



HAL
open science

Progression du rétrécissement aortique serré à bas gradient, débit conservé et fraction d'éjection du ventricule gauche préservée

Pierre Lachambre

► **To cite this version:**

Pierre Lachambre. Progression du rétrécissement aortique serré à bas gradient, débit conservé et fraction d'éjection du ventricule gauche préservée. *Cardiologie et système cardiovasculaire*. 2019. dumas-02440597

HAL Id: dumas-02440597

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02440597v1>

Submitted on 15 Jan 2020

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

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

UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

ANNÉE 2019

N° 2019-130

PROGRESSION DU RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE SERRÉ A BAS GRADIENT,
DÉBIT CONSERVÉ ET FRACTION D'ÉJECTION
DU VENTRICULE GAUCHE PRÉSERVÉE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)
SPÉCIALITÉ CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 15 octobre 2019

Par Pierre LACHAMBRE

Né le 28 Juin 1989 à Amiens

PRÉSIDENT DU JURY Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

JUGES Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Monsieur le Professeur Laurent LEBORGNE

Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT

DIRECTEUR DE THÈSE Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT

REMERCIEMENTS

A notre Maître et président du Jury,

Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY, président du jury

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Cardiologie)
Chef du service de Cardiologie
Chef du Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"

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

Je vous adresse ma profonde reconnaissance pour vos riches enseignements en cardiologie et le partage de votre expertise en échocardiographie.

Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre bienveillance et la confiance que vous m'avez accordée pendant mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Marcel PELTIER

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Thérapeute)

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

Je vous exprime toute ma gratitude pour l'ensemble de ce que vous m'avez appris durant mon internat, pour le savoir et la passion que vous transmettez.

A 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 la qualité de vos enseignements, votre bienveillance qui constituent un exemple pour tous les internes qui travaillent à vos côtés.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Yohann BOHBOT

Praticien hospitalo-universitaire
Service de cardiologie

Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse et je t'en remercie.

J'ai apprécié travailler à tes côtés tout d'abord lorsque j'étais jeune interne et que ton expérience était bienvenue pour nous conseiller. Puis plus récemment pour tes capacités d'enseignement qui m'ont permis de progresser dans le domaine de l'échocardiographie.

Ta rigueur et ton calme sont un exemple que nous essayons de suivre.

Je t'exprime ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Gagan Deep Singh CHADHA

Chef de Clinique
Service de cardiologie

Merci pour l'aide que tu m'as apportée pour la réalisation de cette thèse et pour les données que tu m'as permis d'exploiter. Ton enthousiasme et tes compétences professionnelles font mon admiration

Sois assuré de mon profond respect.

Merci à ma famille : merci à ma mère et mon père pour tout ce qu'ils ont fait et ce qu'ils continuent de faire pour moi. Leur soutien et leurs attentions ont été une aide inestimable pendant ces années.

Merci à ma sœur Hélène qui a été très tôt un exemple et qui continue de l'être par toutes les qualités humaines qu'elle incarne.

Merci à mes grands-parents pour l'amour qu'ils m'ont apporté.

Merci à Camille, merci de faire briller le soleil sur ma vie depuis toutes ces années et d'avoir fait bien plus que me supporter, et d'avoir toujours été à mes côtés. Sans toi je ne serais jamais devenu ce que je suis.

Merci à mes beaux-parents, Adilia et Ahmed pour m'avoir accueilli dans votre famille.

Merci aux autres membres de ma famille.

Merci à mes amis de toujours : Alexandre B., Alexandre N., Aurélien (John), Brice, Clément, Delphine, Emilie, Faustine, Flora, François, Mathilde et Maxime.

Merci à mes co-internes de cardiologie :

-A Ariane, Cédric, Charles Fabian, Florian , Gagan, Justine, Khadija, Khalil, Manel, Quentin, Yohann et Xavier.

-A Audrey, Fanny, Fatima, Marion, Mustapha, Souad et Valentin.

-A Agathe, Choé, Grégoire, Guillaume, Isabelle , Jackie, Laura, Léa, Manon, Mikael, Nicolas, Paul, Rabiaa, Seyhan, Sofiane, Thomas, et Wahiba.

Merci à toute l'équipe de cardiologie du CH d'Abbeville de m'avoir accueilli parmi vous avec bienveillance et dans le souci de me faire progresser dans un état d'esprit chaleureux.

Merci au Dr Poulard, à Ahmed, Amal, Emmanuel, Michèle, Mirella, Vincent C., Vincent M. et Xavier.

Merci à mes collègues Cardiologues :

-Du service de rythmologie : le Pr Hermida, Dr Buiciuc, Dr Hermida, Dr Kubala, Dr Lallemand, Dr Traulle, et Dr Quenum

-Du service de cardiologie : Dr Mirode et Dr Quere

-Du service d'Usic : Dr Jarry, Dr Fournier et Dr Malaquin

Merci à toute l'équipe de Réanimation du CH de Compiègne de m'avoir fait découvrir votre spécialité que vous prenez plaisir à partager. Merci au Dr Barjon, Alexandru, Emilia, Gaëlle, Miloud et Philippe ainsi qu'à David, Ilyes, Sarah et Sophie

Merci à toutes les équipes médicales, paramédicales et administratives rencontrées pendant mon parcours.

Et enfin, merci à toutes les personnes que j'ai dû oublier de citer.

LISTE DES ABBREVIATIONS

BNP	Brain Natriuretic Peptide
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CCVG	Chambre de Chasse Ventriculaire gauche
FA	Fibrillation atriale
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITV	Intégrale Temps-Vitesse
LDL	Low-density lipoprotein
LG	Low gradient (bas gradient)
NF	Normal flow (débit normal)
NYHA	New York Heart Association
OG	Oreillette gauche
PAPS	Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
RA	Rétrécissement Aortique
RVA	Remplacement Valvulaire Aortique
SIV	Septum interventriculaire
SVA	Surface Valvulaire Aortique
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
VES	Volume d'Ejection Systolique
VESi	Volume d'Ejection Systolique Indexé
VG	Ventricule Gauche
Vmax	Vitesse maximale transaortique

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABBREVIATIONS	10
TABLE DES MATIERES.....	11
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	12
1 INTRODUCTION.....	14
1.1 Généralités sur le rétrécissement aortique.....	14
1.2 Etiologies.....	14
1.3 Physiopathologie	15
1.4 Evaluation du rétrécissement aortique.....	17
1.4.1 La vitesse maximale du flux aortique.....	18
1.4.2 Gradient moyen de pression trans-valvulaire	19
1.4.3 Surface valvulaire aortique.....	19
1.5 Prise en charge du rétrécissement aortique.....	20
1.6 Classification des différents types de rétrécissement aortique	23
1.6.1 Sténose aortique « Low-flow , low-gradient » et FEVG altérée	23
1.6.2 Sténose aortique « Low-flow, low-gradient » et FEVG préservée.....	24
1.6.3 Sténose aortique « normal-flow, low-gradient » et FEVG préservée.....	24
1.7 Objet de l'étude	27
2 MATERIELS ET METHODES	28
2.1 Population étudiée	28
2.2 Caractéristiques cliniques et démographiques	28
2.3 Suivi	28
2.4 Echocardiographie.....	29
2.5 Analyse statistique.....	29
3 RESULTATS	30
3.1 Caractéristiques générales de la population étudiée	30
3.2 Progression des paramètres échographiques des patients.....	31
4 DISCUSSION	39
5 LIMITES DE L'ETUDE	41
6 IMPLICATIONS CLINIQUES.....	41
7 BIBLIOGRAPHIE	42
8 ANNEXES	46
9 RESUME.....	48

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX :

Tableau 1 : Classification des stades de rétrécissement aortique selon les recommandations européennes.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude (n=96)

Tableau 3 : Paramètres échocardiographiques au début et pendant le suivi de la population (n=96).

Tableau 4 : Comparaison en analyse univariée des caractéristiques cliniques et échocardiographiques au diagnostic selon la progression annuelle du gradient moyen transaortique (< 4mmHg/an vs \geq 4 mmHg/an).

Tableau 5 : Covariables associées à la progression annuelle du gradient moyen transaortique en analyse univariée et de manière indépendante après analyse en régression linéaire multiple.

FIGURES :

Figure 1 : Valves aortiques explantées lors d'un remplacement valvulaire aortique (a) valve bicuspide congénitale. (b) valve tricuspide. (*Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. juill 2003;24(13):1231-43.*)

Figure 2 : Progression de la calcification aortique. (*Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. N Engl J Med.*)

Figure 3 : Sténose aortique non serrée (gauche), flux d'obstruction dynamique d'une CMH (droite) (*Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*)

Figure 4 : A1= surface CCVG ; V1= ITV sous aortique ; A2= surface valvulaire aortique ; V2= ITV aortique

Figure 5 : Stratégie thérapeutique du RA serré selon l'ESC

Figure 6 : déterminants potentiels d'un RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée. (*Clavel M-A, Guzzetti E, Annabi M-S, Salaun E, Ong G, Pibarot P. Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis: Myth or Reality?*)

Figure 7 : Classification des différents types de RA et indication de prise en charge d'après Clavel et al.

Figure 8 : évolution des paramètres hémodynamiques de sévérité du RA : gradient moyen transaortique (A) , vitesse maximale aortique (B), surface valvulaire aortique (C) et de l'indice de perméabilité (D).

Figure 9 : évolution du diamètre télé-diastolique du VG (A), du diamètre télé-systolique du VG (B) , de la FEVG (C) et de la masse ventriculaire gauche (D).

Figure 10 : évolution du volume d'éjection indexé (A), de l'impédance valvulo-artérielle (B), de la surface atriale gauche (C) et de la pression artérielle pulmonaire systolique (D).

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités sur le rétrécissement aortique

Le rétrécissement aortique (RA) est la valvulopathie la plus fréquente nécessitant une intervention en Europe et en Amérique du Nord (1) (2). Sa prévalence augmente en raison du vieillissement de la population. La fréquence de la sclérose aortique est approximativement de 25% à 65 ans et augmente jusqu'à 48% après 75 ans tandis que la fréquence du rétrécissement aortique est de 4-5% chez les personnes de plus de 65 ans(3)

1.2 Etiologies

Le RA est le plus souvent dû à une calcification d'une valve aortique tricuspide normale ou d'une valve bicuspidie congénitale. Selon une série chirurgicale, les valves bicuspidies représenteraient environ 50%, les valves tricuspides 30% à 40% et les rares valves unicuspidies moins de 10%.(4) Cette distribution dépend fortement de l'âge de la population étudiée. En effet, La fréquence du RA observée sur les valves bicuspidies est plus élevée chez les patients âgés de moins de 60 ans, puis la tendance est inversée par la suite. La calcification commence à s'installer à la base des cusps puis progresse vers les bords alors que les commissures restent ouvertes. (Figure 1)

L'étiologie dégénérative représente 80% des cas dans les pays occidentaux suivie par la maladie rhumatismale caractérisée par une fusion et une fibrose avec une rétraction et rigidification des cusps. Les autres causes sont l'hypercholestérolémie familiale, l'hyperuricémie, l'hyperparathyroïdie, la maladie de Paget, l'ochronose, la maladie de Fabry, le lupus érythémateux et les causes médicamenteuses. Chez le jeune adulte, le rétrécissement aortique congénital prédomine.

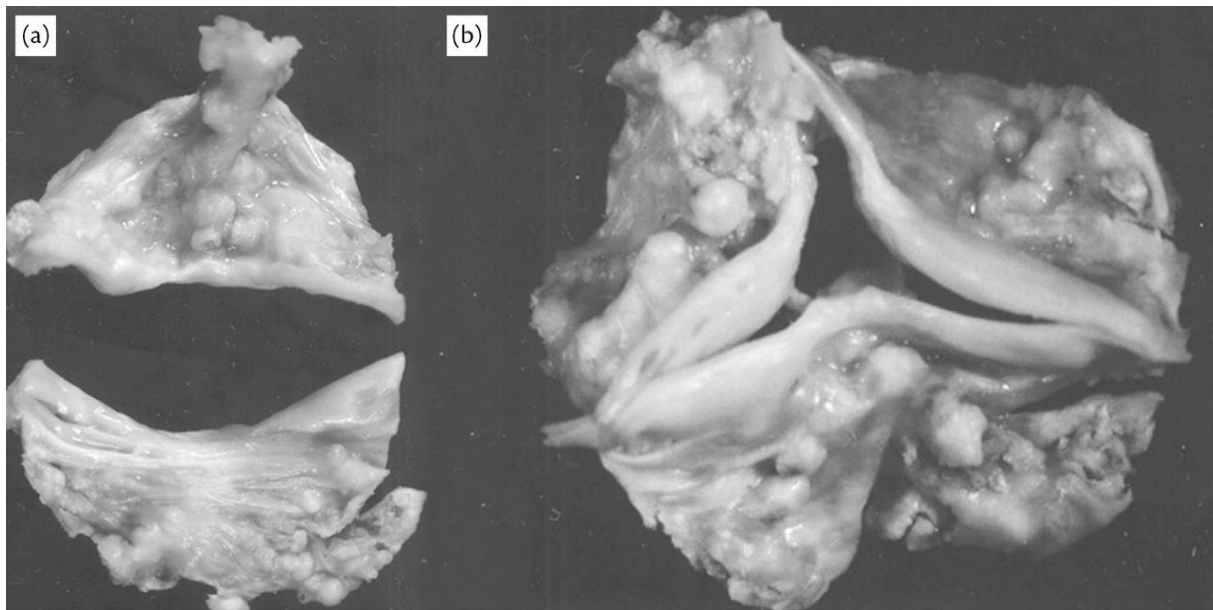
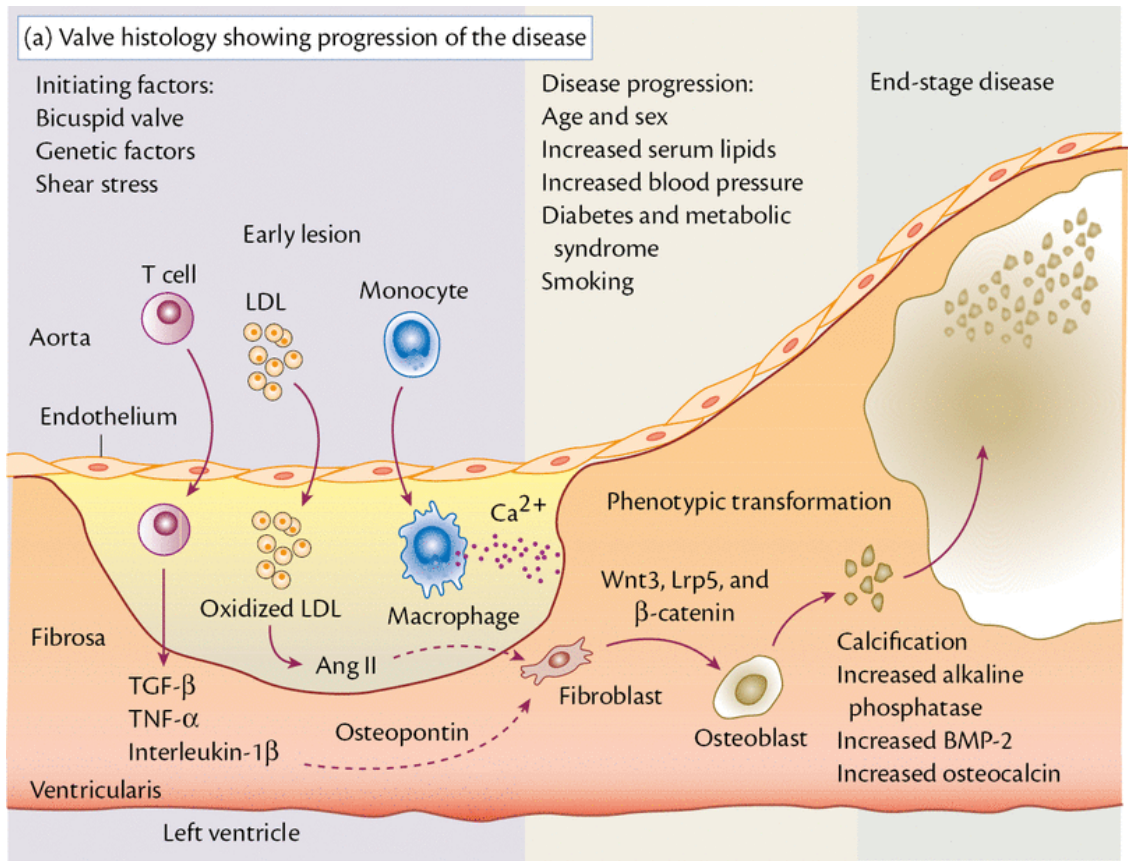


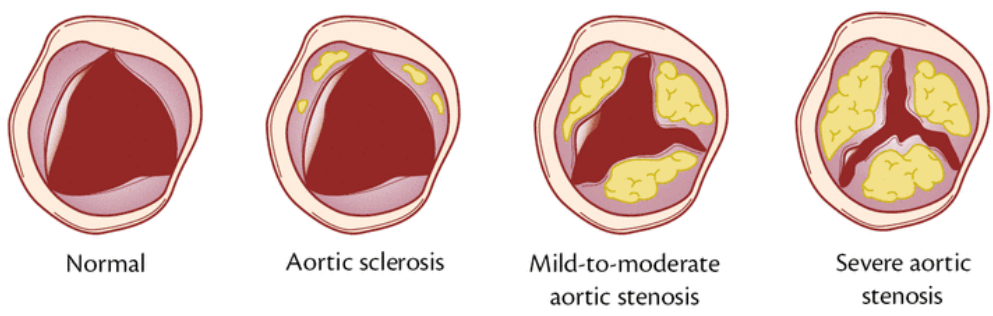
Figure 1 Valves aortiques explantées lors d'un remplacement valvulaire aortique : valve bicuspide congénitale (a), valve tricuspide (b). (*Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. juill 2003;24(13):1231-43.*)

1.3 Physiopathologie

Le rétrécissement aortique calcifié a longtemps été considéré comme un phénomène dégénératif et passif mais des données récentes remettent en cause ce mécanisme. La calcification serait un processus actif et complexe comprenant une inflammation chronique, des dépôts de lipoprotéines, l'activation du système rénine angiotensine, la transformation ostéoblastique des cellules interstitielles valvulaires et de la calcification active(5) (6) (7) (8) (**Figure 2**). L'association avec des facteurs de risque cardiovasculaires athérogènes traditionnels tels que l'hypertension, le tabagisme, le diabète, le cholestérol, ainsi que les études histopathologiques ont conduit à l'hypothèse que le rétrécissement aortique est principalement un processus analogue à l'athérosclérose. (3) (7) (9). Il existe des données qui suggèrent des voies de signalisation cellulaires spécifiques régulant la calcification valvulaire. L'identification de familles de gènes notamment le polymorphisme du récepteur de la vitamine D et des mutation dans le gène NOTCH 1 concernant les valves bicuspidés suggèrent que des facteurs génétiques influencent la pathogenèse (10) (11). Ces données indiquent que le terme « dégénératif » n'est pas le terme le plus exact pour désigner ce processus bien qu'il reste d'usage courant.



(b) Aortic valve anatomy



(c) Doppler aortic-jet velocity

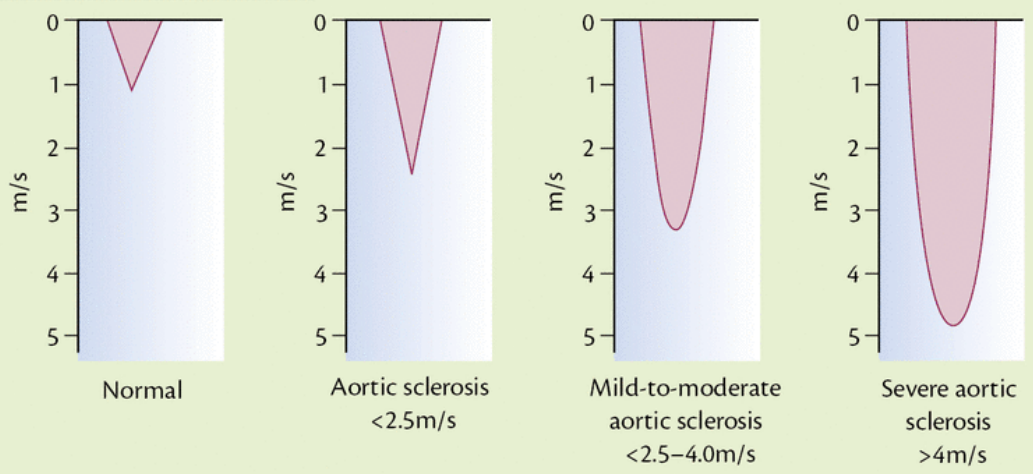


Figure 2 : Progression de la calcification aortique. (Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med.* 25 sept 2008;359(13):1395-8.

a : les lésions histologiques précoces sont caractérisées par une accumulation sous endothéliale de LDL oxydé, production d'Angiotensine et de l'inflammation avec des lymphocytes T et des macrophages. La progression de la maladie passe par plusieurs mécanismes : production de protéines qui interviennent dans la calcification des tissus, dans les voies de signalisation inflammatoires (TNF- α , TGF- β , CRP, interleukine- 1 β) Par ailleurs, les fibroblastes subissent une transformation phénotypique ostéoblastique.

b : évolution anatomique de la valve aortique

c : évolution des paramètres échocardiographiques.

La surface valvulaire normale est de 3 à 4 cm² (13). Un gradient au repos entre le ventricule gauche et l'aorte commence à apparaître quand la surface est inférieure à 1,5cm². Le RA est considéré comme sévère lorsque la surface est inférieure à 1cm² ou 0,6cm²/m² de surface corporelle. L'obstruction produite par la sténose impose une surcharge de pression du ventricule gauche entraînant le développement d'une hypertrophie concentrique qui varie selon les individus. Ceci est un mécanisme adaptatif pour lutter contre la surcharge de pression afin de normaliser la tension sur les parois. Cependant, cela a aussi des conséquences néfastes tels que l'augmentation de la masse myocardique, la réduction de la compliance du ventricule gauche, l'ischémie myocardique en l'absence de maladie coronaire en rapport avec une augmentation de la demande en oxygène et un flux coronaire limité.

La fonction systolique peut être altérée en raison de l'augmentation de la post-charge, d'une anomalie de pré-charge ou d'un asynchronisme de contraction. De plus, un défaut de compliance artérielle est fréquente chez les patients âgés atteints de rétrécissement aortique et contribue également à une augmentation de la postcharge. Lors de l'évolution de la maladie, le débit cardiaque diminue tandis que les pressions dans l'oreillette gauche et l'artère pulmonaire augmentent.

1.4 Evaluation du rétrécissement aortique

L'échocardiographie est l'examen clé pour le diagnostic et le suivi du RA. Elle permet de confirmer la présence du rétrécissement aortique, d'évaluer le degré de sévérité de la sténose et de la calcification de la valve, d'évaluer le retentissement sur le ventricule gauche en appréciant la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche et de préciser les épaisseurs pariétales. Elle permet également de détecter la présence d'autres maladies valvulaires associées ou d'une pathologie aortique.

Les paramètres hémodynamiques à évaluer pour l'évaluation de la sévérité du RA sont :

- La vitesse maximale du flux aortique
- Le gradient moyen de pression trans-valvulaire
- La surface valvulaire aortique estimée par équation de continuité

1.4.1 La vitesse maximale du flux aortique

Elle est mesurée en doppler continu. Sa mesure nécessite l'utilisation de plusieurs fenêtres acoustiques afin de déterminer la vitesse la plus élevée (vue apicale et parasternale droite ou suprasternale, rarement sous costale ou sus-claviculaire). L'utilisation d'une sonde PEDOFF (pulse echo doppler flow velocity meter probe) est recommandée en raison de son rapport signal / bruit plus élevé et parce qu'il permet un positionnement et une angulation optimale. La vitesse maximale transaortique est mesurée au bord extérieur du signal. Les signaux linéaires fins au sommet de la courbe sont dus aux effets de temps de transit et ne devraient pas être inclus dans les mesures. Au moins trois mesures devraient être effectuées en rythme sinusal. En cas de fibrillation atriale, au moins cinq cycles sont nécessaires pour effectuer une moyenne des mesures. Il est important d'éviter les battements post-extrasystoliques pouvant majorer la vitesse.

La forme de l'enveloppe est utile pour déterminer le niveau d'obstruction et sa sévérité. La vitesse maximale intervient plus tard et la courbe est plus arrondie en cas d'obstruction plus sévère. La forme permet également de déterminer si l'obstruction est fixe ou dynamique. En effet une obstruction dynamique sous aortique montre un pic tardif caractéristique (**Figure 3**).

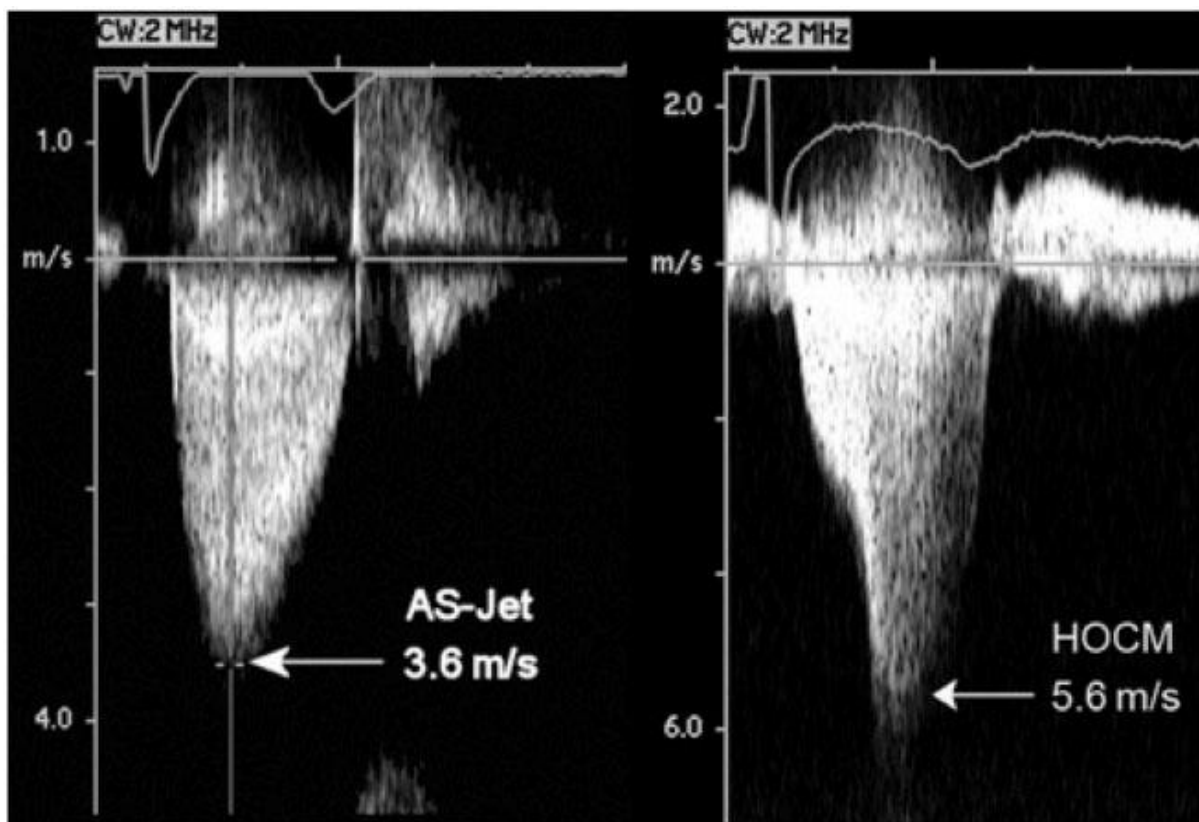


Figure 3: Sténose aortique non serrée (gauche), flux d'obstruction dynamique d'une CMH (droite) (source : *Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*)

1.4.2 Gradient moyen de pression trans-valvulaire

Les gradients de pression sont calculés à partir des vitesses. Le calcul du gradient moyen transvalvulaire aortique prend en compte le gradient pendant toute la systole et dépend donc de la forme de l'enveloppe qui varie avec l'importance de la sténose et le débit. Il est calculé en utilisant l'équation simplifiée de Bernoulli comme suit : $\Delta P = 4V^2$

1.4.3 Surface valvulaire aortique

Les vitesses et les gradients de pression sont flux dépendants. Pour un orifice donné, la vitesse et les gradients augmentent avec une augmentation de débit. Le calcul de la surface valvulaire aortique est particulièrement important quand les débits sont élevés ou bas.

Cette surface est calculée en utilisant l'équation de continuité qui est basé sur le concept que le volume éjecté par la chambre de chasse passe entièrement à travers l'orifice sténosé (**Figure 4**).

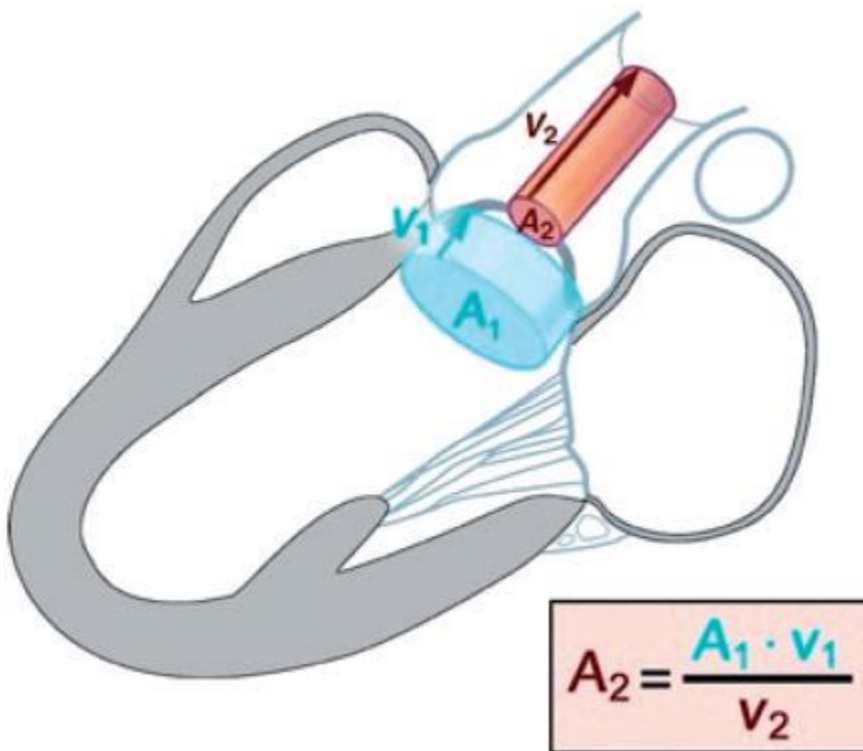


Figure 4 : A1= surface CCVG ; V1= ITV sous aortique ; A2= surface valvulaire aortique ; V2= ITV aortique.

Ainsi :

$$\text{Surface valvulaire} = \frac{\text{surface CCVG} \times \text{ITV CCVG}}{\text{ITV Aortique}}$$

Les recommandations actuelles (14) concernant la classification hémodynamique du rétrécissement aortique sont reportées dans le tableau 1

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

Tableau 1 : Classification des stades de rétrécissement aortique selon les recommandations européennes.

La présence d'un des trois critères (surface valvulaire < 1cm² ; vitesse maximale trans-aortique > 4m/s ; gradient moyen > 40mmHg) suggère un rétrécissement aortique serré.

Idéalement, il devrait y avoir une concordance entre ces critères. Dans les cas où il y a une discordance, il est important d'intégrer ces critères aux données cliniques et d'imagerie.

Parce que les vitesses et les gradients sont dépendants du débit, certains patients avec un faible débit à travers la valve aortique (volume d'éjection systolique < 35mL/m²) associé à un bas gradient, peuvent être atteints d'un RA authentiquement sévère.

1.5 Prise en charge du rétrécissement aortique

La prise en charge du rétrécissement aortique serré symptomatique repose sur le remplacement valvulaire aortique (RVA). Deux techniques existent. Le RVA chirurgical et le RVA percutané (Transcatheter aortic valvular implantation ou TAVI) qui concerne les patients inopérables, ou les patients de plus de 75 ans à haut risque chirurgical ou à risque chirurgical intermédiaire.

La stratégie thérapeutique est résumée sur la **Figure 5**.

La présence d'un rétrécissement aortique serré symptomatique (dyspnée d'effort, angor d'effort, syncope d'effort) constitue une indication de remplacement valvulaire de classe I selon les recommandations européennes (14) car le pronostic devient alors très mauvais. Si le patient est asymptomatique, il existe une indication d'intervention si il présente une altération de la FEVG < 50% liée à la valvulopathie (classe I) ou quand il existe un test d'effort retrouvant des symptômes ou une chute tensionnelle (classe I).

Les recommandations européennes préconisent également un RVA (indication de classe IIaC) Lorsque le patient est asymptomatique et à risque chirurgical faible et qu'il existe :

- un RA très serré (V_{\max} aortique $> 5,5$ m/s.).
- une valve aortique sévèrement calcifiée et une progression $\geq 0,3$ m/s par an.
- une hypertension pulmonaire sévère(PAPS > 60 mmHg)sans autre explication, confirmée par un cathétérisme cardiaque.
- un niveau de BNP nettement élevé (> 3 fois la normale) sans autre explication.

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, d'évènements cardiovasculaires et/ou à 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 (15) (16) (17) (18).

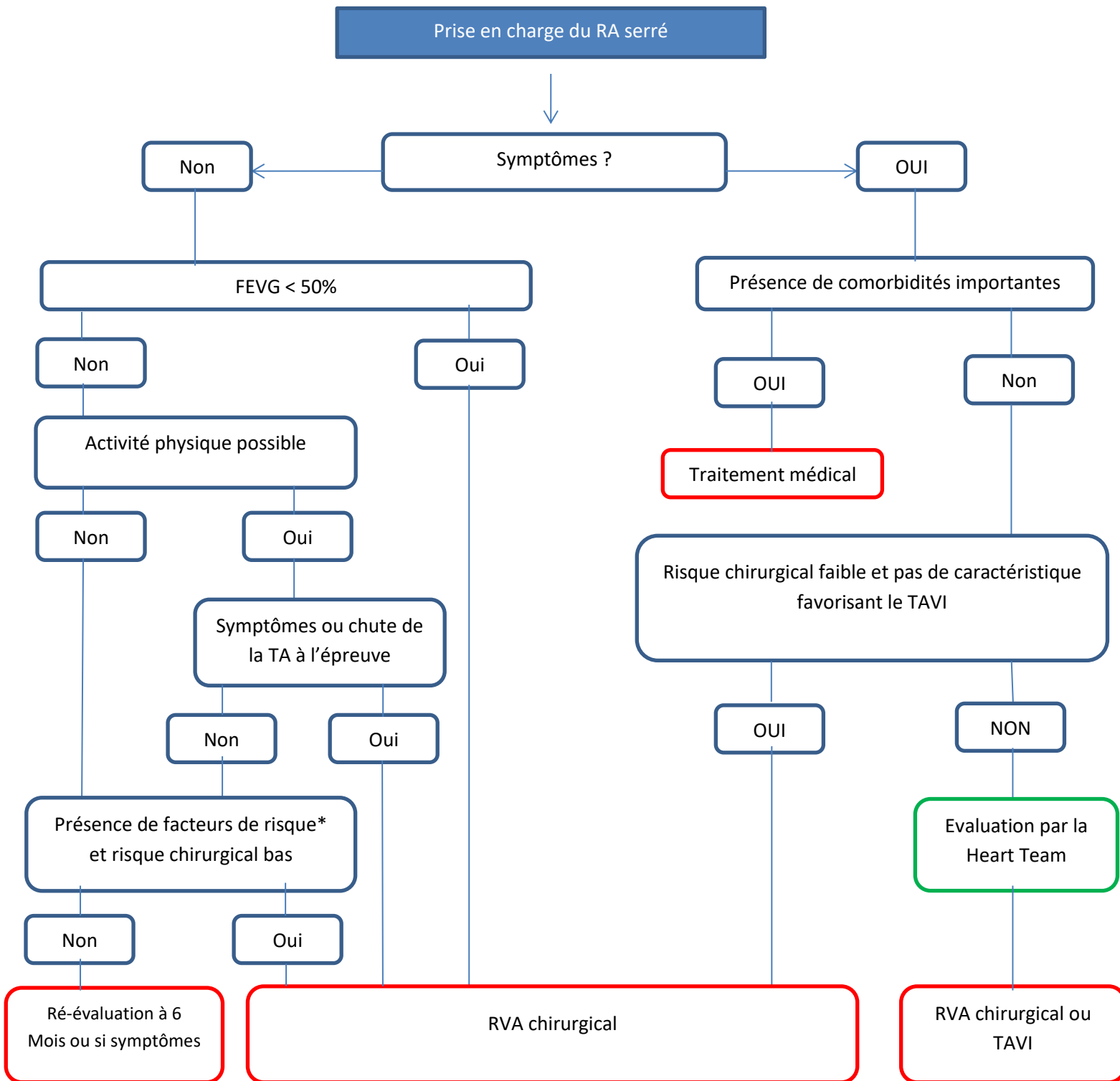


Figure 5 : Stratégie thérapeutique du RA serré selon l’ESC

* RA très serré (V_{max} aortique $> 5,5$ m/s), ou valve aortique sévèrement calcifiée et une progression $\geq 0,3$ m/s par an, ou une hypertension pulmonaire sévère ($PAPS > 60$ mmHg) sans autre explication, ou un niveau de BNP nettement élevé (> 3 fois la normale) sans autre explication.

1.6 Classification des différents types de rétrécissement aortique

La classification hémodynamique de la sévérité du rétrécissement aortique est aisée lorsque les mesures de la vitesse, du gradient et de la surface sont concordantes. Elle devient difficile lorsque les mesures sont discordantes.

- La surface valvulaire aortique peut être $\geq 1,0\text{cm}^2$ malgré une vitesse maximale $\geq 4\text{m/s}$ et un gradient moyen transaortique $\geq 40\text{ mmHg}$, en cas de présence d'un débit transvalvulaire élevé. Pour une évaluation fiable, les causes réversibles d'augmentation de débit doivent être exclues (Fièvre, anémie, hyperthyroïdie, shunt)
- L'autre possibilité est une surface valvulaire aortique estimée $\leq 1,0\text{cm}^2$ malgré une Vitesse maximale $\leq 4\text{m/s}$ et un gradient moyen transaortique $\leq 40\text{ mmHg}$. Dans cette situation, les erreurs de mesure de tous les déterminants doivent être exclues (diamètre de la chambre de chasse, ITV sous aortique et ITV aortique). En particulier la sous-estimation de la surface de la chambre de chasse et la sous-estimation du débit aortique.

Cette classification est importante car lorsqu'il existe une discordance entre la surface et le gradient moyen, nous sommes dans l'incertitude de la sévérité du RA, et donc l'incertitude du bénéfice du RVA pour ce groupe de patient. En effet, le point essentiel de l'évaluation est de pouvoir différencier les « vrais » RA serrés (qui tirent en général un bénéfice du RVA) des « pseudo-sténoses » aortiques (qui doivent bénéficier d'un traitement médical conservateur).

1.6.1 Sténose aortique « Low-flow , low-gradient » et FEVG altérée

Quand une dysfonction systolique ventriculaire gauche, associée à une réduction du volume d'éjection systolique, coexiste avec un rétrécissement aortique serré, la vitesse et le gradient moyen transvalvulaire aortique peuvent être bas, malgré une surface valvulaire aortique diminuée(20) (21).

Les critères de rétrécissement aortique bas débit bas gradient avec FEVG altérée sont :

- Surface valvulaire aortique $< 1,0\text{cm}^2$
- Gradient valvulaire moyen transaortique $< 40\text{ mmHg}$
- FEVG $< 50\%$
- Volume d'éjection $< 35\text{mL/m}^2$

L'échographie de stress à la dobutamine faible doses fournit des informations sur l'évolution de ces paramètres avec l'augmentation du débit et fournit également une évaluation de réserve contractile, permettant ainsi de différencier deux situations cliniques :

- RA authentiquement serré: la vitesse et le gradient sont débit-dépendant, ainsi une dysfonction du ventricule gauche peut produire un apparent RA modéré. Dans cette situation, le RVA normalisera la postcharge et pourra éventuellement permettre la normalisation de la FEVG si la dysfonction systolique ventriculaire gauche est uniquement liée à la sténose aortique.
- RA non serré (pseudo-sténose aortique) : la surface aortique effective est diminuée parce que le ventricule gauche ne génère pas une énergie suffisante pour provoquer l'ouverture maximale de la valve. Dans cette situation, le RVA n'a pas montré de bénéfice et le traitement médical de l'insuffisance cardiaque est recommandé (22).

1.6.2 Sténose aortique « Low-flow, low-gradient » et FEVG préservée

Cette entité est aussi appelé « RA paradoxal » et est défini par les critères suivants :

- Surface valvulaire aortique $< 1,0\text{cm}^2$
- Gradient valvulaire moyen transaortique $< 40\text{ mmHg}$
- FEVG $> 50\%$
- Volume d'éjection $< 35\text{mL/m}^2$

Elle concerne des patients présentant une petite cavité ventriculaire gauche, une hypertrophie ventriculaire gauche, aboutissant à un volume d'éjection systolique bas malgré une FEVG préservée (23). L'enjeu est là encore de différencier les RA pseudo sévère des RA réellement sévère. Le score calcique de la valve aortique mesuré par tomодensitométrie est un indice important pour nous orienter vers les véritable RA serrés (24)

Il ne faut pas oublier de considérer d'autres causes :

- Erreurs de mesure (sous-estimation de la surface de la chambre de chasse et du débit).
- HTA sévère pendant l'examen, à l'origine d'une diminution du gradient moyen transvalvulaire aortique.
- Discordance entre surface valvulaire et vitesse/gradient pour une surface valvulaire entre 0,8 et 1cm^2 .
- une petite surface corporelle.

1.6.3 Sténose aortique « normal-flow, low-gradient » et FEVG préservée

Cette entité est la plus fréquente des RA bas gradient à FEVG préservée

Cette entité est défini par les critères suivants :

- Surface valvulaire aortique $< 1,0\text{cm}^2$
- Gradient moyen valvulaire transaortique $< 40\text{ mmHg}$
- FEVG $> 50\%$
- Volume d'éjection $> 35\text{mL/m}^2$

Les données sont discordantes concernant ces patients. Certaines études suggèrent que cette entité est en fait un rétrécissement aortique modéré (25) (26) (27) et que le RVA n'améliore pas la survie alors que d'autres rapportent que la majorité de ces patients ont un RA serré et pourraient bénéficier d'un RVA.(28) (29) (30). Ces divergences parmi ces études peuvent s'expliquer par le fait que la population présentant cette entité soit très hétérogène

Les recommandations actuelles ne préconisent pas de réaliser un RVA chez les patients atteints d'un RA bas gradient à débit conservé, même en présence de symptômes (13) et préconisent de réaliser une surveillance régulière et rapprochée chez ces patients. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette entité malgré la présence d'une RA serré et sont représentés

Figure 6 :

- Tout d'abord il peut s'agir d'une erreur de mesure concernant le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche, l'estimation du volume d'éjection systolique ou du gradient moyen transaortique.
- Il peut également s'agir d'une discordance entre la surface valvulaire aortique et le gradient défini par les recommandations. En effet d'un point de vue de la mécanique des fluides (Formule de Gorlin), une surface valvulaire aortique de 1,0 cm² correspond en fait à un gradient moyen d'environ 30-35 mmHg pour un débit transvalvulaire moyen de 250mL/s (31). Certaines études ont suggéré de baisser le seuil de la surface valvulaire à 0,8cm² afin de faire disparaître cette différence (32). Cependant, d'autres études ont retrouvé que les patients ayant une surface valvulaire entre 0,8 et 1,0 cm² incluant ceux avec un bas gradient, avaient un pronostic défavorable et bénéficiaient du RVA (28). Ainsi, il semble préférable de maintenir ces seuils et d'utiliser la surface valvulaire comme un paramètre sensible et le gradient moyen comme un paramètre spécifique. En cas de divergence, il peut être bénéfique d'effectuer une évaluation multimodale (échographie de stress, score calcique) afin de confirmer la sévérité du RA.
- On peut évoquer un volume d'éjection systolique normal mais débit réduit : Dans les recommandations, le bas débit est défini comme un volume d'éjection < 35mL/m² et plusieurs études et méta-analyses rapportent que ce facteur est associé avec un plus mauvais pronostic que ce soit avant ou après RVA(33) (34). Le volume d'éjection systolique constitue un bon marqueur de la fonction de pompe. Cependant, d'un point de vue diagnostique, le débit moyen trans-valvulaire (volume d'éjection divisé par le temps d'éjection) peut être plus pertinent. Ce débit moyen est directement lié au volume d'éjection mais aussi inversement lié au temps d'éjection (35) (36). Par conséquent, un patient peut avoir un volume d'éjection normal (> 35mL/m²) mais néanmoins un débit trans-valvulaire moyen réduit (< 200mL/s) et ainsi un bas gradient si il existe une bradycardie et un temps d'éjection prolongé. De ce fait, chez les patients avec RA bas gradient à débit conservé, il est important de vérifier si le débit moyen est normal ou réduit. S'il est réduit, cela peut expliquer la discordance entre la

surface aortique et le gradient et une échocardiographie de stress peut être réalisé pour nous orienter sur la sévérité du RA.

- Enfin, il faut évoquer une hypertension et une compliance artérielle diminuée : l'hypertension systolique augmente la post-charge et peut ainsi diminuer le volume d'éjection systolique, entrainer un allongement du temps d'éjection et donc une diminution du débit trans-valvulaire moyen (37). Il est donc recommandé de normaliser la tension artérielle et de réévaluer le RA lorsque nous sommes confrontés à un bas gradient (13). Par ailleurs la diminution de la compliance artérielle peut induire une diminution du gradient transvalvulaire et mener à un profil de RA bas gradient à débit conservé, indépendamment du débit ou de la pression artérielle (38). Ce phénomène peut être lié à une réflexion de l'onde de pouls plus rapide et précoce qui peut atténuer le gradient transvalvulaire en particulier en fin de systole (39)

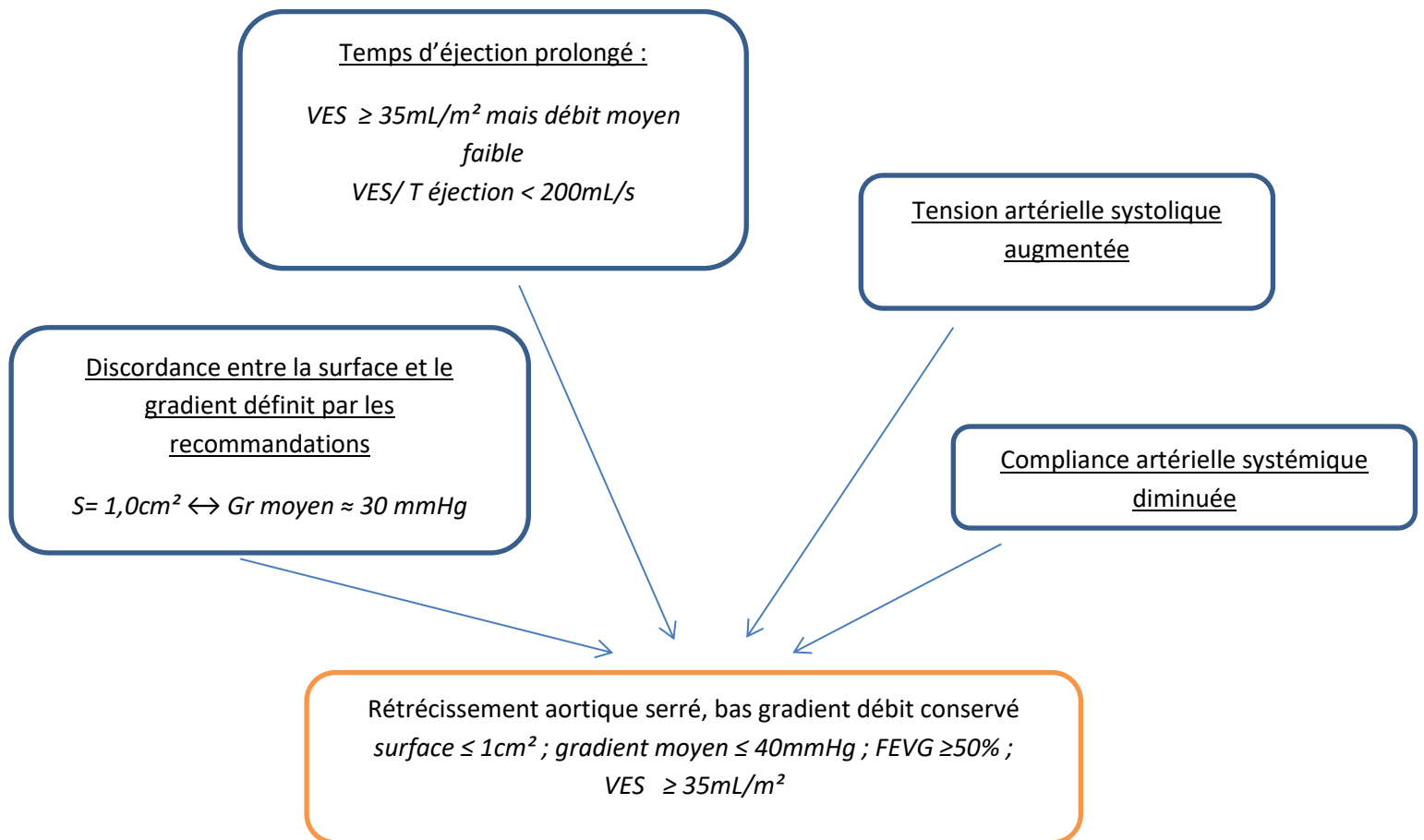
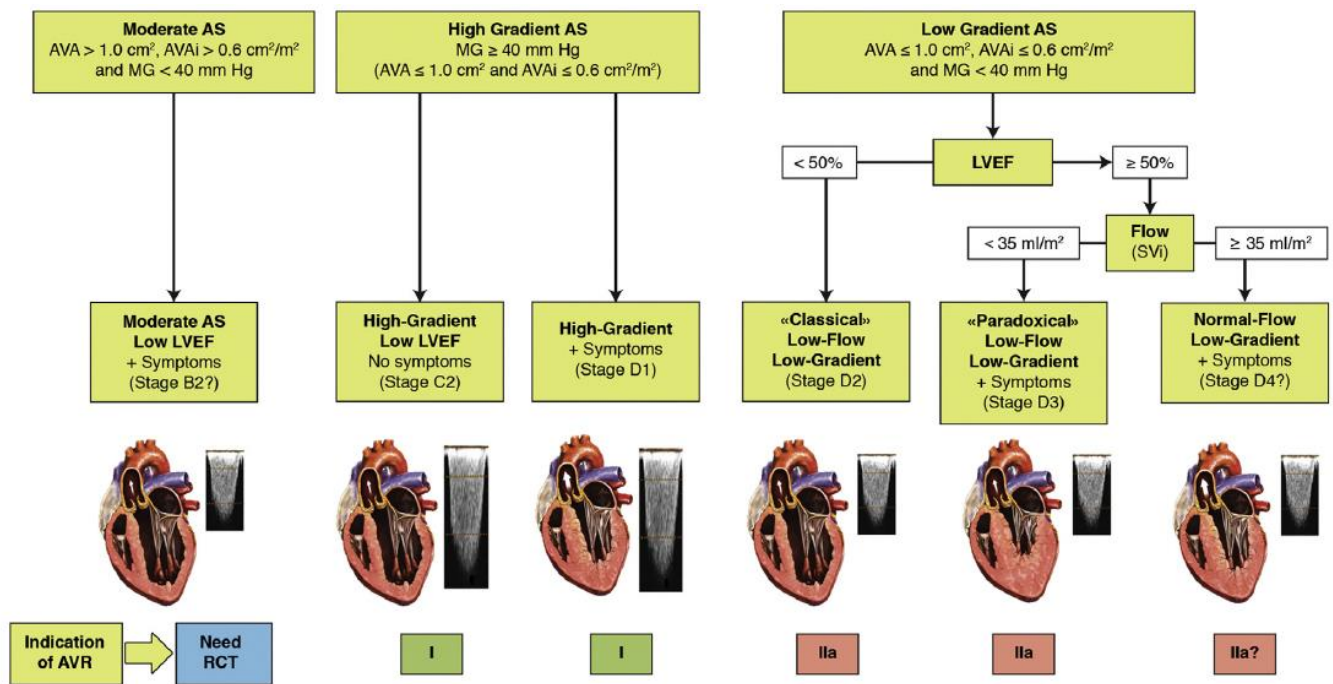


Figure 6 : déterminants potentiels du RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée
(source : Clavel M-A, Guzzetti E, Annabi M-S, Salaun E, Ong G, Pibarot P. Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis: Myth or Reality? Struct Heart. 4 mai 2018;2(3):180-7)



The classification of types of AS, including only the categories associated with symptoms and/or depressed LVEF. It does not include stage C1 (i.e., patients with high-gradient AS, no symptoms, and preserved LVEF). Question mark indicates stage labels or indications for AVR that are proposed by the authors but are not included in the guidelines and will need to be further tested and validated. AS = aortic stenosis; AVA = aortic valve area; AVAi = indexed aortic valve area; AVR = aortic valve replacement; LVEF = left ventricular ejection fraction; MG = mean gradient; RCT = randomized controlled trial; SVi = stroke volume index.

1.7 Objet de l'étude

Parmi ces différents « patterns » de RA à bas gradient, le bas gradient à débit conservé et FEVG préservée est le plus fréquent et représente 20 à 30% des RA serrés à FEVG préservée. Sa prise en charge est sujette à débat, étant donné l'incertitude de la sévérité « réelle » du RA.

Au vu de la pauvreté des données dans la littérature concernant l'évolution hémodynamique de cette entité, nous avons étudié l'évolution dans le temps des paramètres hémodynamiques chez ces patients avec un pattern de RA « serré » bas gradient à débit conservé et FEVG préservée, et nous avons émis l'hypothèse que cette entité représente un stade intermédiaire entre le RA moyennement serré et le RA serré à haut gradient, tendant à évoluer vers le RA serré classique à gradient élevée avec une FEVG préservée.

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 Population étudiée

Nous avons étudié rétrospectivement tous les cas de RA bas gradient à débit conservé avec FEVG préservée diagnostiqué entre 2000 et 2015 dans 3 laboratoires d'échocardiographie (Amiens, Lille et Bruxelles).

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- (1) présence d'un RA « serré » bas gradient à débit conservée et avec FEVG préservée diagnostiqué par échocardiographie transthoracique sur les critères suivants : surface valvulaire aortique (SVA) $< 1\text{cm}^2$ ou $< 0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$; gradient moyen transaortique $< 40\text{mmHg}$; volume d'éjection systolique indexé (VESi) $\geq 35\text{mL}/\text{m}^2$; et FEVG $\geq 50\%$.
- (2) la disponibilité d'une deuxième échocardiographie de suivi.

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- (1) les patients ayant une insuffisance aortique et/ou mitrale au moins modéré.
- (2) les patients porteurs de valve prothétique, ou présentant une cardiopathie congénitale, une sténose aortique sous-valvulaire ou supra-valvulaire, ou d'une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche.
- (3) les patients qui ont eu un RVA entre les deux examens.
- (4) les patients qui n'ont pas donné leur autorisation pour participer à l'étude.

2.2 Caractéristiques cliniques et démographiques

Les caractéristiques cliniques et démographiques incluant les facteurs de risque cardiovasculaires, la présence de symptômes selon la classification New York Heart Association (NYHA), les comorbidités, la présence d'une maladie coronaire (défini par la présence d'un antécédent documenté de syndrome coronarien aigu, une maladie coronaire confirmée par une coronarographie ou un antécédent de revascularisation) ont été rétrospectivement recueillies à partir des dossiers médicaux. La tension artérielle et la fréquence cardiaque ont été mesurées pour tous les patients au moment de l'échocardiographie. L'index de comorbidités de Charlson (41) a été calculé pour chaque patient.

2.3 Suivi

La seconde échocardiographie a été réalisée lorsque cela était prévu dans le suivi du patient ou à la demande du cardiologue référent du patient s'il le jugeait nécessaire. Quand plusieurs examens étaient disponibles, nous avons pris en considération le plus récent pour l'analyse de notre étude.

Nous avons obtenu les autorisations d'un comité d'éthique avant de mener l'étude. Celle-ci a été conduite conformément aux exigences des règles institutionnelles et de la déclaration d'Helsinki.

2.4 Echocardiographie

Le diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche a été mesuré en effectuant un zoom sur une boucle en incidence parasternale grand axe au début de la systole au niveau de l'insertion des sigmoïdes aortique(13). Le flux transaortique était mesuré en utilisant le doppler continu sur plusieurs incidences (apicale 5 cavités, parasternale droit, suprasternale et sous costal)(42). Le flux avec la vitesse la plus élevée a été utilisé pour déterminer la vitesse maximale du flux aortique et calculer l'intégrale temps vitesse (ITV) et le gradient moyen transaortique. Trois mesures consécutives étaient réalisées en rythme sinusal. Chez les patients en fibrillation atriale (FA), cinq mesures étaient retenues et moyennées. L'ITV sous aortique était mesuré en doppler pulsé en incidence apicale 5 cavités avec le curseur positionné à environ 5mm sous la valve aortique(43). L'alignement des doppler pulsé et continu était parallèle au flux aortique. La surface valvulaire aortique fonctionnelle était calculé par l'équation de continuité (44).

$$SVA = \frac{\pi \times \left(\frac{\text{diamètre CCVG}}{2} \right)^2 \times \text{ITV sous aortique}}{\text{ITV aortique}}$$

Le volume d'éjection systolique était calculé en multipliant la surface de la chambre de chasse ventriculaire gauche par l'ITV sous aortique et était indexé à la surface corporelle. Le degré de calcification de la valve aortique était évalué durant l'échocardiographie. La FEVG et les volumes ventriculaires étaient calculés en utilisant la méthode de Simpson biplan (45). Les dimensions des parois ventriculaires étaient mesurées lorsque cela était possible en mode TM ou par défaut en image bidimensionnel obtenu en incidence parasternale grand axe. La masse du ventricule gauche était estimé à partir de ces mesures et indexé à la surface corporelle (45). L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) était défini par une masse ventriculaire gauche indexé > 115g/m² chez les hommes et > 95g/m² chez les femmes(45). Ensuite la géométrie ventriculaire était classée en 4 groupes : normale, remodelage concentrique, HVG concentrique ou HVG excentrique (45). La pression artérielle pulmonaire systolique était estimé par la vitesse maximale du jet d'insuffisance tricuspide en utilisant l'équation simplifiée de Bernouilli.

2.5 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS V. 25 (IBM, Armonk, New York). Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de nombres et de pourcentages. En raison d'une distribution non normale, les variables continues ont été exprimées en médiane et intervalle interquartile. Pour les analyses de comparaisons, les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test de Chi², et les variables quantitatives continues ont été comparées par le test de Kruskal-Wallis.

La progression annuelle des paramètres a été calculée en faisant la différence entre la dernière mesure et la première mesure divisée par la durée du suivi.

Une analyse univariée a été effectuée en séparant les patients en 2 groupes : un groupe de patients présentant une progression annuelle du gradient moyen transaortique < 4 mmHg/an, et un groupe de patients présentant une progression annuelle du gradient moyen transaortique ≥ 4 mmHg/an.

L'analyse des corrélations a été effectuée selon le coefficient de corrélation de Pearson. Tous les covariables associées à la progression annuelle du gradient moyen transaortique dans l'analyse univariée ($p < 0,1$) ont été inclus dans l'analyse en régression linéaire multivariée. Ces covariables étaient le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche, le volume d'éjection systolique, les diamètres télédiastolique et télésystolique ventriculaire gauche. Les variables indépendamment associées à la progression annuelle du gradient moyen transaortique étaient identifiées après analyse par régression linéaire multiple, après avoir éliminé toute collinéarité.

Tous les tests ont été bilatéraux. La limite de significativité statistique était $p < 0,05$.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques générales de la population étudiée

Les caractéristiques démographiques et cliniques des 96 patients étudiés sont présentées dans le **tableau 2**. L'âge médian était de 79 ans avec une prédominance féminine (62%). Plus de 75% de la population étudiée était atteinte d'hypertension artérielle, 1/4 de diabète et près de 40% avaient une maladie coronaire. L'indice de comorbidité de Charlson et l'Euroscore II étaient faibles au diagnostic échocardiographique, avec une médiane à 3 et 2,01 respectivement. 83% des patients étaient asymptomatiques ou pauci-symptomatique au moment du diagnostic.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude

Variables	Population étudiée
Age (an)	79 (74-84)
Homme (n,%)	36 (38%)
IMC (kg/m ²)	26 (23-29)
Surface corporelle (m ²)	1.74 (1.56-1.88)
Fréquence cardiaque (/minute)	70 (61-79)
Pression artérielle systolique (mm Hg)	140 (129-150)
Pression artérielle diastolique (mm Hg)	75 (70-80)
Hypertension (n,%)	74 (77%)
Diabète (n,%)	21 (22%)
Coronaropathie (n,%)	35 (37%)
Infarctus du myocarde (n,%)	14 (15%)
Fibrillation atriale (n,%)	25 (26%)
Score de comorbidité (Charlson)	3 (1-4)
Euroscore II	2.01 (1.24-3.94)
NYHA (n,%)	
I-II	79 (83%)
III-IV	16 (17%)

Les variables quantitatives continues sont exprimées en médiane (25^{ème} et 75^{ème} percentiles), les variables qualitatives en nombres et pourcentages.

3.2 Progression des paramètres échographiques des patients

Les paramètres échocardiographiques initiaux et au cours du suivi sont présentés dans le **tableau 3**. Le délai médian entre les deux examens échocardiographiques était de 25 (15-52) mois.

Tableau 3: Paramètres échocardiographiques au début et pendant le suivi de la population (n=96).

Variabiles	Valeur initiale	Suivi	Valeur de p
Surface valvulaire aortique (cm ²)	0.87 (0.82-0.94)	0.72 (0.62-0.81)	< 0.001
Surface valvulaire aortique indexée (cm ² /m ²)	0.51 (0.46-0.54)	0.42 (0.37-0.47)	< 0.001
Vitesse maximale aortique (m/s)	3.46 (3.20-3.64)	4.01 (3.70-4.39)	< 0.001
Gradient moyen trans valvulaire (mm Hg)	28 (25-33)	39 (34-50)	< 0.001
ITV aortique (cm)	79 (70-90)	94 (84-111)	< 0.001
Index de perméabilité	0.27 (0.24-0.29)	0.23 (0.18-0.26)	< 0.001
Calcification sévère de la valve aortique (n,%)	25 (54%)	33 (73%)	0.048
Diametre CCVG (mm)	20 (19-22)	20 (19-22)	0.95
ITV sous aortique (cm)	23 (20-25)	21 (18-24)	0.003
Volume d'éjection systolique (mL)	72 (64-83)	66 (58-79)	0.006
Volume d'éjection systolique indexé (ml/m ²)	41.2 (37.8-46.7)	38.8 (34.0-45.4)	0.002
Débit cardiaque (mL/min)	5.11 (4.14-5.82)	4.70 (4.03-5.50)	0.07
Débit cardiaque indexé (mL/min/m ²)	2.90 (2.60-3.32)	2.77 (2.35-3.33)	0.16
Fréquence cardiaque (/min)	70 (61-79)	71 (63-82)	0.56
Diametre télé-diastolique du ventricule gauche (mm)	46 (41-51)	45 (41-51)	0.39
Diamètre télé-systolique du ventricule gauche (mm)	28 (23-32)	30 (23-34)	0.14
Épaisseur du SIV en télé-diastole (mm)	11 (10-13)	13 (11-15)	0.001
Épaisseur de la paroi postérieure en télé-diastole (mm)	10 (9-11)	11 (9-12)	0.19
Volume télédiastolique indexé du ventricule gauche (mL/m ²)	62 (51-78)	57 (48-72)	0.14
Volume télésystolique indexé du ventricule gauche (mL/m ²)	21 (16-28)	20 (14-27)	0.33
Fraction d'éjection ventriculaire gauche(%)	65 (61-71)	65 (57-71)	0.74
Masse du ventricule gauche indexée (g/m ²)	138 (106-176)	147 (115-182)	0.39
Géométrie du ventricule gauche			
Normale (n,%)	8 (9%)	5 (6%)	0.29
Remodelage concentrique* (n,%)	8 (9%)	12 (14%)	0.23
HVG excentrique (n,%)	24 (27%)	9 (10%)	0.004
HVG concentrique (n,%)	50 (55%)	63 (70%)	0.025
Impédance valvulo-artérielle (mm Hg/mL/m ²)	3.95 (3.45-4.47)	4.37 (3.91-5.25)	< 0.001
PAPs (mmHg)	31 (25-40)	36 (27-44)	0.04
Surface OG (cm ²)	23 (20-27)	27 (21-32)	0.02

Les variables quantitatives continues sont exprimées en médiane (25ème et 75ème percentiles), les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentages.
*Le remodelage concentrique est défini par une épaisseur pariétale relative > 0,42 en l'absence d'hypertrophie ventriculaire

ITV : intégrale temps vitesse ; CCVG : chambre de chasse du ventricule gauche ; SIV : septum inter-ventriculaire ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique ; OG : oreillette gauche

Au cours du suivi médian de 25 mois, le gradient moyen transaortique a augmenté en moyenne de 13 +/- 11 mmHg par rapport à la valeur initiale (**figure 8**) ce qui correspond à un taux de progression annuel moyen de 6 mmHg /an (médiane 4,3[1,7-8,1] mmHg/an). Globalement, une augmentation du gradient moyen transaortique a été observé chez 84 patients (88%), une diminution chez 6 patients (6%) alors qu'il est resté inchangé chez 6 patients (6%). Chez 69 patients (72%), l'augmentation du gradient moyen pendant le suivi était ≥ 5 mmHg.

Au cours du suivi, la vitesse maximale aortique a augmenté de 0,65 +/- 0,60 m/s (**figure 8**), ce qui correspond à une progression annuelle moyenne de 0,34m/s/an (médiane 0,25 [0,08 – 0,44] m/s/an). Globalement, 80 patients (84%) ont eu une augmentation de la vitesse maximale aortique au cours du suivi. Dans ce groupe, la progression annuelle moyenne était de 0,42 m/s/an. Chez 68 patients (71%), l'augmentation de la vitesse maximale aortique pendant le suivi était $\geq 0,30$ m/s.

Au cours du suivi, la diminution de la surface valvulaire aortique moyenne était de - 0,16 +/- 0,16cm² (**figure 8**), ce qui correspond un taux de progression annuel moyen de - 0,06cm²/an (médiane -0,05 [-0,10 à -0,02] cm²/an). Une diminution de la surface valvulaire aortique pendant le suivi a été observée chez 81 patients (84%). Dans ce groupe, la diminution de la surface valvulaire aortique moyenne annuelle était -0,09cm²/an. La surface valvulaire aortique indexée a aussi diminué de façon significative en comparaison à la valeur initiale (p< 0,001). Chez 2 patients, la surface valvulaire aortique est devenue ≥ 1 cm² suggérant une

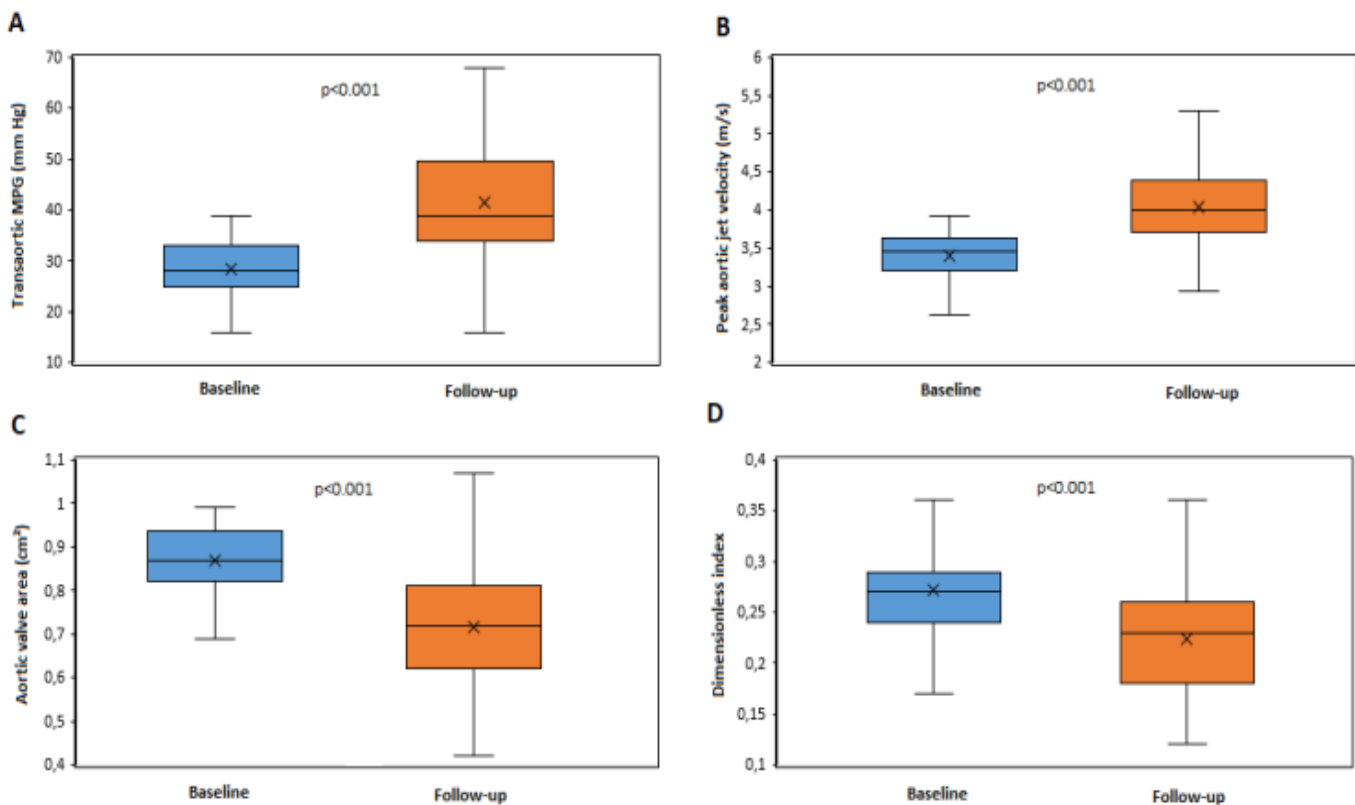


Figure 8 : évolution des paramètres hémodynamiques de sévérité du RA : gradient moyen transaortique (A) , vitesse maximale aortique (B), surface valvulaire aortique (C) et de l'indice de perméabilité (D).

46 Patients (48%) ont atteint les critères de rétrécissement aortique serré classique à gradient élevé (gradient moyen ≥ 40 mmHg, SVA $< 1\text{cm}^2$). Chez ces patients, l'évolution moyenne du gradient moyen, de la vitesse maximale aortique et de la surface valvulaire aortique étaient respectivement de 8 mmHg/an, 0,39m/s/an et $-0,08\text{cm}^2/\text{an}$. Nous n'avons pas identifié de prédicteurs de progression rapide (**tableaux 4 et 5**). 15 patients (16%) ont atteint les critères de rétrécissement aortique bas débit bas gradient pendant le suivi (VES $< 35\text{mL}/\text{m}^2$, gradient moyen < 40 mmHg ; SVA $< 1\text{cm}^2$). 11 d'entre eux avaient une FEVG préservée et 4 avaient une FEVG entre 32% et 49%

La fraction d'éjection ventriculaire gauche n'a pas évolué au cours du temps de manière statistiquement significative ($p=0,74$) (**Figure 9**). Le volume d'éjection systolique et le volume d'éjection systolique indexé à la surface corporelle ont tous deux diminué de manière significative au cours du suivi ($p= 0,006$ et $p=0,002$, respectivement) (**Figure 10**). Il n'y a pas eu de changement significatif concernant les diamètres télé-diastolique et télé-systolique du ventricule gauche ou la masse du ventricule gauche ($p=0,39$, $p=0,14$, $p=0,39$, respectivement)) (**Figure 9**). Cependant, nous avons observé significativement plus de patients présentant une hypertrophie concentrique (de 55% à 70%, $p=0,025$) au détriment d'une diminution de l'hypertrophie excentrique au cours du temps (de 27% à 10%, $p=0,004$). De plus, nous avons observé une augmentation de la surface de l'oreillette gauche ($p=0,02$), de la pression artérielle pulmonaire systolique ($p=0,04$) et de l'impédance valvulo-artérielle ($p<0,001$) (**Figure 10**).

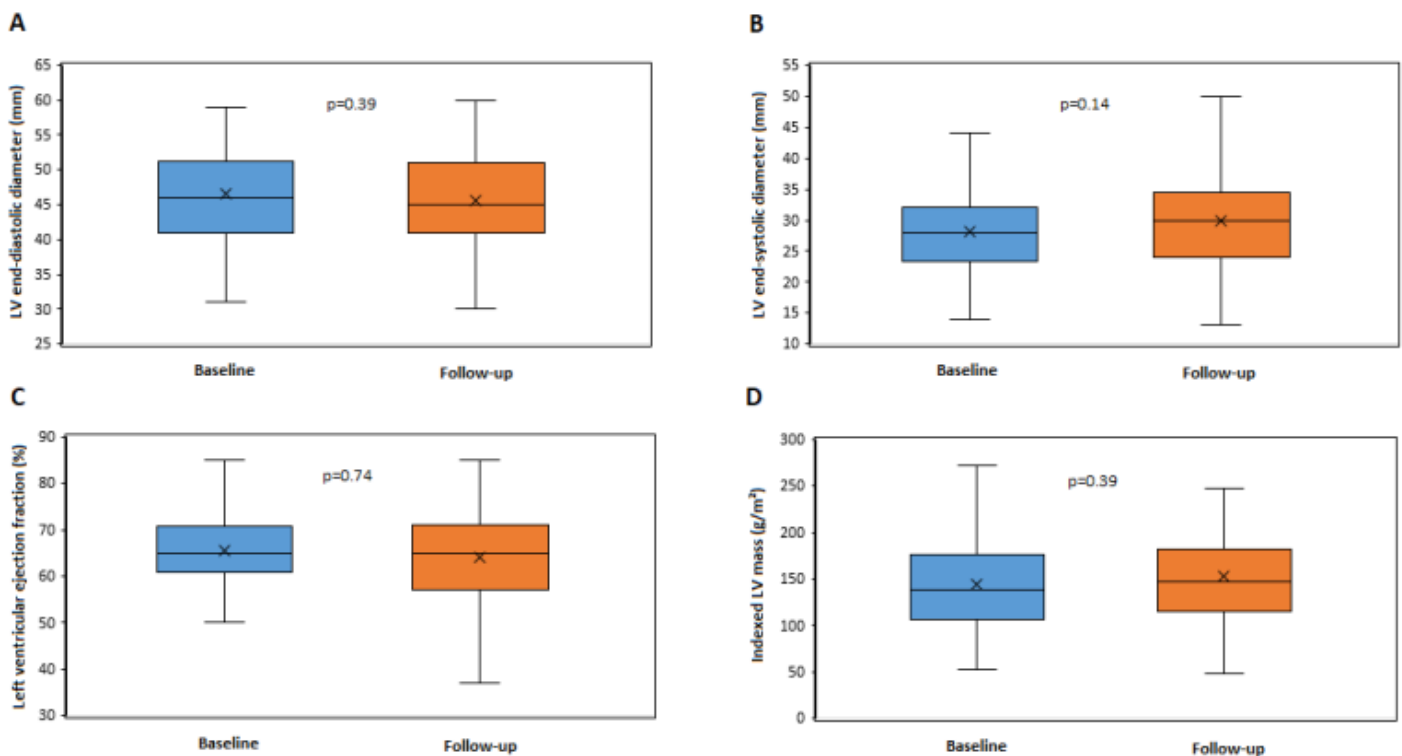


Figure 9 : évolution du diamètre télé-diastolique du VG (A), du diamètre télé-systolique du VG (B), de la FEVG (C) et de la masse ventriculaire gauche (D).

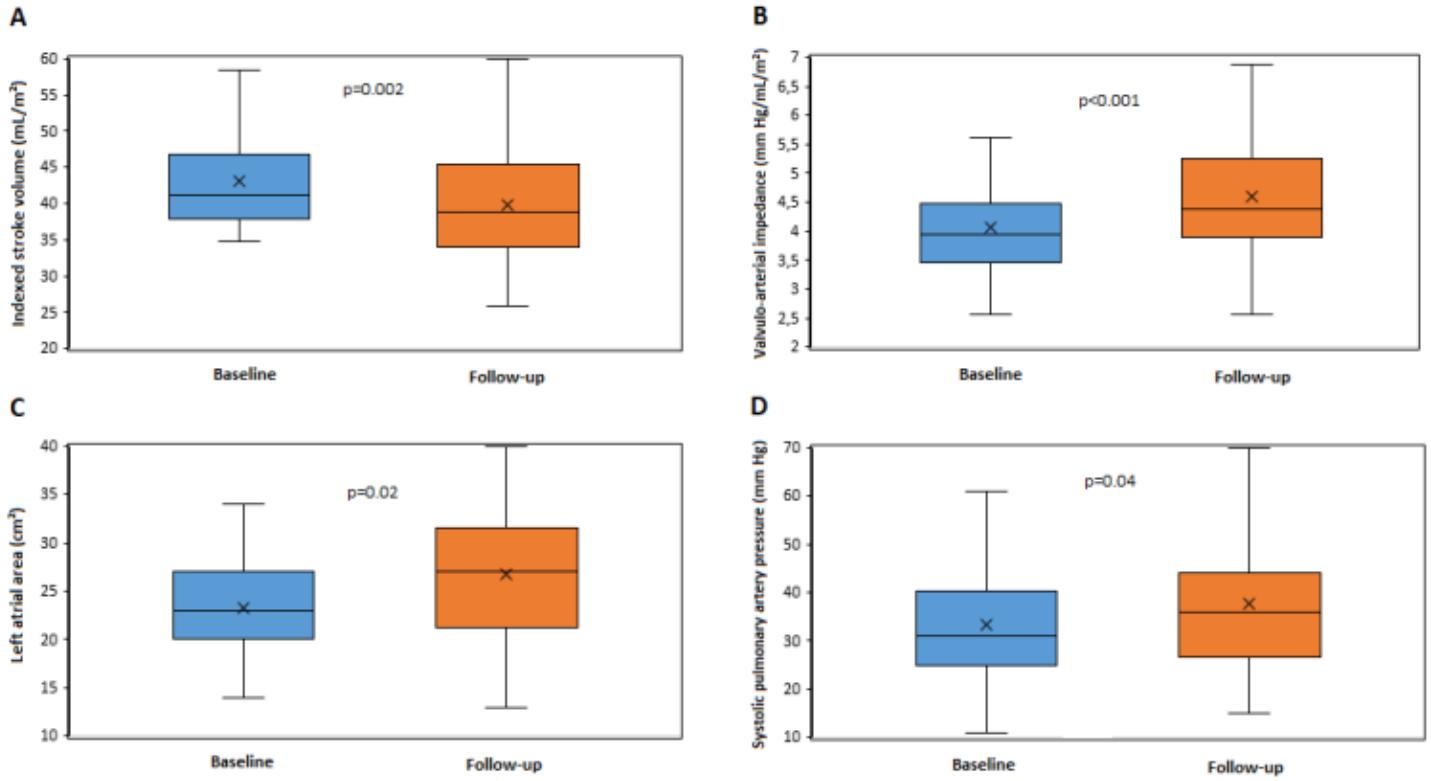


Figure 10 : évolution du volume d'éjection indexé (A), de l'impédance valvulo-artérielle (B), de la surface atriale gauche (C) et de la pression artérielle pulmonaire systolique (D).

Tableau 4: Comparaison en analyse univariée des caractéristiques cliniques et échocardiographiques au diagnostic selon la progression annuelle du gradient moyen transaortique (< 4mmHg/an vs ≥ 4 mmHg/an).

Variable	GM < 4 mmHg/an (n=45)	GM ≥ 4 mmHg/an (n=51)	Valeur de p
Age (année)	80 (75-84)	78 (70-84)	0.81
Sexe masculin (n,%)	14 (31%)	22 (43%)	0.21
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	25 (24-28)	26 (22-29)	0.84
Surface corporelle (m ²)	1.69 (1.56-1.86)	1.75 (1.55-1.89)	0.59
Fréquence cardiaque (/minute)	70 (62-80)	71 (60-77)	0.26
Tension artérielle systolique (mm Hg)	140 (121-150)	140 (130-160)	0.67
Tension artérielle diastolique (mm Hg)	80 (70-80)	79 (70-80)	0.53
HTA (n,%)	39 (89%)	35 (68%)	0.08
Diabète (n,%)	11 (24%)	10 (20%)	0.39
Coronaropathie (n,%)	19 (42%)	16 (31%)	0.41
Infarctus du myocarde (n,%)	8 (18%)	6 (12%)	0.38
Fibrillation atriale (n,%)	13 (29%)	12 (23%)	0.29
Indice de comorbidité de Charlson	3 (1-4)	3 (2-4)	0.63
Euroscore II	1.96 (1.28-4.2)	2.01 (1.19-3.53)	0.56
Classe NYHA (n,%)			
I-II	36 (80%)	43 (84%)	0.45
III-IV	8 (18%)	8 (15%)	
Surface valvulaire aortique (cm ²)	0.87 (0.81-0.93)	0.86 (0.82-0.94)	0.69
Surface valvulaire aortique indexée (cm ² /m ²)	0.51 (0.47-0.54)	0.51 (0.46-0.54)	0.74
Vitesse maximale aortique (m/s)	3.50 (3.20-3.65)	3.43 (3.19-3.63)	0.98
Gradient moyen transvalvulaire (mmHg)	29 (25-33)	28 (25-33)	0.53
ITV aortique (cm)	79 (69-90)	79 (73-89)	0.86
Index de perméabilité	0.27 (0.24-0.29)	0.27 (0.24-0.28)	0.84
Calcification valvulaire aortique sévère (n,%)	23 (51%)	23 (45%)	0.52
Diamètre CCVG (mm)	20 (19-21)	21 (19-22)	0.59
ITV sous aortique (cm)	23 (20-25)	22 (20-26)	0.28
Volume d'éjection systolique (mL)	73 (62-83)	72 (65-86)	0.66
Volume d'éjection systolique indexée (ml/m ²)	42.0 (37.9-46.2)	40.5 (37.5-49.0)	0.80
Debit cardiaque (mL/min)	5.10 (4.36-5.89)	5.16 (4.12-5.86)	0.81
Index cardiaque (mL/min/m ²)	2.96 (2.65-3.32)	2.83 (2.57-3.32)	0.47
Diamètre télédiastolique du ventricule gauche (mm)	49.5 (43.0-52.7)	44.5 (40.7-50.0)	0.06
Diamètre télésystolique du ventricule gauche (mm)	29 (24-31)	28 (22-32)	0.34
Épaisseur du SIV en télédiastole (mm)	11 (10-13)	12 (12-13)	0.84
Épaisseur paroi postérieure du ventricule gauche (mm)	10 (10-11)	10.0 (10.0-11.2)	0.47
Volume télédiastolique indexé du ventricule gauche (mL/m ²)	56 (49-83)	64 (52-75)	0.70
Volume télésystolique indexé du ventricule gauche (mL/m ²)	20 (15-28)	22 (17-29)	0.61
Fraction d'éjection du ventricule gauche (%)	67 (61-71)	65 (60-70)	0.65
Masse du ventricule gauche indexé (g/m ²)	163 (115-186)	131 (103-153)	0.08
Géométrie du ventricule gauche			
Normal (n,%)	3 (7%)	5 (10%)	0.31
Remodelage concentrique (n,%)	4 (9%)	4 (8%)	0.60
Hypertrophie excentrique (n,%)	15 (33%)	9 (18%)	0.009
Hypertrophie concentrique (n,%)	18 (40%)	32 (63%)	0.07
Impédance valvulo-artérielle (mm Hg/mL/m ²)	3.94 (3.62-4.30)	4.04 (3.43-4.62)	0.82
PAPs (mmHg)	34 (27-43)	28 (24-35)	0.75
Surface OG (cm ²)	23 (20-28)	23 (19-26)	0.98

Les variables quantitatives continues sont exprimées en médiane (25ème et 75ème percentiles), les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentages.

CCVG: chambre de chasse du ventricule gauche ; GM :gradient moyen transvalvulaire ; ITV: intégrale temps vitesse; NYHA: New York heart association ; OG: oreillette gauche ; SIV : septum interventriculaire ; PAPs: pression artérielle pulmonaire systolique

Tableau 5: Covariables associées à la progression annuelle du gradient moyen transaortique en analyse univariée et de manière indépendante après analyse en régression linéaire multiple.

Variables	Progression annuelle du gradient moyen transvalvulaire			
	Régression logistique univariée		Régression logistique multivariée	
	r	p	Coefficient Beta	p
Age (par année)	0.06	0.58		
IMC (augmentation de 1 kg/m ²)	0.10	0.35		
Surface corporelle(augmentation de 0.1cm ²)	0.13	0.21		
FC (augmentation de 1 BPM)	0.11	0.29		
TAs (augmentation de 1 mmHg)	0.06	0.56		
TAd (augmentation de 1 mmHg)	0.03	0.76		
index de comorbidité (Charlson)	0.06	0.59		
Euroscore II	0.16	0.14		
SVA (diminution de 0.1 cm ²)	0.05	0.64		
SVA indexée (diminution de 0.1 cm ²)	0.12	0.26		
Vitesse maximale aortique (augmentation de 0.1 m/s)	0.01	0.96		
Gradient moyen (augmentation de 1 mmHg)	0.05	0.64		
ITV aortique (augmentation de 1 cm)	0.05	0.62		
IP (diminution de 0.01)	0.05	0.61		
Diametre CCVG (augmentation de 1 mm)	0.06	0.54		
ITV sous aortique (augmentation de 1 cm)	0.17	0.095	0.15	0.16
Volume d'éjection systolique (augmentation de 1 mL)	0.19	0.068	0.19	0.08
VES indexé (augmentation de 1 mL/m ²)	0.11	0.29		
Debit cardiaque (augmentation de 1 mL/min)	0.08	0.46		
Index cardiaque (augmentation de 1 mL/min/m ²)	0.001	0.99		
Diamètre télé-diastolique (diminution de 1 mm)	0.23	0.025	-0.29	0.08
Diamètre télé-systolique (diminution de 1 mm)	0.20	0.053	0.001	0.99
Épaisseur du SIV (augmentation de 1 mm)	0.08	0.46		
Épaisseur paroi postérieure (augmentation de 1 mm)	0.07	0.53		
VTDVG indexé (diminution de 1 mL/m ²)	0.01	0.93		
VTSVG indexé (diminution de 1 mL/m ²)	0.02	0.87		
FEVG (diminution de 1%)	0.02	0.85		
Masse VG indexé (augmentation de 10 g/m ²)	0.09	0.39		
Impedance valvulo-artérielle (pour 1 mmHg/mL/m ²)	0.11	0.29		
PAPs (augmentation de 1 mmHg)	0.08	0.46		
Surface OG (augmentation de 1cm ²)	0.03	0.85		

CCVG : chambre de chasse du ventricule gauche ; FC : fréquence cardiaque ; IMC : indice de masse corporelle ; IP : index de perméabilité ; OG : oreillette gauche ; PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique ; SIV : septum interventriculaire ; TA : tension artérielle ; VES: volume d'éjection systolique ; VTDVG: volume télédiastolique du ventricule gauche ; VTSVG: volume télésystolique du ventricule gauche ;

4 DISCUSSION

Cette étude démontre une progression significative des paramètres hémodynamiques au cours du temps chez les patients présentant un rétrécissement aortique serré bas gradient débit conservé avec FEVG préservée. En effet, nous avons observé une aggravation d'au moins un paramètre hémodynamique de quantification de la sévérité de la sténose aortique (gradient moyen transaortique, vitesse maximale du flux aortique ou surface valvulaire aortique) chez plus de 80 % des patients. Le gradient moyen et la vitesse maximale aortique ont significativement augmentés pendant le suivi comparativement à la valeur initiale ($p < 0,001$ chacun), avec 48% des patients atteignant un profil hémodynamique de rétrécissement aortique serré à haut gradient (> 40 mmHg). La progression annuelle du gradient moyen et de la vitesse maximale aortique étaient respectivement de 6 mm Hg par an et de 0,34m/s/an et une réduction annuelle simultanée de la surface valvulaire aortique de 0,06cm². Cette progression hémodynamique n'est pas associée à une altération de la FEVG de façon significative. Cependant, nous avons observé une réduction significative du volume d'éjection systolique, une augmentation de la surface de l'oreillette gauche, et de la proportion de patients avec une géométrie de type HVG concentrique au cours du temps.

Les patients atteints de RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée sont classiquement plus âgés, avec une petite surface corporelle, moins d'HVG concentrique, une dilatation de l'OG moins sévère, et une fonction systolique longitudinale moins altérée comparativement aux autres formes de rétrécissement aortique serré (25) (46). Le pronostic de ces patients, ainsi que leur prise en charge fait l'objet de débats. Plusieurs études ont suggéré un mauvais pronostic de cette entité (29) (30) (38) (47). Une méta-analyse a même suggéré que le pronostic de cette entité était comparable à celui du RA serré à gradient élevé et a rapporté une réduction de 52% du risque relatif de mortalité lorsque le RVA était réalisé (29). Récemment, *Saeed et Al.*(47) ont conclu que le remplacement valvulaire aortique était associé à une augmentation significative de la survie par rapport au traitement médical standard. Cependant, dans cette étude, les auteurs n'ont pas indiqué à quel moment le RVA est survenu au cours de la maladie. En effet, les patients ayant bénéficié du RVA étaient tous inclus dans le même groupe, que l'intervention soit effectuée au diagnostic ou au cours du suivi, et les auteurs ne spécifient pas si les patients opérés durant le suivi présentaient toujours le pattern de RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée. A l'opposé, nous avons récemment rapporté (48) que ces patients avaient un pronostic comparable à ceux des RA modérés, quand le RVA était réalisé au cours du suivi selon les recommandations actuelles. De plus, dans cette étude, les patients atteints de RA serré à haut gradient présentait une surmortalité significative comparé aux RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée. Ces données suggèrent que la plupart de ces patients devraient être considérés comme ayant une forme encore moyennement serré de RA proche du RA serré, et devraient être traités initialement de manière conservatrice. Kang et al. (27) ont rapportés que chez 284 patients symptomatiques atteints de RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée, la mortalité globale et la mortalité cardio-vasculaire n'étaient pas significativement différente lorsqu'une stratégie de surveillance rapprochée était réalisée par rapport à une stratégie de RVA précoce.

Les recommandations européennes actuelles considèrent ce type de patients comme ayant un RA moyennement serré et ne devraient pas être adressé pour un RVA .

Alors que l'évolution des paramètres échocardiographiques au cours du temps chez les patients atteints de RA serré en bas débit et à bas gradient avec une FEVG préservée a déjà été étudié (49), les données spécifiques concernant l'évolution dans le temps des paramètres de sévérité hémodynamique dans le cadre du RA bas gradient à débit conservé et FEVG conservée manquent actuellement. Ces données sont toutefois importantes pour comprendre le degré de sévérité de cette entité. Des études prospectives décrivant la progression des paramètres de sévérité du RA rapportent une augmentation moyenne de la vitesse du flux aortique de 0,3 m/s/an, une augmentation moyenne du gradient moyen de 7 mmHg/an et une diminution moyenne de la surface valvulaire aortique de 0,1 cm² / an(50). Nous avons observé une progression comparable dans notre série de RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée (0,34 m/s/an, 6 mmHg/an et 0,06 cm²/an), mais il y avait cependant des variations individuelles. Kang et al. (27) ont rapporté que chez les patients atteints de RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée, lorsqu'une stratégie de surveillance était mise en œuvre, le gradient moyen augmentait de manière significative au cours d'un suivi échocardiographique médian de 1,9 ans. Nous n'avons pas identifié de marqueur de progression, ce qui rend difficile la prédiction de la progression hémodynamique au niveau individuel. Dans la présente étude, nous avons observé que près de la moitié des patients (48%) évoluaient vers le RA serré classique à gradient élevé au cours d'un suivi médian de 25 mois. Nous avons également observé lors du suivi, un changement de la géométrie du VG vers une hypertrophie concentrique du ventricule gauche ainsi qu'une augmentation de la surface atriale gauche suggérant une évolution de la maladie de la valve aortique. La diminution significative du volume d'éjection systolique peut suggérer une altération de la fonction systolique du VG. Cependant, nous n'avons pas observé de réduction significative de la FEVG.

Nous avons émis l'hypothèse que cette forme de RA représente un stade intermédiaire de RA entre un RA moyennement serré et un RA serré classique à haut gradient qui présente une aggravation progressive des paramètres hémodynamiques avec le temps jusqu'à un stade de haut gradient. Ce taux élevé de progression vers un RA serré classique à gradient élevé justifie un suivi échocardiographique étroit, en particulier lorsque le gradient moyen est proche de 40 mmHg ou la vitesse maximale de 4 m/s.

5 LIMITES DE L'ETUDE

Premièrement, notre étude est soumise aux limites inhérentes à l'analyse rétrospective. Deuxièmement, il existe un certain degré de biais de sélection, car nous avons inclus uniquement les patients pour lesquels au moins une échocardiographie de suivi était disponible. Troisièmement, bien que le diagnostic et le suivi aient été réalisés par des cardiologues expérimentés dans la cardiopathie valvulaire, des erreurs de mesure peuvent avoir conduit à un certain degré de classification erronée du RA bas gradient à débit conservé en une autre forme de RA. Quatrièmement, nous n'avons pas effectué systématiquement de score calcique valvulaire pour évaluer une calcification valvulaire qui pourrait être plus précise que l'évaluation échocardiographique. Enfin, probablement en raison de la petite taille de la population et donc du manque de puissance statistique, nous n'avons pas pu identifier les facteurs associés à la progression.

6 IMPLICATIONS CLINIQUES

Ces résultats suggèrent que le RA bas gradient à débit conservé et FEVG préservée représente un stade intermédiaire entre le RA moyennement serré et le RA serré à haut gradient. Ces patients présentent un risque d'aggravation rapide des paramètres hémodynamiques avec remodelage de l'oreillette gauche et du ventricule gauche au cours du temps mais sans variation significative de la FEVG qui demeure préservée.

Ils doivent donc être étroitement suivis cliniquement et en échocardiographie afin de détecter une progression hémodynamique et adressés pour un remplacement valvulaire aortique lorsque cela devient indiqué conformément aux recommandations. De futures études plus importantes sont nécessaires pour identifier les facteurs associés à la progression rapide de la sténose dans cette entité.

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. juill 2003;24(13):1231-43.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 16 sept 2006;368(9540):1005-11.
3. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 15 juill 1999;341(3):142-7.
4. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 22 févr 2005;111(7):920-5.
5. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 22 oct 2002;106(17):2224-30.
6. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 20 mars 2001;103(11):1522-8.
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1 mars 1997;29(3):630-4.
8. Rajamannan NM. Low-density lipoprotein and aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. sept 2008;94(9):1111-2.
9. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mars 2007;27(3):642-8.
10. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 8 sept 2005;437(7056):270-4.
11. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109034>. 2013
12. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med*. 25 sept 2008;359(13):1395-8.
13. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1 mars 2017;18(3):254-75.
14. Falk V, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :53.
15. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 31 août 2000;343(9):611-7.

16. Predictors of Rapid Progression and Clinical Outcome of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis
17. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 18 mai 2004;109(19):2302-8.
18. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 15 nov 2013;112(10):1635-40.
19. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart* 2010;96:1463-8. -
20. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin AM, Dubois-Rande JL, Gueret P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 15 juin 2001;37(8):2101-7.
21. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*. 13 août 2002;106(7):809-13.
22. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Pasquet A, et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J*. oct 2012;33(19):2426-33.
23. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 5 juin 2007;115(22):2856-64.
24. Cueff C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart Br Card Soc*. mai 2011;97(9):721-6.
25. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH, et al. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. juill 2013;34(25):1906-14.
26. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, Castel A-L, Debry N, Maizel J, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 6 janv 2015;65(1):55-66.
27. Kang D-H, Jang JY, Park S-J, Kim D-H, Yun S-C, Song J-M, et al. Watchful observation versus early aortic valve replacement for symptomatic patients with normal flow, low-gradient severe aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. sept 2015;101(17):1375-81.
28. Berthelot-Richer M, Pibarot P, Capoulade R, Dumesnil JG, Dahou A, Thebault C, et al. Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity: Echocardiographic Predictors of Survival Benefit Associated With Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):797-805.
29. Dayan V, Vignolo G, Magne J, Clavel M-A, Mohty D, Pibarot P. Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 15 déc 2015;66(23):2594-603.

30. Zusman O, Pressman GS, Banai S, Finkelstein A, Topilsky Y. Intervention Versus Observation in Symptomatic Patients With Normal Flow Low Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. sept 2018;11(9):1225-32.
31. Carabello BA. Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 28 févr 2002;346(9):677-82.
32. Zoghbi William A. Low-Gradient “Severe” Aortic Stenosis With Normal Systolic Function. *Circulation*. 1 mars 2011;123(8):838-40.
33. Le Ven F, Freeman M, Webb J, Clavel M-A, Wheeler M, Dumont É, et al. Impact of low flow on the outcome of high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 27 août 2013;62(9):782-8.
34. Eleid MF, Goel K, Murad MH, Erwin PJ, Suri RM, Greason KL, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 15 sept 2015;116(6):989-94.
35. Kadem L, Pibarot P, Dumesnil JG, Mouret F, Garitey V, Durand L-G, et al. Independent contribution of left ventricular ejection time to the mean gradient in aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. sept 2002;11(5):615-23.
36. Chahal NS, Drakopoulou M, Gonzalez-Gonzalez AM, Manivarmane R, Khattar R, Senior R. Resting Aortic Valve Area at Normal Transaortic Flow Rate Reflects True Valve Area in Suspected Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 oct 2015;8(10):1133-9.
37. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand L-G, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. mars 2005;91(3):354-61.
38. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 17 déc 2013;62(24):2329-38.
39. Côté N, Simard L, Zenses A-S, Tastet L, Shen M, Clisson M, et al. Impact of Vascular Hemodynamics on Aortic Stenosis Evaluation: New Insights Into the Pathophysiology of Normal Flow-Small Aortic Valve Area-Low Gradient Pattern. *J Am Heart Assoc*. 7 juill 2017;6(7).
40. Clavel M-A, Guzzetti E, Annabi M-S, Salaun E, Ong G, Pibarot P. Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis: Myth or Reality? *Struct Heart*. 4 mai 2018;2(3):180-7
41. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
42. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. juin 1985;71(6):1162-9.
43. Evangelista A, Garcia-Dorado D, Garcia del Castillo H, Gonzalez-Alujas T, Soler-Soler J. Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 1 mars 1995;25(3):710-6.
44. Baumgartner H, Kratzer H, Helmreich G, Kuehn P. Determination of aortic valve area by Doppler echocardiography using the continuity equation: a critical evaluation. *Cardiology*. 1990;77(2):101-11.

45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. janv 2015;28(1):1-39.e14.
46. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. 17 janv 2012;59(3):235-43.
47. Saeed S, Vamvakidou A, Seifert R, Khattar R, Li W, Senior R. The impact of aortic valve replacement on survival in patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis: a propensity-matched comparison. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 21 juill 2019;
48. Chadha. [Chadha et al., *J Am Heart Assoc*, in the press]. *JAHA*.
49. Tribouilloy C, Rusinaru D, Charles V, Boulif J, Maes F, Lévy F, et al. Progression of Low-Gradient, Low-Flow, Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 15 août 2015;116(4):612-7.
50. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 21 juin 2005;111(24):3316-26.

8 ANNEXES

INDEX DE COMORBIDITE CHARLSON

Items	Pondération	Score
Infarctus du myocarde	1 point	
Insuffisance cardiaque congestive	1 point	
Maladies vasculaires périphériques	1 point	
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplegie)	1 point	
Démence	1 point	
Maladies pulmonaires chroniques	1 point	
Maladies du tissu conjonctif	1 point	
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1 point	
Diabète sans complication	1 point	
Maladies hépatiques légères	1 point	
Hémiplegie	2 points	
Maladies rénales modérées ou sévères	2 points	
Diabète avec atteinte d'organe cible	2 points	
Cancer	2 points	
Leucémie	2 points	
Lymphome	2 points	
Myélome Multiple	2 points	
Maladie hépatique modérée ou sévère	3 points	
Tumeur métastasée	6 points	
SIDA	6 points	

Annexe 1 : Indice de comorbidité de Charlson (41)

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

A) Symptomatic aortic stenosis	Class^a	Level^b
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis (mean gradient ≥ 40 mmHg or peak velocity ≥ 4.0 m/s). ⁹¹⁻⁹³	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 ^c (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) Choice of intervention in symptomatic aortic stenosis		
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% ^d and no other risk factors not included in these scores, such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation). ⁹³	I	B
TAVI is recommended in patients who are not suitable for SAVR as assessed by the Heart Team. ^{91,94}	I	B
In patients who are at increased surgical risk (STS or EuroSCORE II $\geq 4\%$ or logistic EuroSCORE I $\geq 10\%$ ^d 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. ^{91,94-102}	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
C) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis (refers only to patients eligible for surgical valve replacement)		
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"> ● Very severe aortic stenosis defined by a $V_{max} > 5.5$ m/s ● Severe valve calcification and a rate of V_{max} progression ≥ 0.3 m/s/year ● Markedly elevated BNP levels (>threefold age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements without other explanations ● Severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure at rest >60 mmHg confirmed by invasive measurement) without other explanation. 	IIa	C
D) Concomitant aortic valve surgery at the time of other cardiac/ascending aorta surgery		
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 ^e 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.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cIn 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.

^dSTS 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/calce.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.¹⁰³ 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.

^eModerate aortic stenosis is defined as a valve area of 1.0–1.5 cm² or a mean aortic gradient of 25–40 mmHg in the presence of normal flow conditions. However, clinical judgement is required.

9 RESUME

TITRE : Progression du rétrécissement aortique serré à bas gradient, débit conservé et fraction d'éjection du ventricule gauche préservée

Objectifs: Le rétrécissement aortique serré à bas gradient , débit conservé défini par une surface valvulaire aortique (SVA) $<1\text{cm}^2$, un gradient moyen transaortique (GM) $<40\text{mmHg}$ et un volume d'éjection systolique indexé (SVi) $\geq 35\text{ ml / m}^2$, est la forme la plus fréquente de rétrécissement aortique (RA) à bas gradient avec fraction d'éjection préservée . Cependant, la véritable sévérité de RA chez ces patients est controversé. Le but de cette étude échocardiographique était d'étudier l'évolution de la sévérité hémodynamique au cours du temps des patients présentant des caractéristiques de rétrécissement aortique serré à bas gradient, débit conservé et fraction d'éjection préservée.

Méthodes et résultats: Nous avons inclus rétrospectivement 96 patients ayant eu 2 examens échocardiographiques sans événement lors du suivi. Après un suivi médian de 25 mois (intervalle interquartile [IQR] 15-52), une progression a été observée avec une augmentation du gradient moyen transaortique (de 28 [25-33] à 39 [34-50] mm Hg; $p < 0,001$), de la vitesse maximale aortique (de 3,46 [3.20-3.64] à 4,01 [3,70-4,39] m/s; $p < 0,001$) et une diminution de la SVA (de 0,87 [0,82-0,94] à 0,72 [0,62-0,81] cm^2 ; $p < 0,001$). Les taux annuels de progression étaient respectivement de 6 mm Hg / an, 0,34 m/s/an et -0,06 cm^2/an . Il n'y avait pas de changement significatif dans la fraction d'éjection ventriculaire gauche avec le temps ($p = 0,74$). Au cours du suivi, 46 patients (48%) ont atteint les caractéristiques de RA classique à gradient élevé (GM $\geq 40\text{ mm Hg}$).

Conclusions: Cette étude montre que la plupart des patients atteints de RA à bas gradient , débit conservé et FEVG préservée présentent, après un suivi médian de 25 mois, une progression hémodynamique significative des paramètres de sévérité du RA et pas d'altération significative de la fraction d'éjection. Ces résultats suggèrent que le RA à bas gradient , débit conservé et FEVG préservée est un stade intermédiaire entre le RA moyennement serré et le RA serré classique à gradient élevé, et nécessite un suivi rapproché.

Mots clés: rétrécissement aortique à bas gradient, débit conservé - progression - quantification du rétrécissement aortique

TITLE: Progression of Normal Flow Low Gradient “Severe” Aortic Stenosis with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

Aims: Normal-flow low-gradient severe aortic stenosis (NF-LG-SAS), defined by aortic valve area (AVA) $<1\text{cm}^2$, mean pressure gradient (MPG) $<40\text{mmHg}$ and indexed stroke volume (SV_i) $\geq 35\text{ml/m}^2$, is the most prevalent form of low-gradient aortic stenosis (AS) with preserved ejection fraction (PEF). However, the true severity of AS in these patients is controversial. The aim of this Doppler echocardiographic study was to investigate changes over time in the hemodynamic severity of patients with NF-LG-SAS features and PEF.

Methods and results: We retrospectively identified 96 patients who had 2 Doppler echocardiographic examinations without an intervening event. After a median follow-up of 25 (interquartile range [IQR] 15-52) months, progression was observed with increase in transaortic MPG (from 28 [25-33] to 39 [34-50] mm Hg; $p<0.001$), peak aortic jet velocity (from 3.46 [3.20-3.64] to 4.01 [3.70-4.39] m/s; $p<0.001$), and decrease in AVA (from 0.87 [0.82-0.94] to 0.72 [0.62-0.81] cm^2 ; $p<0.001$). Annual rates of progression were, respectively, 6 mm Hg/year, 0.34 m/s/year, and $-0.06\text{ cm}^2/\text{year}$. There was no significant change in left ventricular ejection fraction over time ($p=0.74$). At follow-up, 46 patients (48%) acquired the features of classical high gradient severe AS (MPG $\geq 40\text{ mm Hg}$).

Conclusions: This study shows that most patients with NF-LG-SAS and PEF exhibit, after a median follow-up of 25 months, significant hemodynamic progression of AS severity parameters, and no significant ejection fraction impairment. These findings suggest that NF-LG-SAS with PEF is an intermediate stage between moderate AS and classical high gradient severe AS, and need a close follow-up.

KEYWORDS: normal-flow low-gradient aortic stenosis – progression - aortic stenosis severity quantification