait le même score de propension à 5 chiffres, puis nous avons retiré ces patients appariés dans la base de données. Ce procédé a été répété sur les patients restants par appariement successif avec un score à 4 chiffres, puis 3 chiffres et 2 chiffres. 113 patients sur les 154 patients (73,4%) avec RA bas gradient – débit conservé ont été appariés avec succès. Après appariement, le score de propension moyen entre les patients avec RA bas gradient – débit conservé (0,66844, [0,59532-

0,75897]) et les patients avec RA modéré (0,66859, [0,59563-0,75882]) n'était pas différent de manière statistiquement significative ( $p=0,973$ ).

Pour tous les tests, une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Toutes les valeurs de  $p$  sont le résultat de tests bilatéraux.

# RESULTATS

## *1- Caractéristiques générales de la population étudiée*

La population étudiée comportait 520 patients : 154 patients avec RA « serré » bas gradient – débit conservé et 366 patients avec RA modéré. L'âge moyen était de  $77 \pm 10$  ans, avec 50,2% d'hommes. 438 patients (84,2%) étaient en classe I ou II de la classification NYHA. 79% des patients étaient hypertendus, un tiers des patients étaient diabétiques, un peu moins de la moitié des patients (46,9%) étaient coronariens et 33,8% des patients avaient un antécédent de fibrillation atriale. L'indice de comorbidité de Charlson de la population étudiée était de  $2,1 \pm 2,0$ .

Les caractéristiques cliniques, biologiques et échocardiographiques de la population selon le « pattern » du RA sont présentées dans le **Tableau 2**. Les patients avec RA bas gradient – débit conservé étaient plus âgés, majoritairement féminins et avec une plus petite surface corporelle que les patients avec RA modéré. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de classe NYHA ( $p=0,47$ ), d'hypertension artérielle ( $p=0,26$ ), de diabète sucré ( $p=0,17$ ), de dyslipidémie ( $p=0,40$ ), de cardiopathie ischémique ( $p=0,12$ ) et d'antécédent de fibrillation atriale ( $p=0,39$ ). L'indice de comorbidité de Charlson n'était pas significativement différent entre les deux groupes ( $p=0,36$ ). Le taux de BNP et la créatininémie étaient comparable entre les deux groupe ( $p=0,52$  et  $p=0,93$ , respectivement).

Concernant les paramètres de l'échocardiographie-Doppler, la surface valvulaire aortique médiane était de  $0,90 \text{ cm}^2$  ( $0,82-0,97$ ) dans le groupe RA bas gradient – débit conservé et de  $1,12 \text{ cm}^2$  ( $1,06-1,20$ ) dans le groupe RA modéré. La  $V_{\text{max}}$  aortique et le gradient moyen transaortique étaient plus élevés dans le groupe RA bas gradient – débit conservé ( $p<0,001$  pour les deux), et l'index de perméabilité était plus bas ( $p<0,001$ ). Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes pour le VES indexé à la surface corporelle ( $p=0,13$ ), la FEVG ( $p=0,90$ ), le diamètre télédiastolique du ventricule gauche ( $p=0,89$ ) et le diamètre télésystolique du ventricule gauche ( $p=0,70$ ). La masse ventriculaire gauche indexée à la surface corporelle et le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle sont tous deux plus élevés dans le groupe RA bas gradient – débit conservé ( $p=0,041$  et  $p=0,050$  respectivement).

**Tableau 2:** Caractéristiques de la population d'étude (n=520) selon le « pattern » du rétrécissement aortique avant appariement.

Variables	Avant appariement			p value
	Population globale (n=520)	RA bas-gradient débit-conservé (n=154)	RA modéré (n=366)	
<b>Caractéristiques cliniques, démographiques et symptômes</b>				
Age (années)	77 ± 10	79 ± 9	76 ± 11	<b>0.001</b>
Sexe masculin (% , n)	261 (50.2%)	67 (43.5%)	194 (53.0%)	<b>0.03</b>
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1.88 ± 0.2	1.82 ± 0.2	1.91 ± 0.2	<b>&lt;0.001</b>
NYHA (% , n)				
1-2	438 (84.2%)	129 (83.8%)	309 (84.4%)	
3-4	82 (15.8%)	25 (16.2%)	57 (15.6%)	0.47
<b>Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire</b>				
Hypertension artérielle (% , n)	411 (79.0%)	125 (81.2%)	286 (78.1%)	0.26
Diabète sucré (% , n)	176 (33.8%)	47 (30.5%)	129 (35.2%)	0.17
Dyslipidémie (% , n)	246 (47.3%)	71 (46.1%)	175 (47.8%)	0.40
Cardiopathie ischémique (% , n)	244 (46.9%)	79 (51.3%)	165 (45.1%)	0.12
Antécédent d'infarctus du myocarde (% , n)	43 (8.3%)	14 (9.1%)	29 (7.9%)	0.39
Antécédent de fibrillation atriale (% , n)	176 (33.8%)	54 (35.1%)	122 (33.3%)	0.39
Indice de comorbidité de Charlson	2.1 ± 2.0	2.3 ± 2.1	2.1 ± 2.0	0.36
<b>Paramètres biologique</b>				
BNP* (pg/mL)	226 (100-645)	209 (114-876)	228 (93-581)	0.52
Créatininémie (µmol/L)	87 (73-116)	88 (71-117)	87 (73-116)	0.93
<b>Paramètres échocardiographique</b>				
<i>Valve aortique</i>				
Surface aortique (cm <sup>2</sup> )	1.07 (0.99-1.17)	0.90 (0.82-0.97)	1.12 (1.06-1.20)	<b>&lt;0.001</b>
Surface aortique indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.56 (0.50-0.63)	0.48 (0.44-0.53)	0.60 (0.54-0.65)	<b>&lt;0.001</b>
Vmax aortique (m/s)	3.3 (2.9-3.7)	3.6 (3.3-3.8)	3.2 (2.8-3.7)	<b>&lt;0.001</b>
Gradient moyen transaortique (mmHg)	27 (20-34)	32 (26-36)	25 (19-32)	<b>&lt;0.001</b>
Index de perméabilité	0.28 (0.25-0.32)	0.25 (0.22-0.27)	0.29 (0.26-0.33)	<b>&lt;0.001</b>
VES indexé (ml/m <sup>2</sup> )	42 (37-48)	41 (38-45)	43 (37-49)	0.13
<i>Evaluation du VG</i>				
Diamètre télédiastolique du VG (mm)	49 (44-53)	49 (44-53)	49 (44-53)	0.89
Diamètre télésystolique du VG (mm)	30 (26-33)	30 (26-33)	30 (26-33)	0.70
FEVG (%)	65 (59-69)	65 (60-68)	64 (58-69)	0.90
Masse VG indexée (g/m <sup>2</sup> )	113 (94-138)	117 (99-147)	110 (93-136)	<b>0.041</b>
Volume de l'OG indexé (mL/m <sup>2</sup> )	40 (32-51)	42 (33-54)	40 (30-49)	<b>0.050</b>

Les variables continues de distribution normale sont exprimées en moyenne ± déviation standard, les variables continues de distribution non-normales sont exprimées en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles), et les variables catégorielles sont exprimées en nombre et pourcentage.

\*252 données manquantes du BNP.

BNP: B-type Natriuretic Peptide ; FEVG: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; NYHA: New York Heart Association ; OG: Oreillette Gauche ; VES: Volume d'Ejection Systolique ; VG: Ventricule Gauche.

Après analyse par régression logistique multivariée, un score de propension a été estimé pour chacun des 520 patients, et un appariement a été réalisé selon le score de propension entre les deux groupes. 113 patients du groupe RA bas gradient – débit conservé ont pu être appariés avec succès. Les caractéristiques cliniques et échocardiographiques de la population appariée sont présentées dans le **Tableau 3**. Après appariement, aucune différence statistiquement

significative n'a été observée entre les deux groupes pour toutes les variables (sauf la surface valvulaire aortique, la surface valvulaire aortique indexée, la Vmax aortique, le gradient moyen transaortique et l'index de perméabilité qui n'ont pas été pris en compte dans l'appariement).

**Tableau 3:** Caractéristiques de la population d'étude (n=226) selon le « pattern » du rétrécissement aortique après appariement par score de propension.

Variables	Après appariement		
	RA bas-gradient débit-conservé (n=113)	RA modéré (n=113)	p value
<b>Caractéristiques cliniques, démographiques et symptômes</b>			
Age (années)	78 ± 9	77 ± 9	0.62
Sexe masculin (% , n)	57 (50.4%)	56 (49.6%)	>0.99
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	1.87 ± 0.22	1.86 ± 0.21	0.93
NYHA (% , n)			
1-2	95 (84.1%)	91 (80.5%)	
3-4	18 (15.9%)	22 (19.5%)	0.60
<b>Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire</b>			
Hypertension artérielle (% , n)	92 (81.4%)	85 (75.2%)	0.33
Diabète sucré (% , n)	34 (30.1%)	30 (26.5%)	0.66
Dyslipidémie (% , n)	53 (46.9%)	55 (48.7%)	0.89
Cardiopathie ischémique (% , n)	61 (54.0%)	65 (57.5%)	0.69
Antécédent d'infarctus du myocarde (% , n)	8 (7.1%)	7 (6.2%)	>0.99
Antécédent de fibrillation atriale (% , n)	41 (36.3%)	37 (32.7%)	0.68
Indice de comorbidité de Charlson	2.3 ± 2.1	2.3 ± 2.0	0.95
<b>Paramètres échocardiographique</b>			
<i>Valve aortique</i>			
Surface aortique (cm <sup>2</sup> )	0.90 (0.83-0.98)	1.10 (1.03-1.19)	<0.001
Surface aortique indexée (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.48 (0.43-0.52)	0.60 (0.54-0.66)	<0.001
Vmax aortique (m/s)	3.6 (3.3-3.8)	3.1 (2.8-3.5)	<0.001
Gradient moyen transaortique (mmHg)	32 (27-36)	23 (18-30)	<0.001
Index de perméabilité	0.25 (0.22-0.27)	0.29 (0.27-0.32)	<0.001
VES indexé (ml/m <sup>2</sup> )	41 (37-45)	42 (36-47)	0.57
<i>Evaluation du VG</i>			
Diamètre télédiastolique du VG (mm)	50 (45-53)	48 (43-53)	0.48
Diamètre télésystolique du VG (mm)	30 (27-33)	29 (26-33)	0.57
FEVG (%)	65 (60-69)	65 (58-70)	0.88
Masse VG indexée (g/m <sup>2</sup> )	116 (98-144)	117 (95-147)	0.81
Volume de l'OG indexé (mL/m <sup>2</sup> )	41 (33-52)	40 (31-53)	0.57

Les variables continues de distribution normale sont exprimées en moyenne ± déviation standard, les variables continues de distribution non-normales sont exprimées en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles), et les variables catégorielles sont exprimées en nombre et pourcentage.

FEVG: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; NYHA: New York Heart Association ; OG: Oreillette Gauche ; VES: Volume d'Ejection Systolique ; VG: Ventricule Gauche.

## *2- Pronostic sous suivi médical*

### *a) Analyse univariée*

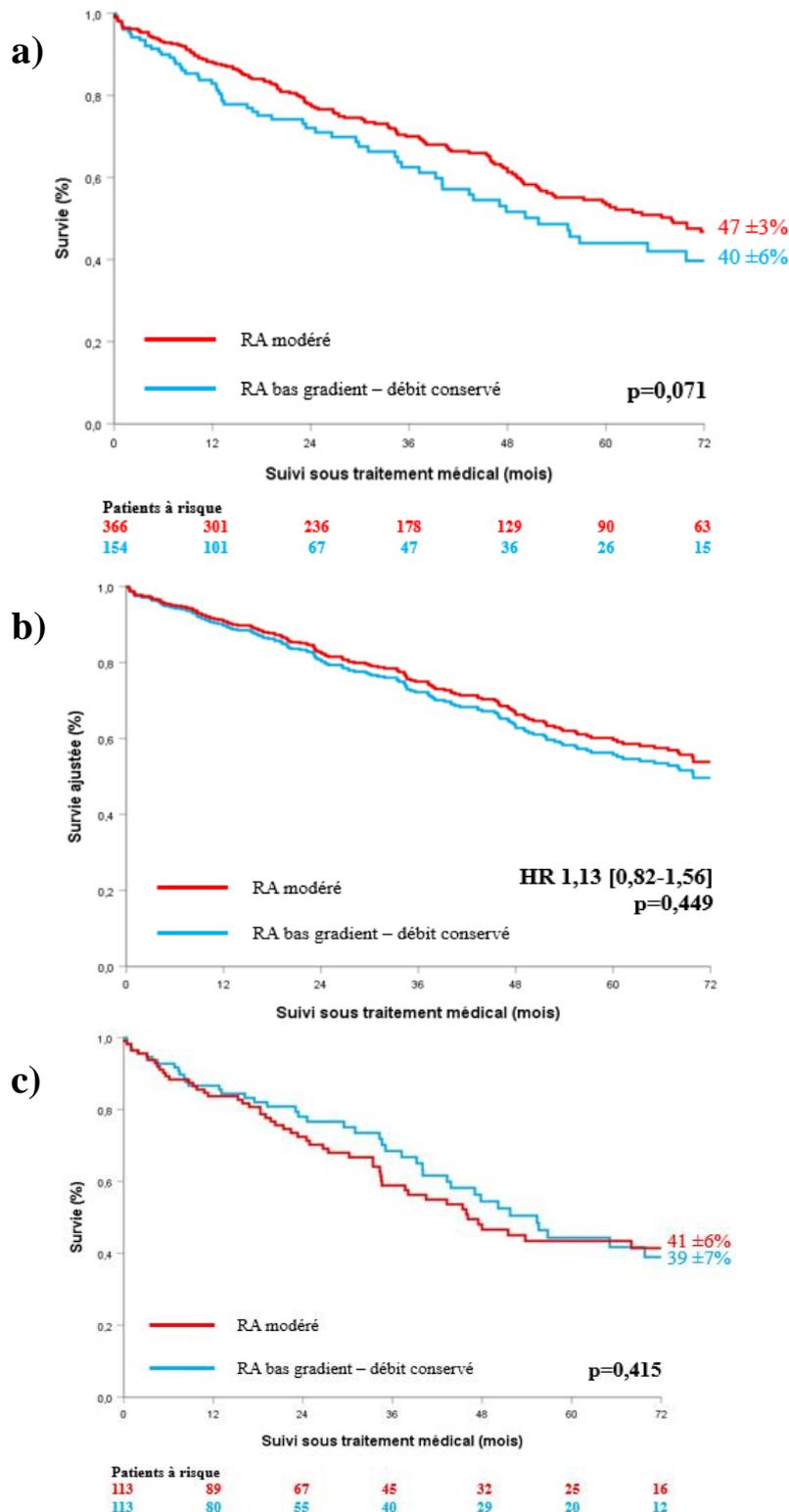
Le suivi médian [25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles] était de 30 [13-56] mois. Durant le suivi sous traitement médical, 238 décès ont été enregistrés. La survie globale à 6 ans sous prise en charge médicale était de 40±6% pour le groupe RA bas gradient – débit conservé et 47±3% pour le groupe RA modéré (log-rank p=0,071) (**Figure 9a**). En analyse de Cox univariée, on ne retrouve pas de différence significative sur la mortalité toute cause [HR à 1,30 (0,98-1,72), p=0,072] entre les deux groupes.

### *b) Analyse multivariée*

En analyse multivariée, après ajustement par l'âge, le sexe, la surface corporelle, le stade NYHA (3-4 vs 1-2), la présence d'un diabète sucré, l'antécédent de fibrillation atriale, l'indice de comorbidité de Charlson, la FEVG, le diamètre télédiastolique du ventricule gauche, la masse ventriculaire gauche indexée à la surface corporelle et le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle (modèle 1), le « pattern » de RA bas gradient – débit conservé chez les patients avec FEVG préservée sous suivi médical n'est pas à l'origine d'un excès de mortalité [HR ajusté à 1,13 (0,82-1,56), p=0,449] par rapport au « pattern » de RA modéré (**Figure 9b**).

### *c) Analyse après appariement par score de propension*

Sous traitement médical, le suivi médian [25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles] était de 27 [12-51] mois. 110 décès ont été enregistrés. La survie globale à 6 ans était de 39±7% pour le groupe RA bas gradient – débit conservé et 41±6% pour le groupe RA modéré (log-rank p=0,415) (**Figure 9c**). En analyse de Cox univariée, la mortalité toute cause est comparable entre les deux groupes [HR à 0,86 (0,59-1,25), p=0,416].



**Figure 9** : Pronostic sous suivi médical :

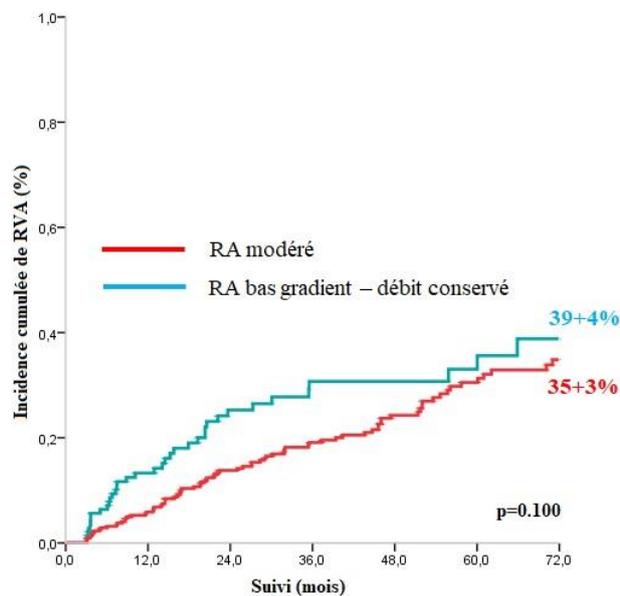
- Survie globale par la méthode de Kaplan-Meier de la population étudiée selon le « pattern » de RA (analyse univariée).
- Survie ajustée par le modèle de Cox multivarié (modèle 1) de la population étudiée selon le « pattern » de RA (analyse multivariée).

*Les courbes sont ajustées à l'âge, au sexe, à la surface corporelle, à la classe fonctionnelle (NYHA), à la présence de diabète sucré, à l'antécédent de fibrillation atriale, à l'indice de comorbidité de Charlson, à la FEVG, au diamètre télédiastolique du VG, à la masse ventriculaire du VG indexée et au volume de l'OG indexé.*

- Survie globale par la méthode de Kaplan-Meier de la population étudiée selon le « pattern » de RA après appariement par score de propension (analyse univariée).

### 3- Pronostic sous suivi médical et chirurgical

Le suivi médian [25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles] était de 41 [20-70] mois. Durant le suivi, 261 décès ont été enregistrés au total. Le RVA a été réalisé chez 126 patients (24,2%) dans la population étudiée, principalement par technique chirurgicale (87%). Les taux de RVA n'étaient statistiquement pas différents entre les patients avec RA bas gradient – débit conservé (24,7%) et les patients avec RA modéré (24,0%) ( $p=0,48$ ). L'incidence cumulée de RVA à 6 ans depuis le diagnostic était comparable entre les deux groupes ( $39\pm 4\%$  vs  $35\pm 3\%$  respectivement,  $p=0,10$ ) (**Figure 10**).



**Figure 10** : Incidence cumulée du taux de remplacement valvulaire aortique sur 6 ans de la population étudiée selon le « pattern » de RA.

#### a) Analyse univariée

La survie globale à 6 ans sous prise en charge médicale et chirurgicale était de  $46\pm 5\%$  pour le groupe RA bas gradient – débit conservé et  $50\pm 3\%$  pour le groupe RA modéré (log-rank  $p=0,185$ ) (**Figure 11a**). En analyse de Cox univariée résumée dans le **Tableau 4**, un âge élevé, une petite surface corporelle, un retentissement fonctionnel important au stade 3-4 de la NYHA, la présence d'un diabète sucré, un antécédent de fibrillation atriale et un indice de comorbidité de Charlson élevé étaient tous associés à la mortalité toute cause. Concernant les paramètres échocardiographiques, un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche diminué,

une altération de la FEVG, une masse ventriculaire gauche indexée augmentée et un volume de l'OG indexé augmenté étaient également associés à la mortalité toute cause. En revanche, les paramètres du rétrécissement aortique, tels que la surface valvulaire aortique effective, la Vmax aortique, le gradient moyen transvalvulaire aortique, l'indice de perméabilité et le volume d'éjection systolique indexé n'étaient pas associés à la mortalité globale. Sous traitement médical et chirurgical, on n'objective pas d'excès de mortalité du RA bas gradient – débit conservé par rapport au RA modéré [HR à 1,29 (0,98-1,69), p=0,069].

**Tableau 4:** Risque relatif de mortalité toute cause sous suivi médical et chirurgical associé aux covariables dans la population étudiée (analyse univariée).

Variables	Mortalité	
	HR (IC à 95%)	p value
Age (par incrément de 1 an)	1.07 (1.06-1.09)	<0.001
Sexe masculin	1.16 (0.91-1.48)	0.24
Surface corporelle (par incrément de 0,1 m <sup>2</sup> )	0.90 (0.85-0.95)	<0.001
Classe 3-4 de la classification NYHA (vs 1-2)	1.47 (1.09-2.00)	0.013
Présence d'hypertension artérielle	1.05 (0.77-1.42)	0.77
Présence de diabète sucré	1.29 (1.00-1.66)	0.05
Présence de cardiopathie ischémique	1.09 (0.85-1.39)	0.50
Antécédent d'infarctus du myocarde	1.14 (0.73-1.78)	0.56
Antécédent de fibrillation atriale	1.63 (1.28-2.09)	<0.001
Indice de comorbidité de Charlson (par incrément de 1 unité)	1.12 (1.06-1.19)	<0.001
Surface valvulaire aortique (par incrément de 0,1 cm <sup>2</sup> )	0.94 (0.86-1.02)	0.15
Vitesse maximale du flux aortique (par incrément de 1 m/s)	0.88 (0.70-1.11)	0.29
Gradient moyen transvalvulaire aortique (par incrément de 1 mmHg)	0.99 (0.98-1.00)	0.15
Index de perméabilité (par incrément de 0,01)	0.60 (0.07-5.00)	0.64
Volume d'éjection aortique indexé (par incrément de 1mL/m <sup>2</sup> )	1.00 (0.99-1.01)	0.81
Diamètre télédiastolique du VG (par décrément de 1 mm)	0.98 (0.96-1.00)	0.046
Diamètre télésystolique du VG (par décrément de 1 mm)	1.00 (0.98-1.02)	0.93
FEVG (par décrément de 1%)	0.98 (0.97-1.00)	0.05
Masse ventriculaire gauche indexée (par incrément de 10 g/m <sup>2</sup> )	1.03 (1.00-1.06)	0.036
Volume de l'OG indexé (par incrément de 1 mL/m <sup>2</sup> )	1.01 (1.01-1.02)	0.001
<i>Rétrécissement aortique bas gradient – débit conservé</i>	1.29 (0.98-1.69)	0.069

FEVG: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; NYHA: New York Heart Association ; OG: Oreillette Gauche ; VG: Ventricule Gauche.  
HR: Hazard Ratio ; IC: Intervalle de Confiance.

## b) Analyse multivariée

En analyse de Cox multivariée (**Tableau 5**), après ajustement par l'âge, le sexe, la surface corporelle, le stade NYHA (3-4 vs 1-2), la présence d'un diabète sucré, l'antécédent de fibrillation atriale, l'indice de comorbidité de Charlson, la FEVG, le diamètre télédiastolique

du ventricule gauche, la masse ventriculaire gauche indexée à la surface corporelle et le volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle (modèle 1), le « pattern » de RA bas gradient – débit conservé chez les patients avec FEVG préservée n'était pas identifié comme un facteur prédictif indépendant de mortalité [HR ajusté à 1,06 (0,79-1,43), p=0,706] par rapport au pattern de RA modéré. Après ajustement supplémentaire par le RVA comme covariable dépendante du temps (modèle 2), le RA bas gradient – débit conservé n'était toujours pas identifié comme facteur de mortalité [HR ajusté à 1,09 (0,81-1,48), p=0,565] (**Figure 11b**).

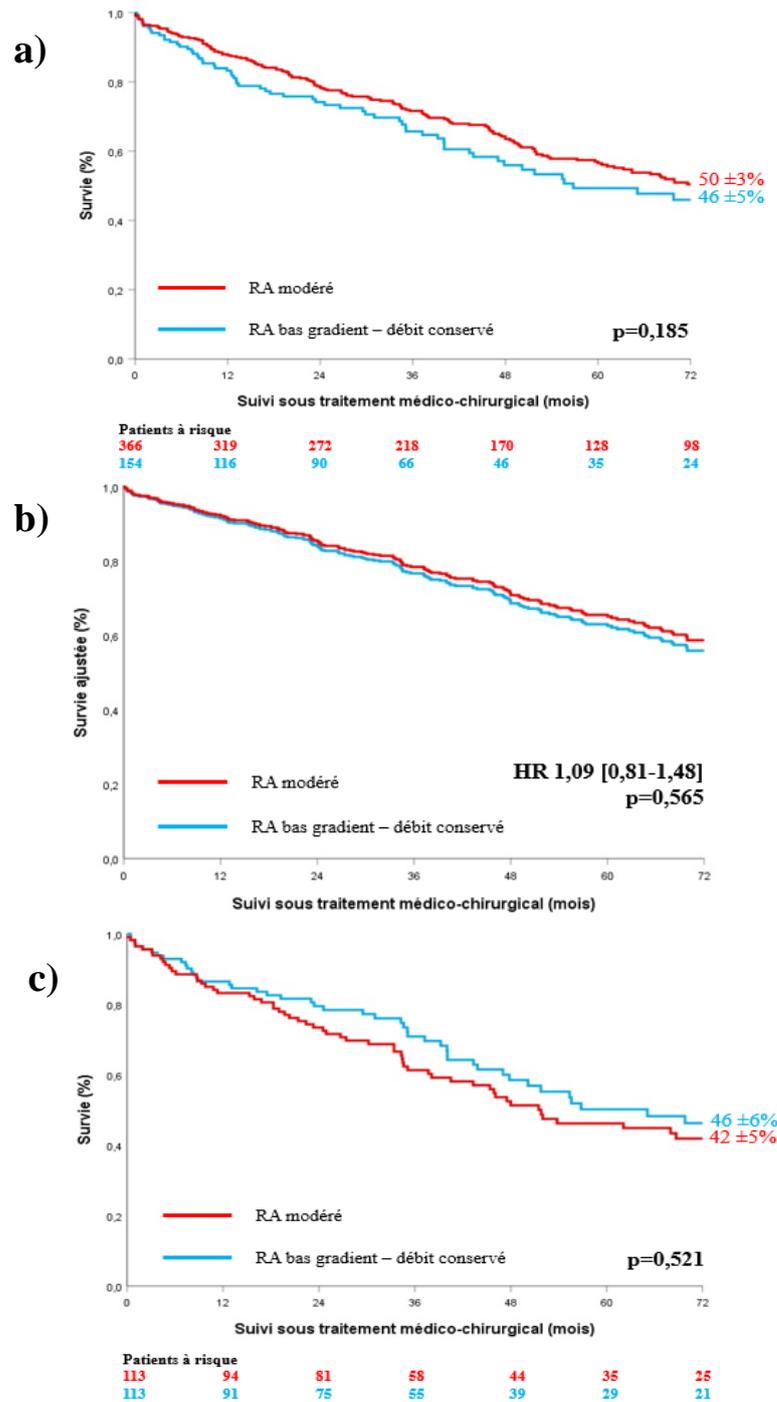
**Tableau 5:** Risque relatif de mortalité toute cause sous suivi médical et chirurgical associé aux covariables (modèle 2) dans la population étudiée (analyse multivariée).

Variables	Mortalité	
	HR (IC à 95%)	p value
Age (par incrément de 1 an)	1.06 (1.04-1.08)	<0.001
Sexe masculin	-	-
Surface corporelle (par incrément de 0,1 m <sup>2</sup> )	-	-
Classe 3-4 de la classification NYHA (vs 1-2)	1.75 (1.24-2.47)	<b>0.002</b>
Présence de diabète sucré	-	-
Antécédent de fibrillation atriale	-	-
Indice de comorbidité de Charlson (par incrément de 1 unité)	-	-
Diamètre télédiastolique du VG (par décrétement de 1 mm)	-	-
FEVG (par décrétement de 1%)	-	-
Masse ventriculaire gauche indexée (par incrément de 10 g/m <sup>2</sup> )	-	-
Volume de l'OG indexé (par incrément de 1 mL/m <sup>2</sup> )	-	-
<i>Rétrécissement aortique bas gradient – débit conservé</i>	1.09 (0.81-1.48)	0.565

FEVG: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; NYHA: New York Heart Association ; OG: Oreillette Gauche ; VG: Ventricule Gauche.  
HR: Hazard Ratio ; IC: Intervalle de Confiance.

### c) Analyse après appariement par score de propension

Sous traitement médical et chirurgical, le suivi médian [25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles] était de 36 [20-66] mois, avec 123 décès enregistrés. La survie globale à 6 ans ne différait pas également de manière significative, avec 46±6% pour le groupe RA bas gradient – débit conservé et 42±5% pour le groupe RA modéré (log-rank p=0,521) (**Figure 11c**). En analyse de Cox univariée, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur la mortalité toute cause entre les deux groupes [HR à 0,89 (0,62-1,27), p=0,521].



**Figure 11** : Pronostic sous suivi médical et chirurgical :

- a) Survie globale par la méthode de Kaplan-Meier de la population étudiée selon le « pattern » de RA (analyse univariée).
- b) Survie ajustée par le modèle de Cox multivarié (modèle 2) de la population étudiée selon le « pattern » de RA (analyse multivariée).

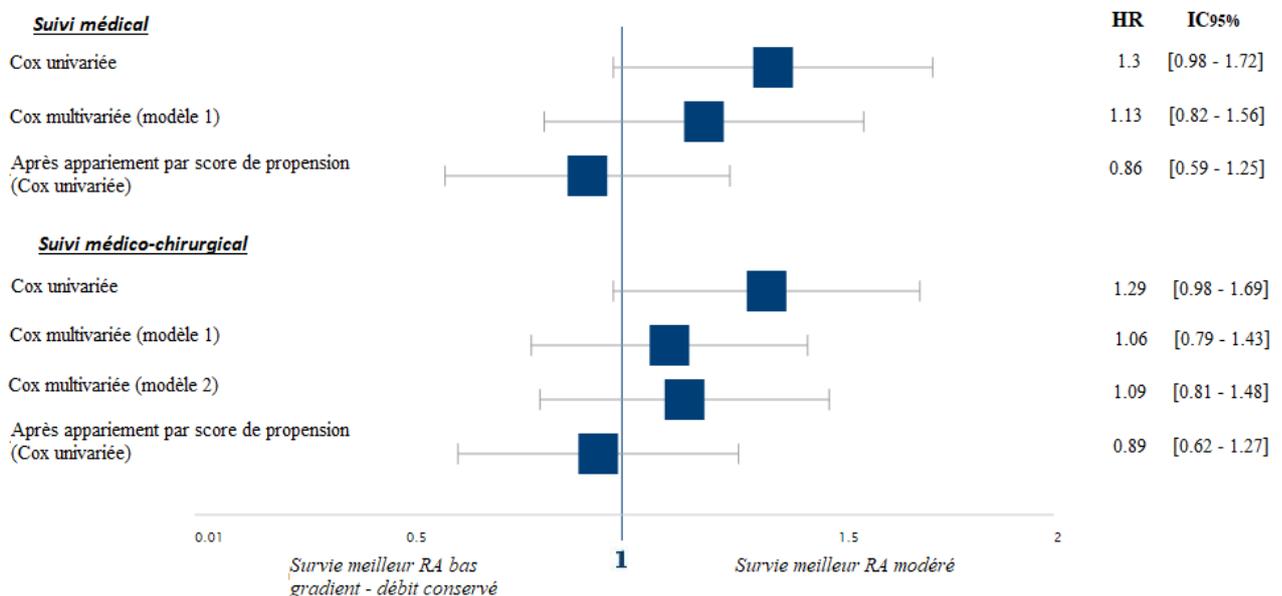
*Les courbes sont ajustées à l'âge, au sexe, à la surface corporelle, à la classe fonctionnelle (NYHA), à la présence de diabète sucré, à l'antécédent de fibrillation atriale, à l'indice de comorbidité de Charlson, à la FEVG, au diamètre télédiastolique du VG, à la masse ventriculaire du VG indexée et au volume de l'OG indexé, ainsi qu'au remplacement valvulaire aortique comme covariable dépendante du temps.*

- c) Survie globale par la méthode de Kaplan-Meier de la population étudiée selon le « pattern » de RA après appariement par score de propension (analyse univariée).

## DISCUSSION

Notre étude comprend une large cohorte de patients présentant une sténose aortique inclus prospectivement après réalisation de leur échocardiographie dans deux centres sur une période de 15 ans. Nos résultats montrent un pronostic comparable en termes de survie globale entre les patients présentant un « pattern » de RA « serré » sur la surface ( $< 1,0 \text{ cm}^2$ ), bas gradient (gradient moyen transaortique  $< 40 \text{ mmHg}$ ) avec débit conservé ( $\text{VESi} \geq 35 \text{ mL/m}^2$ ) et FEVG préservée ( $\geq 50\%$ ), comparés aux patients présentant une forme modérée du RA ( $1,0\text{-}1,3 \text{ cm}^2$ ), aussi bien sous suivi médical [HR ajusté à 1,13 (0,82-1,56),  $p=0,449$ ] que sous suivi médical et chirurgical [HR ajusté à 1,06 (0,79-1,43),  $p=0,706$ ], après ajustement à l'âge, au sexe, à la surface corporelle, au stade NYHA, à la présence d'un diabète sucré, à l'antécédent de fibrillation atriale, à l'indice de comorbidité de Charlson, à la FEVG, au diamètre télédiastolique du ventricule gauche, à la masse ventriculaire gauche indexée, et au volume de l'oreillette gauche indexée (**Figure 12**). Pour affiner nos résultats, nous avons comparé le pronostic de ces deux groupes après appariement par score de propension. Le pronostic demeure toujours comparable dans cette population sous suivi médical et chirurgical (log-rank  $p=0,521$ ).

### Pronostic du RA bas gradient – débit conservé (analyse de Cox)



**Figure 12** : Pronostic du RA bas-gradient débit-conservé à FEVG préservée comparé au RA modéré à FEVG préservée : résultats de l'étude incluant 520 patients.

- *Modèle 1* : après ajustement à l'âge, au sexe, à la surface corporelle, à la classe fonctionnelle (NYHA), à la présence de diabète sucré, à l'antécédent de fibrillation atriale, à l'indice de comorbidité de Charlson, à la FEVG, au diamètre télédiastolique du VG, à la masse ventriculaire du VG indexée et au volume de l'OG indexée.
- *Modèle 2* : après ajustement aux caractéristiques du modèle 1, ainsi qu'au remplacement valvulaire aortique comme une covariable dépendante du temps.

## 1- RA « serré » bas gradient – débit conservé : dans quelles circonstances ?

Il est aisé de comprendre une situation de bas-gradient compatible avec une sténose aortique serrée dans le cadre d'un bas débit, soit liée à une fonction VG systolique altérée (RA bas débit « classique »), soit en cas de FEVG préservée (RA bas-débit « paradoxal ») liée en partie à un remodelage ventriculaire concentrique à l'origine d'un « petit » VG. Toutefois, la situation de RA « serré » sur la surface avec bas-gradient associée à un débit conservé est plus intrigante. Plusieurs explications peuvent être mises en avant. Une étude publiée très récemment en 2018 par *Mo et al.* [46] a notamment mis en exergue des situations pouvant expliquer cette différence, notamment des erreurs de mesure à l'échocardiographie, une possible discordance entre le seuil fixé de la surface valvulaire et celui du gradient moyen transaortique pour définir le caractère serré, ou enfin l'impact de l'indexation de la surface valvulaire aortique à la surface corporelle.

### a) Erreurs de mesure

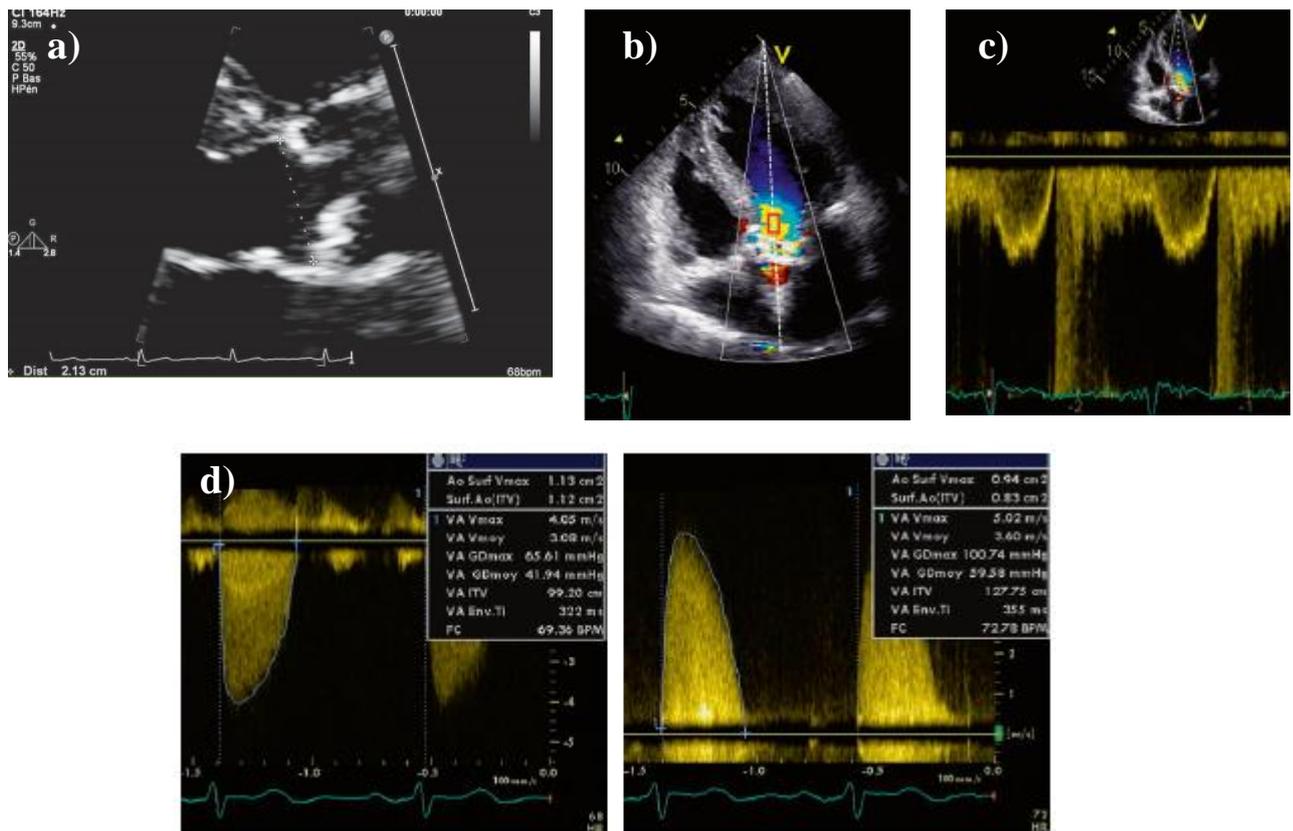
L'évaluation du RA est difficile en pratique clinique, et il est indispensable de s'affranchir de toute erreur de mesure, que ce soit pour la mesure du diamètre de la chambre de chasse du VG, pour le flux doppler pulsé au niveau de la chambre de chasse du VG permettant d'estimer le VES ou pour le flux doppler continu transaortique permettant entre autres d'estimer la vitesse maximale et le gradient moyen valvulaire transaortique. Ces erreurs sont en effet à l'origine d'une mauvaise classification de la sténose du patient au sein des différents « patterns » de RA, et a pour conséquence une prise en charge thérapeutique inadaptée.

Tout d'abord, l'évaluation précise du diamètre de la chambre de chasse du VG est difficile car une erreur de quelques millimètres uniquement conduit à une variation importante du chiffre de l'estimation de la surface valvulaire aortique étant donné que ce diamètre est élevé au carré dans la formule (pour rappel :  $SVA = \pi \times d_{CCVG}^2 / 4 \times ITV_{\text{sousAo}} / ITV_{\text{Ao}}$ ). Cette évaluation n'est toutefois pas toujours aisée, et peut être rendue difficile à cause des calcifications valvulaires pouvant être importantes dans cette situation de sténose aortique. Pour être le plus reproductible possible, la mesure doit être réalisée en parasternale gauche longitudinale en utilisant le zoom, entre l'insertion des sigmoïdes antéro-droite et postérieure, de bord interne à bord interne, en proto-méso-systole, et en faisant la moyenne de 3 à 5 mesures (**Figure 13a**). Par ailleurs, le calcul de la surface valvulaire aortique suppose que la chambre de chasse

ventriculaire gauche a une forme circulaire, alors qu'elle est souvent elliptique en réalité, comme en témoigne les données en échocardiographie tridimensionnelle [47-49], en IRM [50] ou au scanner cardiaque [51, 52], à l'origine donc d'une sous-estimation de la surface pouvant expliquer en partie le « mis-match » entre surface et gradient. Quand la mesure du diamètre est impossible (mauvaise échogénicité, calcifications importantes), il est préférable de s'affranchir de cette mesure et d'utiliser d'autres paramètres tels que l'index de perméabilité, ou l'utilisation de l'équation de continuité modifiée avec le calcul du volume d'éjection systolique par la méthode des volumes ventriculaires ( $SVA = [VTD - VTS] / ITVAo$ ) [53].

Le flux doppler pulsé de la chambre de chasse ventriculaire gauche est également source d'erreurs. En effet, en plaçant le curseur trop proche ou trop éloigné de la sténose, cela peut entraîner une surestimation ou une sous-estimation du VES. Il est important d'avoir un flux laminaire, où l'enveloppe spectrale est étroite et aux contours bien définis (**Figure 13c**). L'étude de *Mo et al* [46] a évalué l'intérêt de la mesure des paramètres de la sténose aortique par cathétérisme et de comparer le résultat à l'évaluation échographique. Les résultats montrent l'absence de différence significative pour la mesure du gradient moyen transaortique, mais en revanche le VES par cathétérisme était significativement plus important par rapport à l'évaluation échographique. Surtout, en prenant en compte ce VES mesuré au cathétérisme, 40% des patients présentant un RA « serré » bas gradient – débit conservé étaient reclassés en RA modéré.

Enfin, le flux doppler continu transaortique peut également à l'origine d'une discordance. En effet, l'évaluation de la vitesse maximale et du gradient moyen transaortique n'est pas aisée. Le risque d'erreur principal est la sous-estimation en raison d'un mauvais alignement entre le faisceau ultrasonore et le jet de RA. Pour optimiser la mesure, il faut systématiquement utiliser toutes les incidences possibles (apicale, parasternale droite, supra-sternale, sous-costale) et la sonde Pedoff. Seule la vitesse et le gradient moyen les plus élevés sont pris en compte. Une méthodologie rigoureuse peut faire passer un patient avec un RA « bas-gradient » à un RA « haut-gradient » (**Figure 13d**).



**Figure 13** : Mesure des paramètres du rétrécissement aortique pour le calcul de la surface valvulaire aortique :

- Mesure du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche.
- Positionnement en bidimensionnel avec le doppler couleur pour un bon alignement sur la voie d'éjection aortique en apicale 5 cavités.
- Enregistrement du flux sous-aortique (doppler pulsé).
- Enregistrement du flux transvalvulaire aortique (doppler continu) avec la sonde Pedoff : à gauche par voie apicale, à droite par voie parasternale droite. *Le gradient moyen transaortique passe de 42 mmHg à 59 mmHg, et la surface aortique passe de 1,1 cm<sup>2</sup> à 0,8 cm<sup>2</sup> d'une voie à l'autre.*

Tiré du livre « Manuel d'échocardiographie clinique » d'Ariel COHEN et Pascal GUERET.

## b) Impact de la surface corporelle

Dans la sténose aortique, la surface corporelle entre en compte pour deux valeurs selon les recommandations : la surface valvulaire aortique indexée et le volume d'éjection systolique indexé. L'impact de l'indexation de la SVA à la surface corporelle semble être négligeable dans la reclassification des RA « serré » bas gradient – débit conservé [46]. En revanche, cela peut conduire à une surestimation de la sévérité de la sténose aortique, notamment chez les sujets obèses. A l'opposé, chez les patients minces, l'indexation du VES à la surface corporelle peut supposer que le débit est conservé alors qu'il est possiblement diminué. On peut d'ailleurs remarquer dans notre étude que la surface corporelle est significativement plus basse chez les patients ayant un RA « serré » bas gradient – débit conservé par rapport au RA modéré, résultat que l'on retrouve également dans d'autres études [19, 30].

Toutefois, la surface corporelle influence également un autre paramètre qui est le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche. En effet, l'équipe de Bichat en 2009 a publié une étude [54] qui montre une relation linéaire entre le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche et la surface corporelle, et a même proposé une formule pour le calcul [ $D_{CCVG}$  (en mm) =  $5,7 \times SC$  (en  $m^2$ ) + 12,1] comme « garde-fou » quand la mesure est difficile ou impossible en ETT. Cette relation peut expliquer une sous-estimation de la SVA chez les patients minces, qui comme on a vu dans notre étude, sont plus fréquents dans le groupe RA « serré » bas gradient – débit conservé par rapport au groupe RA modéré.

### c) Discordance des seuils surface valvulaire aortique / gradient moyen

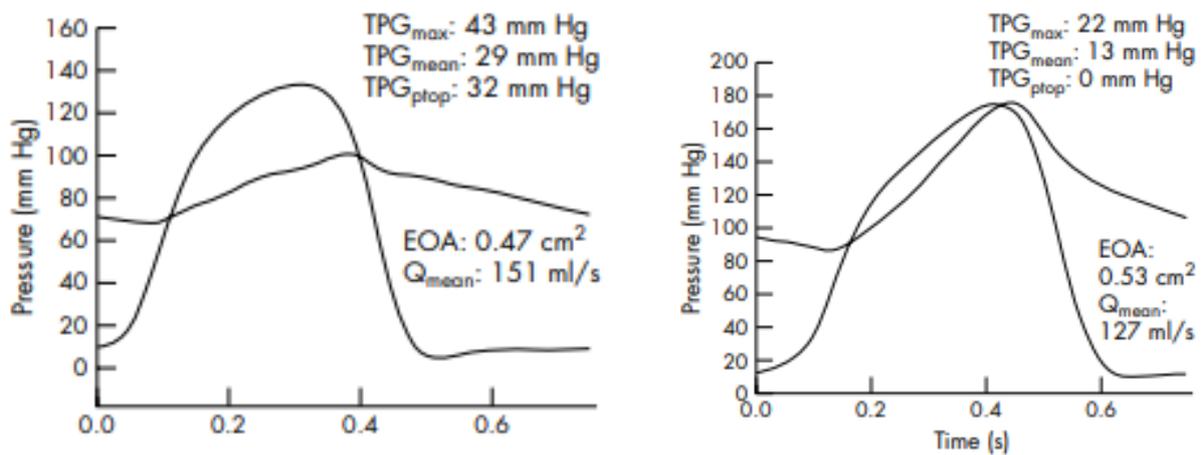
Du point de vue de la mécanique des fluides, lorsque le VES du VG est conservé, le seuil de la surface valvulaire aortique à  $1,0 \text{ cm}^2$  tel que proposé dans les recommandations européennes pour définir le RA serré correspond plus précisément à un gradient moyen autour de 30-35 mmHg plutôt que 40 mmHg, et inversement le seuil du gradient moyen valvulaire transaortique à 40 mmHg correspond plus à une surface autour de  $0,9 \text{ cm}^2$  [55]. Cette discordance est également appuyée par *Carabello BA* [56] qui rapporte qu'en utilisant la formule de Gorlin, un gradient moyen transaortique à 41 mmHg correspondrait à une surface valvulaire aortique à  $0,8 \text{ cm}^2$ , et pas  $1,0 \text{ cm}^2$ . En abaissant le seuil à  $0,8 \text{ cm}^2$ , jusque 69% des patients présentant un RA « serré » bas gradient – débit conservé pourraient être reclassés en RA modéré [46].

Par ailleurs, l'équipe de *Michelena et al.* [57] a évalué le diamètre de chambre de chasse VG comme possible facteur de discordance entre la surface et la sévérité de la sténose aortique, et il a été montré que pour les patients présentant une FEVG normale et un débit conservé, la définition actuelle du RA serré dans les recommandations serait plus concordante avec un diamètre large ( $\geq 23\text{mm}$ ), et que pour les diamètres plus petits ( $< 23\text{mm}$ ) le seuil de la surface pour définir le caractère serré devrait être abaissé.

Un éditorial de *Zoghbi A* [58] en 2011 suggérait une révision des recommandations pour prendre en compte cette valeur de  $0,8 \text{ cm}^2$ , mais actuellement toutes les recommandations conservent la valeur seuil de  $1 \text{ cm}^2$ .

#### d) Impact de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle, très souvent présente dans la population présentant une sténose aortique, peut être à l'origine d'une mauvaise classification du « pattern » du RA [59]. En effet, une hypertension artérielle est à l'origine d'une diminution du gradient de pression moyen entre le VG et l'aorte [60] (**Figure 14**), et donc pourrait conclure à tort à un RA bas-gradient, et classer par exemple en RA bas-gradient débit conservé alors qu'il s'agirait possiblement d'un RA haut-gradient susceptible de bénéficier du remplacement valvulaire aortique. Il est très important de mesurer la pression artérielle avant la réalisation de l'examen, et de réaliser l'examen uniquement en l'absence d'hypertension artérielle (sinon il faut corriger l'hypertension artérielle avant de réaliser à nouveau l'examen).



**Figure 14** : Impact de l'hypertension artérielle sur l'hémodynamique : à gauche les courbes de pression en l'absence d'hypertension artérielle, à droite les courbes de pression en cas d'hypertension artérielle. Le gradient moyen passe de 29 mmHg à 13 mmHg dans cet exemple.

Tiré de l'article « *Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis* », Kadem L et al., Heart 2005.

### 2- Pronostic du RA « serré » bas gradient à débit conservé et FEVG préservée

La méta-analyse publiée en 2015 par *Dayan et al.* [24] a analysé le pronostic et l'impact du RVA chez les patients présentant un RA « serré » bas gradient à débit conservé et FEVG préservée. En prenant en compte 6 études et en comparant au RA serré à haut gradient, le pronostic en terme de mortalité globale de ces 2 entités d'après ce travail semble être comparable (HR 1,12 [0,89-1,42], p=0,32). Les auteurs concluent donc à un sur-risque de mortalité de ce sous-groupe, avec un pronostic comparable au sous-groupe de RA serré « classique » haut-gradient. La méta-analyse va même plus loin en incluant 7 études évaluant

le bénéfice du RVA chez ce sous-groupe de patient, retrouvant une amélioration significative du pronostic de plus de 50% sur la survie globale après RVA par rapport au traitement médical (HR 0,48 [0,28-0,83], p=0,008). Notre étude a comparé cette entité de RA « serré » bas gradient – débit conservé à FEVG préservée avec la forme de RA modéré, et ne retrouve pas de différence significative quant au pronostic sur la mortalité globale à 6 ans du diagnostic, que ce soit sous suivi médical ou suivi médico-chirurgical.

Un travail de l'équipe israélienne de *Zusman et al.* [29] va dans le même sens que la méta-analyse. Sur un suivi moyen de 2 ans la prise en charge thérapeutique de 303 patients symptomatiques avec RA « serré » bas gradient – débit conservé est analysée : d'une part une prise en charge conservatrice lors des 6 mois suivant le diagnostic, d'autre part une prise en charge invasive par RVA (par voie chirurgicale ou percutanée) dans les 6 mois suivant le diagnostic. Le résultat principal conclut en un bénéfice du remplacement valvulaire de la population étudiée. Il est important de noter que dans l'étude seul le remplacement valvulaire par voie percutanée (TAVI) a montré un bénéfice après ajustement sur la mortalité toute cause (HR 0,49 [0,26-0,93], p=0,03) et sur la mortalité cardiovasculaire (HR 0,30 [0,10-0,74], p=0,007), mais qu'aucune différence significative n'a été retrouvée entre chirurgie classique et traitement conservateur, alors que les patients ayant bénéficié de la chirurgie étaient 14 ans plus jeune et avaient moins de comorbidités que les patients sous traitement médical seul. Pour essayer de s'affranchir des biais de sélection, l'étude a également affiné son analyse en réalisant un appariement par score de propension entre le groupe traitement médical et le sous-groupe traité par TAVI, retrouvant des résultats similaires sur la mortalité toute cause (HR 0,42 [0,20-0,86], p=0,03). On peut remarquer que, par rapport à ceux de notre étude, les patients avec ce « pattern » de RA bas gradient – débit conservé à FEVG préservée dans l'étude de l'équipe israélienne étaient 5 ans plus vieux, avec plus de patients présentant une cardiopathie ischémique et une FEVG moins importante que dans notre étude (55% vs 65% respectivement). Or, on sait que plus l'âge est avancé, plus la sténose aortique est à un stade avancé, et que donc plus le risque de progression de la sténose aortique vers le stade « serré » classique haut-gradient est élevé [61]. On peut alors se poser la question d'un bénéfice possible de l'intervention chez ces patients, tout en sachant que seul le traitement par TAVI a montré un effet significatif dans l'étude et qu'on ne retrouve pas de différence entre la chirurgie et le traitement conservateur. Par ailleurs, il n'est pas précisé dans l'étude le taux de revascularisation coronaire pour chaque groupe. Il est possible que lorsqu'une intervention par TAVI a été envisagée, dans ce contexte de taux élevé de cardiopathie ischémique, une

revascularisation était plus aisément envisagée dans ce groupe, améliorant possiblement le pronostic, sans que le geste sur la valve aortique ait vraiment un effet. Et enfin, la FEVG a une valeur pronostique dans la sténose aortique [7]. Même si le seuil de 50% n'est pas atteint, les patients de cette étude ont une FEVG plus basse que dans notre étude, ou que d'autres études évaluant le pronostic de cette entité, et reflètent donc moins la pratique clinique. D'un autre côté, l'équipe coréenne de *Kang et al.* [32] a également spécifiquement étudié le bénéfice du RVA chez les patients présentant un RA bas gradient – débit conservé et FEVG préservée par rapport au traitement médical chez les patients symptomatiques et propose une stratégie de surveillance rapprochée par rapport au RVA précoce. En effet, chez 284 patients symptomatique, sur un suivi médian de 5 ans, les patients avaient soit bénéficier d'un remplacement précoce dans les 6 mois suivant le diagnostic (98 patients), soit d'une surveillance rapprochée (tous les 3-6 mois) avec chirurgie dès que le gradient était  $\geq 40$  mmHg (186 patients). La mortalité globale (HR 0,94 [0,51-1,73],  $p=0,84$ ) et la mortalité cardiovasculaire (HR 0,91 [0,43-1,92],  $p=0,81$ ) étaient comparables entre les deux stratégies, et ce résultat persistait également après appariement par score de propension (HR 1,13 [0,55-2,35],  $p=0,74$  et HR 1,22 [0,53-2,81],  $p=0,65$ , respectivement). Il est à noter que la population de l'étude de *Kang et al.* était bien plus jeune que celle de l'étude israélienne ( $68\pm 10$  ans vs  $82\pm 8$  ans), avec près de deux fois moins de coronaropathie et une FEVG moyenne comparable à notre étude (63% en moyenne). Cette étude ne remet par ailleurs pas en question l'étude de *Ozkan et al.* [25] qui suggère un bénéfice d'un traitement interventionnel par rapport au traitement conservateur, mais ne tient pas compte du timing de l'intervention (incluant donc probablement les patients sans progression et avec progression, sans distinction).

Les données de la littérature montrent donc des discordances importantes quant au pronostic de cette entité, et donc par conséquence à l'attitude thérapeutique à adopter. En effet, il est important de noter qu'il s'agit d'un sous-groupe extrêmement hétérogène comme vu précédemment, incluant des patients avec de probables erreurs de mesure et la présence d'une probable discordance de seuil entre surface valvulaire aortique / gradient moyen transaortique. En l'occurrence, ce dernier point représente l'explication la plus importante du RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée. On peut donc supposer qu'au moins une bonne partie de ces patients seraient à un stade qu'on peut qualifier de « modéré à serré », et non pas « serré » si on prend en compte uniquement la surface. Il est à noter toutefois qu'il n'y a aucune donnée dans la littérature sur l'histoire naturelle des patients avec ce pattern de bas gradient – débit conservé. Il est possible que certains de ces patients peuvent progresser vers un pattern de RA

serré haut-gradient classique, d'autres vers un pattern de RA serré bas gradient – bas débit « paradoxal » pouvant expliquer les différences de résultats entre les études, et d'autres encore ne pas progresser. Notre étude avait l'avantage de prendre tous les patients présentant un RA bas gradient – débit conservé, sans tenir compte de l'histoire naturelle du RA de chaque patient, et de le comparer aux patients présentant un RA modéré, dont les études ont montré pour ces derniers un pronostic favorable par rapport au RA serré et l'absence de bénéfice du RVA. De plus, il est licite de se poser la question de l'intérêt du RVA car le gradient moyen transaortique bas initialement ne sera pas obligatoirement meilleur après l'intervention avec une prothèse valvulaire aortique.

Concernant les données biologiques et structurelles du RA bas gradient – débit conservé, l'étude de *Barone-Rochette et al.* [62] rapportait que ces patients avaient en IRM une surface valvulaire aortique moins serrée, avaient moins d'hypertrophie et de remodelage, avec toutefois une même quantité de fibrose focale que les patients avec un RA haut-gradient. Par ailleurs, l'équipe liégeoise de *Lancellotti et al.* [20] a montré dans leur étude chez les patients strictement asymptomatique que ce sous-groupe de patient bas gradient – débit conservé était caractérisé par une fonction longitudinale myocardique préservée, ainsi que sur le bilan biologique par un taux de BNP significativement plus bas que les autres « patterns » de sténose aortique. Ces résultats sont également appuyés par l'équipe de *Mehrotra et al.* [31] qui montre que parmi les patients présentant un RA « serré » bas-gradient et FEVG préservée, on retrouve deux sous-types différents basés sur le flux transvalvulaire. En effet, en comparant aux patients présentant un débit conservé, les patients avec RA bas gradient – bas débit avaient un profil de remodelage concentrique plus prononcé, une plus petite cavité ventriculaire gauche et une altération de la fonction longitudinale du VG plus importante. A l'opposé, les patients avec RA bas gradient – débit conservé montraient un profil similaire au RA modéré. Toutes ces données corroborent l'hypothèse que cette entité ne doit pas être considérée comme à un stade serré, mais plutôt modéré. Ces données structurelles sont également appuyées par une étude plus récente publiée par *Carter-Storch et al.* [63], qui a étudié le remodelage du ventricule gauche après RVA, en comparant les patients présentant un RA serré débit conservé avec soit un gradient élevé (le RA serré classique), soit un bas-gradient (la population de notre étude) avec FEVG préservée. Parmi les 87 patients de l'étude, 33 patients (38%) avaient un « pattern » type bas gradient - débit conservé. En termes de remodelage, le volume télédiastolique du VG indexé et la masse VG indexée étaient significativement moins importants sur l'IRM en pré-opératoire dans ce groupe par rapport au haut-gradient, ainsi qu'un taux de BNP significativement moindre. Après

l'intervention, la réduction du volume télédiastolique du VG indexé ( $-6\pm 11$ ) et de la masse VG indexée ( $-3\pm 10$ ) étaient significativement plus faibles dans le groupe bas gradient par rapport au groupe haut gradient ( $-19\pm 17$  et  $-21\pm 18$  respectivement). Le taux de BNP était inchangé par rapport au groupe haut gradient qui a montré une diminution significative. Il est à noter toutefois que le taux de fibrose évalué à l'IRM était similaire en pré-opératoire. Cette fibrose myocardique peut aussi en partie être liée aux comorbidités telles que l'hypertension ou la cardiopathie ischémique, particulièrement importantes dans notre population, comme montré dans une précédente étude où l'on retrouvait de la fibrose (interstitielle ou liée à une altération de la microcirculation coronarienne) à l'IRM chez jusque 45% des patients hypertendus. Les résultats montrent donc que le bénéfice de l'intervention sur le point de vue du remodelage VG est modeste, notamment en comparant au RA classique. Ces résultats corroborent notre hypothèse que le RA « serré » bas gradient à débit conservé est différent du RA serré classique, et que le bénéfice du RVA au moment du diagnostic semble être modeste d'un point de vue objectif, notamment sur le remodelage ventriculaire.

L'équipe de *Jander et al.* [30] a comparé le pronostic des patients présentant un RA « serré » bas-gradient par rapport aux patients présentant un RA modéré (surface 1,0-1,5 cm<sup>2</sup>), avec pour critère de jugement principal le critère combiné d'évènements liés à la valve aortique (associant RVA, insuffisance cardiaque congestive liée à la valve aortique ou décès dû à une cause cardiovasculaire). Pour chacun de ces critères, après ajustement, aucune différence significative n'avait été retrouvée entre les deux groupes sur un suivi de 5 ans. Une analyse complémentaire effectuée chez les patients n'ayant pas bénéficié de RVA retrouvait des résultats similaires. Secondairement, dans le groupe « bas gradient », une séparation a été réalisée selon le VES indexé, différenciant le bas-débit avec le débit conservé, et aucune différence n'a été retrouvée entre ces 2 sous-groupes sur les critères sus-cités. En termes de progression vers le RA serré tel que défini dans les recommandations, 38% des patients dans le groupe modéré et 41% des patients dans le groupe « serré » bas gradient avaient progressé ( $p=0.50$ ). Ces données sont concordantes avec les résultats de notre étude, qui a l'avantage d'étudier uniquement les patients avec un RA bas gradient – débit conservé, et donc pas d'analyse en sous-groupe. A notre connaissance, il n'existe aucune étude dans la littérature ayant comparé spécifiquement cette population aux patients avec un RA modéré. Un des éléments forts de notre étude est la comparaison des deux groupes en termes de survie, que ce soit sous suivi médical ou sous suivi médico-chirurgical, avant et après appariement par score de propension. En effet, les patients de la population d'étude n'étant pas assignés de manière aléatoire dans chacun des groupes,

l'appariement par score de propension permet d'affiner la comparaison pour contrôler les biais de sélection. Comme montré dans la **Figure 12**, tous nos résultats vont dans le même sens, à savoir un pronostic comparable entre le RA bas gradient – débit conservé et le RA modéré. En comparant aux autres « patterns » de RA « serré », le RA bas gradient – débit conservé présente également un meilleur pronostic comme en témoigne l'étude de *Eleid et al.* [19] et sa large cohorte de 1.704 patients, ou l'étude de *Tribouilloy et al.* [18], que ce soit sous traitement médical ou sous traitement médical et chirurgical, confortant l'idée que cette entité serait une forme non-sévère, ou en tout cas moins sévère que les autres « patterns » de RA « serré ».

### 3- Stratégie thérapeutique

L'attitude thérapeutique est donc discutable et très discutée dans la littérature. D'une part, nous avons la méta-analyse de 2015 concluant à un pronostic péjoratif et un bénéfice franc du RVA chez ce sous-groupe de RA bas gradient – débit conservé. Et d'autre part, nous retrouvons plusieurs études en faveur d'une entité comparable au RA modéré, que ce soit sur les données structurelles ou sur le pronostic.

Les recommandations européennes actuelles [7] considèrent que les patients présentant un RA avec surface < 1,0 cm<sup>2</sup>, bas gradient (< 40 mmHg) à débit conservé (VESi  $\geq$  35 mL/m<sup>2</sup>) et FEVG préservée ( $\geq$  50%) doivent être considérés comme des patients présentant un RA modéré. Par ailleurs, un groupe d'experts des sociétés savantes américaines dans un travail publié en 2017 conseille le RVA chez les patients symptomatiques présentant ce « pattern » après vérification des mesures et preuve de calcifications valvulaires sévères [33], ce qui alimente la controverse.

Notre étude a comparé spécifiquement ce sous-groupe de patients aux patients présentant un RA modéré, et nos résultats montrent un pronostic comparable à 6 ans du diagnostic échocardiographique en optant une stratégie thérapeutique en accord avec les recommandations européennes en vigueur au moment du diagnostic et du suivi, que ce soit sous suivi médical ou suivi médico-chirurgical. Ces résultats demeurent identiques après appariement des deux groupes par score de propension renforçant notre hypothèse. Par ailleurs, notre étude n'avait pas pour but de comparer les différentes stratégies thérapeutiques à proposer. Toutefois, nous avons comparé le taux d'incidence cumulée de RVA à 6 ans et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Or on sait que pour les patients avec RA modéré, il n'y a pas de bénéfice démontré du RVA au moment du diagnostic. En optant pour une stratégie

thérapeutique identique à celle du RA modéré, devant un taux d'incidence de RVA et un pronostic sur la survie globale comparables entre les deux groupes, l'idée que ce « pattern » désigne probablement un RA plutôt modéré est renforcé, et ne justifie probablement pas du RVA systématique lors du diagnostic chez les patients qui ont une dyspnée d'effort, cette dernière pouvant être liée à une autre étiologie ou à un déconditionnement.

#### *4- Limites de l'étude*

Du fait qu'il s'agisse d'une étude observationnelle, les patients des deux groupes n'étaient pas assignés de manière randomisée, posant donc des limites inhérentes à ce type d'étude pour la comparaison entre les deux groupes. Néanmoins, nous avons essayé de contrôler ces limites en réalisant une analyse après appariement par score de propension sur toutes les caractéristiques cliniques et échographiques (sauf les paramètres de sévérité de la sténose aortique), qui a conclu à des résultats similaires sur la survie sous suivi médical et sous suivi médico-chirurgical.

Pour la mesure des paramètres de la sténose aortique, nous n'avons pas réalisé d'explorations complémentaires telles que la réalisation systématique d'une échographie trans-oesophagienne ou d'un scanner cardiaque pour la mesure entre autres du diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (qui est la pierre angulaire dans le calcul de la surface valvulaire aortique). Néanmoins, ces examens n'étant pas réalisés en routine, nous sommes contents des mesures réalisées en échocardiographie trans-thoracique bidimensionnelle en adoptant une méthodologie soigneuse systématique pour ainsi limiter les erreurs de mesure.

Enfin, l'absence de différence pourrait s'expliquer par un manque de puissance de l'étude. Néanmoins, la cohorte de l'étude est non-négligeable, et sur les 154 patients du groupe RA « serré » bas gradient – débit conservé, nous avons pu réaliser un appariement pour 113 patients (soit 73.4% de la cohorte initiale) rendant la perte de puissance faible. Tous nos résultats concluent de manière identique, que ce soit sous suivi médical ou suivi médico-chirurgical, que ce soit sans ou avec la chirurgie comme covariable dépendante du temps, ou que ce soit avant ou après appariement (résultats résumés sur la **Figure 12**), rendant la conclusion robuste.

## CONCLUSION

Le pronostic du RA « serré » bas gradient-débit conservé à FEVG préservée dans notre étude est comparable au RA modéré. Au vu de la définition de cette entité, à savoir un débit conservé et un bas gradient, il semble logique d'un point de vue physiopathologique que ce « pattern » ait un pronostic plus favorable que le RA serré classique (gradient moyen  $\geq 40$  mmHg). La stratégie thérapeutique qui nous semble la plus adaptée au vu de nos résultats est de préconiser une surveillance clinique et échocardiographique rapprochée après le diagnostic pour surveiller l'évolution du RA.

L'étape primordiale est d'éliminer une erreur de mesure, par vérification rigoureuse des différents paramètres mesurés lors de l'échocardiographie initiale. En effet, cela permet souvent de reclasser un bon nombre de ces patients en RA modéré, ou au contraire (en multipliant les incidences en doppler continu) en RA serré haut-gradient. On doit aussi s'aider d'autres outils pour ne passer à côté d'un RA serré, tels que le scanner cardiaque pour le calcul du score calcique ou le dosage de BNP.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Iung, B., G. Baron, E. G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Barwolf, O. W. Levang, et al. (2003). "A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." Eur Heart J **24**(13): 1231-1243.
2. Osnabrugge, R. L., D. Mylotte, S. J. Head, N. M. Van Mieghem, V. T. Nkomo, C. M. LeReun, et al. (2013). "Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study." J Am Coll Cardiol **62**(11): 1002-1012.
3. Stewart, B. F., D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, et al. (1997). "Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study." J Am Coll Cardiol **29**(3): 630-634.
4. Verma, S. and S. C. Siu (2014). "Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve." N Engl J Med **370**(20): 1920-1929.
5. Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, A. Evangelista, B. P. Griffin, et al. (2009). "Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice." J Am Soc Echocardiogr **22**(1): 1-23; quiz 101-102.
6. Baumgartner, H., H. Kratzer, G. Helmreich and P. Kuehn (1990). "Determination of aortic valve area by Doppler echocardiography using the continuity equation: a critical evaluation." Cardiology **77**(2): 101-111.
7. Baumgartner, H., V. Falk, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, et al. (2017). "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease." Eur Heart J **38**(36): 2739-2791.
8. Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, 3rd, R. A. Guyton, et al. (2014). "2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol **63**(22): e57-185.
9. Taniguchi, T., T. Morimoto, H. Shiomi, K. Ando, N. Kanamori, K. Murata, et al. (2015). "Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis." J Am Coll Cardiol **66**(25): 2827-2838.
10. Rosenhek, R., T. Binder, G. Porenta, I. Lang, G. Christ, M. Schemper, et al. (2000). "Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis." N Engl J Med **343**(9): 611-617.
11. Nishimura, S., C. Izumi, M. Nishiga, M. Amano, S. Imamura, N. Onishi, et al. (2016). "Predictors of Rapid Progression and Clinical Outcome of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis." Circ J **80**(8): 1863-1869.

12. Bergler-Klein, J., U. Klaar, M. Heger, R. Rosenhek, G. Mundigler, H. Gabriel, et al. (2004). "Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis." Circulation **109**(19): 2302-2308.
13. Zlotnick, D. M., M. L. Ouellette, D. J. Malenka, J. P. DeSimone, B. J. Leavitt, R. E. Helm, et al. (2013). "Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement." Am J Cardiol **112**(10): 1635-1640.
14. Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, et al. (2002). "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description." Circulation **106**(24): 3006-3008.
15. Hachicha, Z., J. G. Dumesnil, P. Bogaty and P. Pibarot (2007). "Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival." Circulation **115**(22): 2856-2864.
16. Minners, J., M. Allgeier, C. Gohlke-Baerwolf, R. P. Kienzle, F. J. Neumann and N. Jander (2008). "Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis." Eur Heart J **29**(8): 1043-1048.
17. Clavel, M. A., J. Magne and P. Pibarot (2016). "Low-gradient aortic stenosis." Eur Heart J **37**(34): 2645-2657.
18. Tribouilloy, C., D. Rusinaru, S. Marechaux, A. L. Castel, N. Debry, J. Maizel, et al. (2015). "Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery." J Am Coll Cardiol **65**(1): 55-66.
19. Eleid, M. F., P. Sorajja, H. I. Michelena, J. F. Malouf, C. G. Scott and P. A. Pellikka (2013). "Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival." Circulation **128**(16): 1781-1789.
20. Lancellotti, P., J. Magne, E. Donal, L. Davin, K. O'Connor, M. Rosca, et al. (2012). "Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification." J Am Coll Cardiol **59**(3): 235-243.
21. Clavel, M. A., J. G. Dumesnil, R. Capoulade, P. Mathieu, M. Senechal and P. Pibarot (2012). "Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction." J Am Coll Cardiol **60**(14): 1259-1267.
22. Dumesnil, J. G., P. Pibarot and B. Carabello (2010). "Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment." Eur Heart J **31**(3): 281-289.
23. Clavel, M. A., D. Messika-Zeitoun, P. Pibarot, S. R. Aggarwal, J. Malouf, P. A. Araoz, et al. (2013). "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 **62**(24): 2329-2338.
24. Dayan, V., G. Vignolo, J. Magne, M. A. Clavel, D. Mohty and P. Pibarot (2015). "Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis." J Am Coll Cardiol **66**(23): 2594-2603.
  25. Ozkan, A., R. Hachamovitch, S. R. Kapadia, E. M. Tuzcu and T. H. Marwick (2013). "Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction." Circulation **128**(6): 622-631.
  26. Melis, G., G. Frontera, G. Caldentey, A. Sahuquillo, C. Fernandez-Palomeque, J. F. Forteza, et al. (2013). "Systolic volume index by Doppler echocardiography is an useful marker for stratification and prognostic evaluation in patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction." Rev Esp Cardiol (Engl Ed) **66**(4): 261-268.
  27. Tarantini, G., E. Covolo, R. Razzolini, C. Bilato, A. C. Frigo, M. Napodano, et al. (2011). "Valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and left ventricular ejection fraction exceeding 0.50." Ann Thorac Surg **91**(6): 1808-1815.
  28. Mohty, D., J. Magne, M. Deltreuil, V. Aboyans, N. Echahidi, C. Cassat, et al. (2013). "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 **128**(11 Suppl 1): S235-242.
  29. Zusman, O., G. S. Pressman, S. Banai, A. Finkelstein and Y. Topilsky (2017). "Intervention Versus Observation in Symptomatic Patients With Normal Flow-Low Gradient Severe Aortic Stenosis." JACC Cardiovasc Imaging.
  30. Jander, N., J. Minners, I. Holme, E. Gerdt, K. Boman, P. Brudi, et al. (2011). "Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction." Circulation **123**(8): 887-895.
  31. Mehrotra, P., K. Jansen, A. W. Flynn, T. C. Tan, S. Elmariah, M. H. Picard, et al. (2013). "Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis." Eur Heart J **34**(25): 1906-1914.
  32. Kang, D. H., J. Y. Jang, S. J. Park, D. H. Kim, S. C. Yun, J. M. Song, et al. (2015). "Watchful observation versus early aortic valve replacement for symptomatic patients with normal flow, low-gradient severe aortic stenosis." Heart **101**(17): 1375-1381.
  33. Bonow, R. O., A. S. Brown, L. D. Gillam, S. R. Kapadia, C. J. Kavinsky, B. R. Lindman, et al. (2017). "ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic

- Surgery, Heart Valve Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons." J Am Coll Cardiol **70**(20): 2566-2598.
34. Charlson, M. E., P. Pompei, K. L. Ales and C. R. MacKenzie (1987). "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." J Chronic Dis **40**(5): 373-383.
  35. Baumgartner, H. C., J. C.-C. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, T. Edvardsen, S. Goldstein, et al. (2017). "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 **18**(3): 254-275.
  36. Currie, P. J., J. B. Seward, G. S. Reeder, R. E. Vlietstra, D. R. Bresnahan, J. F. Bresnahan, et al. (1985). "Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients." Circulation **71**(6): 1162-1169.
  37. Evangelista, A., D. Garcia-Dorado, H. Garcia del Castillo, T. Gonzalez-Alujas and J. Soler-Soler (1995). "Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities." J Am Coll Cardiol **25**(3): 710-716.
  38. Lang, R. M., L. P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, et al. (2015). "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 **16**(3): 233-270.
  39. Pritchett, A. M., S. J. Jacobsen, D. W. Mahoney, R. J. Rodeheffer, K. R. Bailey and M. M. Redfield (2003). "Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study." J Am Coll Cardiol **41**(6): 1036-1043.
  40. Russo, C., R. T. Hahn, Z. Jin, S. Homma, R. L. Sacco and M. R. Di Tullio (2010). "Comparison of echocardiographic single-plane versus biplane method in the assessment of left atrial volume and validation by real time three-dimensional echocardiography." J Am Soc Echocardiogr **23**(9): 954-960.
  41. Yock, P. G. and R. L. Popp (1984). "Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation." Circulation **70**(4): 657-662.
  42. Vahanian, A., O. Alfieri, F. Andreotti, M. J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, et al. (2012). "Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur J Cardiothorac Surg **42**(4): S1-44.

43. Vahanian, A., H. Baumgartner, J. Bax, E. Butchart, R. Dion, G. Filippatos, et al. (2007). "Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **28**(2): 230-268.
44. Bonow, R. O., B. Carabello, A. C. de Leon, L. H. Edmunds, Jr., B. J. Fedderly, M. D. Freed, et al. (1998). "ACC/AHA Guidelines 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 (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease)." J Heart Valve Dis **7**(6): 672-707.
45. D'Agostino, R. B., Jr. (1998). "Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group." Stat Med **17**(19): 2265-2281.
46. Mo, Y., M. Penicka, G. Di Gioia, E. Barbato, T. Ondrus, M. Vanderheyden, et al. (2018). "Resolving Apparent Inconsistencies Between Area, Flow, and Gradient Measurements in Patients With Aortic Valve Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction." Am J Cardiol **121**(6): 751-757.
47. Ng, A. C., V. Delgado, F. van der Kley, M. Shanks, N. R. van de Veire, M. Bertini, et al. (2010). "Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography." Circ Cardiovasc Imaging **3**(1): 94-102.
48. Doddamani, S., R. Bello, M. A. Friedman, A. Banerjee, J. H. Bowers, Jr., B. Kim, et al. (2007). "Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by real time 3D echocardiography: implications for the determination of aortic valve area." Echocardiography **24**(8): 860-866.
49. Gaspar, T., S. Adawi, R. Sachner, I. Asmer, M. Ganaem, R. Rubinshtein, et al. (2012). "Three-dimensional imaging of the left ventricular outflow tract: impact on aortic valve area estimation by the continuity equation." J Am Soc Echocardiogr **25**(7): 749-757.
50. Chin, C. W., H. J. Khaw, E. Luo, S. Tan, A. C. White, D. E. Newby, et al. (2014). "Echocardiography underestimates stroke volume and aortic valve area: implications for patients with small-area low-gradient aortic stenosis." Can J Cardiol **30**(9): 1064-1072.
51. De Vecchi, C., J. Caudron, B. Dubourg, N. Pirot, V. Lefebvre, F. Bauer, et al. (2014). "Effect of the ellipsoid shape of the left ventricular outflow tract on the echocardiographic assessment of aortic valve area in aortic stenosis." J Cardiovasc Comput Tomogr **8**(1): 52-57.
52. Doddamani, S., M. J. Grushko, A. N. Makaryus, V. R. Jain, R. Bello, M. A. Friedman, et al. (2009). "Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT." Int J Cardiovasc Imaging **25**(2): 175-181.

53. Dumont, Y. and M. Arsenault (2003). "An alternative to standard continuity equation for the calculation of aortic valve area by echocardiography." J Am Soc Echocardiogr **16**(12): 1309-1315.
54. Leye, M., E. Brochet, L. Lepage, C. Cueff, I. Boutron, D. Detaint, et al. (2009). "Size-adjusted left ventricular outflow tract diameter reference values: a safeguard for the evaluation of the severity of aortic stenosis." J Am Soc Echocardiogr **22**(5): 445-451.
55. Minners, J., M. Allgeier, C. Gohlke-Baerwolf, R. P. Kienzle, F. J. Neumann and N. Jander (2010). "Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function." Heart **96**(18): 1463-1468.
56. Carabello, B. A. (2002). "Clinical practice. Aortic stenosis." N Engl J Med **346**(9): 677-682.
57. Michelena, H. I., E. Margaryan, F. A. Miller, M. Eleid, J. Maalouf, R. Suri, et al. (2013). "Inconsistent echocardiographic grading of aortic stenosis: is the left ventricular outflow tract important?" Heart **99**(13): 921-931.
58. Zoghbi, W. A. (2011). "Low-gradient "severe" aortic stenosis with normal systolic function: time to refine the guidelines?" Circulation **123**(8): 838-840.
59. Eleid, M. F., R. A. Nishimura, P. Sorajja and B. A. Borlaug (2013). "Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction." Circulation **128**(12): 1349-1353.
60. Kadem, L., J. G. Dumesnil, R. Rieu, L. G. Durand, D. Garcia and P. Pibarot (2005). "Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis." Heart **91**(3): 354-361.
61. Eweborn, G. W., H. Schirmer, G. Heggelund, P. Lunde and K. Rasmussen (2013). "The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study." Heart **99**(6): 396-400.
62. Barone-Rochette, G., S. Pierard, S. Seldrum, C. de Meester de Ravenstein, J. Melchior, F. Maes, et al. (2013). "Aortic valve area, stroke volume, left ventricular hypertrophy, remodeling, and fibrosis in aortic stenosis assessed by cardiac magnetic resonance imaging: comparison between high and low gradient and normal and low flow aortic stenosis." Circ Cardiovasc Imaging **6**(6): 1009-1017.
63. Carter-Storch, R., J. E. Moller, N. L. Christensen, A. Irmukhadenov, L. M. Rasmussen, R. Pecini, et al. (2017). "Postoperative Reverse Remodeling and Symptomatic Improvement in Normal-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis After Aortic Valve Replacement." Circ Cardiovasc Imaging **10**(12).

# ANNEXES

## Annexe 1 : Recommandations européennes sur les indications de remplacement valvulaire aortique.

### Indications for intervention in aortic stenosis and recommendations for the choice of intervention mode

A) Symptomatic aortic stenosis	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis (mean gradient $\geq 40$ mmHg or peak velocity $\geq 4.0$ m/s). <sup>91-93</sup>	I	B
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction and evidence of flow (contractile) reserve excluding pseudosevere aortic stenosis.	I	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation of severe aortic stenosis <sup>c</sup> (see Figure 2 and Table 6).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention should not be performed in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or survival.	III	C
<b>B) Choice of intervention in symptomatic aortic stenosis</b>		
Aortic valve interventions should only be performed in centres with both departments of cardiology and cardiac surgery on site and with structured collaboration between the two, including a Heart Team (heart valve centres).	I	C
The choice for intervention must be based on careful individual evaluation of technical suitability and weighing of risks and benefits of each modality (aspects to be considered are listed in Table 7). In addition, the local expertise and outcomes data for the given intervention must be taken into account.	I	C
SAVR is recommended in patients at low surgical risk (STS or EuroSCORE II < 4% or logistic EuroSCORE I < 10% <sup>d</sup> and no other risk factors not included in these scores, such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation). <sup>93</sup>	I	B
TAVI is recommended in patients who are not suitable for SAVR as assessed by the Heart Team. <sup>91,94</sup>	I	B
In patients who are at increased surgical risk (STS or EuroSCORE II $\geq 4\%$ or logistic EuroSCORE I $\geq 10\%$ <sup>d</sup> or other risk factors not included in these scores such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation), the decision between SAVR and TAVI should be made by the Heart Team according to the individual patient characteristics (see Table 7), with TAVI being favoured in elderly patients suitable for transfemoral access. <sup>91,94-102</sup>	I	B
Balloon aortic valvotomy may be considered as a bridge to SAVR or TAVI in haemodynamically unstable patients or in patients with symptomatic severe aortic stenosis who require urgent major non-cardiac surgery.	IIb	C
Balloon aortic valvotomy may be considered as a diagnostic means in patients with severe aortic stenosis or other potential causes for symptoms (i.e. lung disease) and in patients with severe myocardial dysfunction, pre-renal insufficiency or other organ dysfunction that may be reversible with balloon aortic valvotomy when performed in centres that can escalate to TAVI.	IIb	C

<b>C) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis (refers only to patients eligible for surgical valve replacement)</b>		
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF <50%) not due to another cause.	I	C
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing symptoms on exercise clearly related to aortic stenosis.	I	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing a decrease in blood pressure below baseline.	IIa	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with normal ejection fraction and none of the above-mentioned exercise test abnormalities if the surgical risk is low and one of the following findings is present: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Very severe aortic stenosis defined by a <math>V_{max} &gt; 5.5</math> m/s</li> <li>● Severe valve calcification and a rate of <math>V_{max}</math> progression <math>\geq 0.3</math> m/s/year</li> <li>● Markedly elevated BNP levels (&gt;threefold age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements without other explanations</li> <li>● Severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure at rest &gt;60 mmHg confirmed by invasive measurement) without other explanation.</li> </ul>	IIa	C
<b>D) Concomitant aortic valve surgery at the time of other cardiac/ascending aorta surgery</b>		
SAVR is indicated in patients with severe aortic stenosis undergoing CABG or surgery of the ascending aorta or of another valve.	I	C
SAVR should be considered in patients with moderate aortic stenosis <sup>e</sup> undergoing CABG or surgery of the ascending aorta or of another valve after Heart Team decision.	IIa	C

BNP = B-type natriuretic peptide; CABG, coronary artery bypass grafting; CT = computed tomography; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; SAVR = surgical aortic valve replacement; STS = Society of Thoracic Surgeons; TAVI = transcatheter aortic valve implantation;  $V_{max}$  = peak transvalvular velocity.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>In patients with a small valve area but low gradient despite preserved LVEF, explanations for this finding other than the presence of severe aortic stenosis are frequent and must be carefully excluded. See *Figure 2* and *Table 6*.

<sup>d</sup>STS score (calculator: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>); EuroSCORE II (calculator: <http://www.euroscore.org/calc.html>); logistic EuroSCORE I (calculator: <http://www.euroscore.org/calcge.html>); scores have major limitations for practical use in this setting by insufficiently considering disease severity and not including major risk factors such as frailty, porcelain aorta, chest radiation, etc.<sup>103</sup> EuroSCORE I markedly overestimates 30-day mortality and should therefore be replaced by the better-performing EuroSCORE II with this regard; it is nevertheless provided here for comparison, as it has been used in many TAVI studies/registries and may still be useful to identify the subgroups of patients for decision between intervention modalities and to predict 1-year mortality.

<sup>e</sup>Moderate aortic stenosis is defined as a valve area of 1.0–1.5 cm<sup>2</sup> or a mean aortic gradient of 25–40 mmHg in the presence of normal flow conditions. However, clinical judgement is required.

**Source :** Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.*

*Eur Heart J*, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.

**Annexe 2** : Indice de comorbidité de Charlson.

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	Infarctus myocardiques Insuffisance cardiaques Insuffisance vasculaire périphériques Maladie cérébrovasculaires Démences Maladie pulmonaire chroniques Maladie du tissu conjonctifs Maladie ulcéreuses Hépatopathies Diabète
2 points	Hémiplégies Maladie rénale modérée à sévères Diabète avec lésions organiques Tumeurs de toutes origines
3 points	Hépatopathie modérée à sévère
6 points	Tumeurs solides métastatiques SIDA

Source : Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.

## **TITRE : Pronostic du rétrécissement aortique « serré » bas gradient – débit conservé à FEVG préservée.**

**Introduction** : Le rétrécissement aortique (RA) « serré » bas gradient à débit conservé et à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée, défini par une surface aortique < 1,0 cm<sup>2</sup>, un gradient moyen transaortique < 40 mmHg, un volume d'éjection systolique indexé  $\geq 35$  mL/m<sup>2</sup> et une FEVG  $\geq 50\%$ , est une entité sujette à débat. Elle est considérée par certains auteurs comme un RA serré amenant à discuter le remplacement valvulaire aortique (RVA) et par d'autres comme une forme de RA modéré. L'objectif de l'étude était d'évaluer et de comparer le pronostic de cette forme de RA à celui du RA modéré.

**Matériel et Méthodes** : 520 patients ont été inclus prospectivement entre 2000 et 2015 dans deux centres français (Amiens et Lille), et répartis en deux groupes : 154 patients présentant un RA bas gradient – débit conservé à FEVG préservée et 366 patients présentant un RA modéré (surface aortique entre 1,0 et 1,3 cm<sup>2</sup>). Nous avons étudié le pronostic à 6 ans des deux groupes sur la mortalité toute cause. L'analyse était réalisée sous suivi médical et sous suivi médico-chirurgical. Une analyse après appariement par score de propension a été effectuée secondairement sur 226 patients (113 patients dans chaque groupe).

**Résultats** : L'âge moyen était de 77±10 ans (50,2% d'hommes, 84,2% des patients en classe I-II de la NYHA au diagnostic). Sous suivi médical, le RA « serré » bas gradient – débit conservé n'était pas à l'origine d'un excès de mortalité en analyse de Cox multivariée après ajustement aux covariables ayant un impact pronostique (HR 1,13 [0,82-1,56], p=0,449). Les résultats demeuraient similaires sous suivi médico-chirurgical (HR 1,06 [0,79-1,43], p=0,706), même après ajustement supplémentaire au RVA (HR 1,09 [0,81-1,48], p=0,565). Par ailleurs, l'incidence cumulée du taux de RVA à 6 ans était comparable entre les deux groupes (39±4% pour le groupe RA bas gradient – débit conservé et 35±3% dans le groupe RA modéré, p=0,10). Après appariement par score de propension, ce « pattern » de RA n'était toujours pas identifié comme facteur de risque de mortalité par comparaison au RA modéré sous suivi médical (HR 0,86 [0,59-1,25], p=0,416) ou sous suivi médico-chirurgical (HR 0,89 [0,62-1,27], p=0,521).

**Conclusion** : Le RA « serré » bas gradient à débit conservé et FEVG préservée a un pronostic comparable en termes de mortalité à 6 ans à celui du RA modéré. La stratégie thérapeutique la plus adaptée selon notre étude est la surveillance clinique et échocardiographique rapprochée de ces patients après le diagnostic pour surveiller l'évolution du RA.

**MOTS-CLEFS** : Rétrécissement aortique – Bas gradient – Débit conservé – Pronostic – Mortalité totale – Remplacement valvulaire aortique

---

## **TITRE : Outcome of normal-flow low-gradient « severe » aortic stenosis with preserved LVEF.**

**Introduction** : Normal-flow low-gradient « severe » aortic stenosis (AS) with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), defined by an aortic valve area < 1.0 cm<sup>2</sup>, a mean Doppler gradient < 40 mmHg, a stroke volume index  $\geq 35$  mL/m<sup>2</sup> and a LVEF  $\geq 50\%$ , is an entity subject to debate. Some authors considered it to be a severe form of AS that may benefit from aortic valve replacement (AVR), others considered to be a moderate form of AS. The aim of the study is to evaluate and compare the outcome of normal-flow low-gradient AS to moderate AS.

**Methods** : 520 patients were prospectively included in this study between 2000 and 2015 in two French tertiary centers (Amiens and Lille), and divided into two groups : 154 patients with normal-flow low-gradient AS with preserved LVEF, and 366 patients with moderate AS (aortic valve area between 1.0 and 1.3 cm<sup>2</sup>). We studied the 6 years prognostic impact of the two groups on all-cause mortality. Analysis was performed under medical and under medical and surgical management. Analysis after a propensity score matching was performed secondarily in 226 patients (113 patients in each group).

**Results** : Mean age was 77±10 years (50.2% of men, 84.2% of patients with class I-II of NYHA classification at diagnosis). Under medical management, normal-flow low-gradient AS did not exhibit an excess mortality risk on multivariate Cox analysis after adjustment for covariates of prognostic importance (HR 1.13 [0.82-1.56], p=0.449). Results remained unchanged under medical and surgical management (HR 1.06 [0.79-1.43], p=0.706), even after further adjusting for AVR (HR 1.09 [0.81-1.48], p=0.565). Besides, cumulative incidence of AVR at 6 years was comparable between the two groups (39±4% in the normal-flow low-gradient AS group and 35±3% in the moderate AS group, p=0.10). After the propensity score matching, this pattern of AS was not identified as risk factor of mortality compared to moderate AS under medical (HR 0.86 [0.59-1.25], p=0.416) and under medical and surgical management (HR 0.89 [0.62-1.27], p=0.521).

**Conclusion** : Normal-flow low-gradient « severe » AS with preserved LVEF has a comparable prognosis on all-cause mortality at 6 years compared to moderate AS. The most adapted therapeutic strategy is a clinical and echocardiography watchful observation of these patients after diagnosis to monitor the course of the AS.

**KEYWORDS** : Aortic stenosis – Low gradient – Normal flow – Prognosis – All cause mortality – Aortic valve replacement