



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

***Intérêt de l'échocardiographie d'effort pour prédire la
progression hémodynamique du rétrécissement aortique chez
les patients asymptomatiques***

Présentée et soutenue publiquement le 30 Septembre 2015 à 18h
au Pôle Recherche
Par Anne RINGLÉ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Monsieur le Docteur Francis JUTHIER

Madame le Docteur Marjorie RICHARDSON

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Sylvestre MARÉCHAUX

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

Texte

RAO	Rétrécissement aortique
Gmoy	Gradient moyen trans-aortique
Δ Gmoy repos/effort	Élévation du gradient moyen trans-aortique à l'effort
VG	Ventricule gauche
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
Vmax	Vitesse maximale trans-aortique
SAO	Surface aortique
ITV	Intégrale temps vitesse
IP	Index de perméabilité
BNP	Brain natriuretic peptid

Tableaux

HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
HTP	Hypertension pulmonaire
VES	Volume d'éjection systolique
ETT	Échographie trans-thoracique
RVA	Remplacement valvulaire aortique
PA	Pression artérielle
DTDVG	Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche
VTDVG	Volume télédiastolique ventriculaire gauche
VTSVG	Volume télésystolique ventriculaire gauche
OG	Oreillette gauche
PAPS	Pression artérielle pulmonaire systolique
EE	Épreuve d'effort
HR	Hazard ratio
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Table des matières

Résumé.....	1
Introduction	2
I. Contexte.....	2
II. Justification et objectif principal de l'étude	9
Matériels et méthodes.....	10
I. Patients	10
II. Échocardiographie de repos	12
III. Échocardiographie d'effort	12
IV. Analyses statistiques	13
Résultats	14
I. Données cliniques et échographiques de repos lors de l'évaluation initiale	14
II. Données de l'échographie d'effort initiale.....	15
III. Données de l'échographie de repos au cours du suivi.....	17
IV. Progression de la sténose aortique	19
Discussion	23
I. Valeur pronostique de la progression hémodynamique du RAO	23
II. L'échographie de stress aide à prédire la progression du RAO.....	25
III. Progression rapide dans le RAO modéré	26
IV. Limites	27
Conclusion	28
Références bibliographiques.....	29
Annexes.....	34
Annexe 1. Tableaux complémentaires	34
Annexe 2. Article	36

RESUME

OBJECTIFS : L'objectif principal de l'étude était de déterminer si une élévation importante du gradient moyen trans-aortique à l'échocardiographie d'effort (Δ Gmoy repos/effort) permet de prédire une progression hémodynamique rapide au cours du suivi chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique (RAO) asymptomatique.

MÉTHODES : Nous avons identifié rétrospectivement dans deux centres académiques les patients asymptomatiques porteurs d'un RAO (surface fonctionnelle aortique $< 1,5 \text{ cm}^2$) sans dysfonction ventriculaire gauche, ayant bénéficié d'une échographie d'effort initiale puis d'une échographie de repos au cours du suivi. La relation entre l'élévation du Gmoy à l'effort et la progression du Gmoy de repos au cours du suivi a été étudiée.

RÉSULTATS : Cinquante-cinq patients ont été inclus (âge moyen 66 ± 15 ans), 45% ($n=25$) étaient porteurs d'un RAO sévère (surface aortique $< 1,5 \text{ cm}^2$). Une augmentation significative du Gmoy était retrouvée entre le repos et le pic de l'effort ($p<0.001$). Sept patients (12%) avaient une élévation importante du Gmoy à l'effort ($\geq 20 \text{ mmHg}$). Entre l'échographie initiale et le suivi, le Gmoy de repos augmentait de $35 \pm 13 \text{ mmHg}$ à $48 \pm 16 \text{ mmHg}$ ($p<0.0001$) avec une augmentation médiane de 5 [1.8-11.1] mmHg/an. Parmi les patients ayant une progression rapide du Gmoy de repos ($\geq 5 \text{ mmHg/an}$), 7 (25%) avaient une élévation importante du Gmoy à l'effort (Δ Gmoy repos/effort $\geq 20 \text{ mmHg}$), alors qu'aucun patient avec une progression lente du Gmoy de repos ($< 5 \text{ mmHg/an}$) n'avait une élévation importante du Gmoy à l'effort (7 (25%) vs 0 (0%), $p=0.008$). Des résultats similaires étaient retrouvés dans le sous-groupe des 30 RAO modérés (5 (31%) vs. 0 (0%), $p=0,045$).

CONCLUSION : Cette étude établit le lien entre l'élévation importante du Gmoy à l'effort et la progression hémodynamique rapide de la sténose au cours du suivi, chez les patients porteurs d'un RAO asymptomatique. L'échographie d'effort peut ainsi aider à identifier les patients qui progresseront rapidement, lorsqu'une élévation importante du Gmoy est retrouvée à l'effort.

INTRODUCTION

I. Contexte

Le rétrécissement aortique (RAO) est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays Occidentaux, avec une prévalence de 2 à 7 % chez les sujets de plus de 65 ans, et jusqu'à 10% des plus de 80 ans.^{1,2} Cette prévalence tend de plus à augmenter en raison du vieillissement de la population. L'étiologie la plus fréquente est le RAO calcifié dégénératif, suivi des malformations congénitales (bicuspidie aortique, unicuspidie, malformations complexes) et du RAO rhumatismal.

Le pronostic s'aggrave avec la sévérité de la sténose. En effet, le taux de survie à 2 ans passe de 75-80 % dans les sténoses minimales, à 35-50% dans les sténoses sévères.^{3,4}

Le RAO est une pathologie dégénérative, avec une progression graduelle des calcifications et de la fibrose valvulaire au cours du temps, de sorte que la majorité des patients évolueront vers une sténose sévère, et devront bénéficier d'un remplacement valvulaire aortique au cours de leur vie.

Les recommandations de l'American Heart Association de 2014⁵ proposent une nouvelle classification de la sténose aortique (stades A à D), non plus seulement basée sur la sévérité de la sténose, mais centrée sur le retentissement hémodynamique et fonctionnel du RAO.⁶ Cette classification prend également en compte les différentes entités récemment décrites et notamment le RAO à bas gradient paradoxal dont le pronostic et la prise en charge restent à ce jour sujet à débat⁷⁻⁹ (**Tableau 1**).

Tableau 1. STADES DE LA STÉNOSE AORTIQUE SELON LA CLASSIFICATION DE L'AMERICAN HEART ASSOCIATION DE 2014⁵

Hémodynamique Valvulaire	Conséquences Hémodynamiques	Symptômes	Indication Chirurgicale
A : À RISQUE DE RAO			
Sclérose aortique ou bicuspidie aortique Vmax < 2 m/s	Pas de conséquence hémodynamique	Aucun	
B: RAO PROGRESSIF			
<i>Minime</i> Vmax 2-2,9 m/s, Gmoy < 20 mmHg <i>Modéré</i> 3-3,9 m/s 20-39	± Dysfonction diastolique	Aucun	*
C: RAO SEVERE ASYMPTOMATIQUE			
C1 : sans dysfonction VG			**
Vmax ≥ 4 m/s ou Gmoy ≥ 40 mmHg +/- SAO ≤ 1 cm ²	Dysfonction diastolique HVG modérée FEVG normale	Aucun : test d'effort pour démasquer les symptômes	Ia (B) <i>si EE anormale ou progression rapide***</i>
Très sévère : ≥ 5m/s ou Gmoy ≥ 60 mmHg			Ia (B)
C2 : avec dysfonction VG			
Vmax ≥ 4 m/s ou Gmoy ≥ 40 mmHg +/- SAO ≤ 1 cm ²	FEVG < 50%	Aucun	I (B)
D : RAO SEVERE SYMPTOMATIQUE			
D1: Gradient élevé			
Vmax ≥ 4 m/s ou Gmoy ≥ 40 mmHg +/- SAO ≤ 1 cm ²	Dysfonction diastolique HVG ± Hypertension pulmonaire	Dyspnée, Angor, Lipothymie, Syncope	I (B)
D2 : Bas Débit, Bas Gradient, FEVG altérée			
ETT repos : SAO ≤ 1 cm ² , Vmax < 4 m/s ou Gmoy < 40 mmHg ETT dobutamine : SAO ≤ 1 cm ² , Vmax ≥ 4 m/s	Dysfonction diastolique HVG FEVG < 50%	Insuffisance cardiaque, Angor, Lipothymie, Syncope	Ia (B)
D3 : Bas Débit, Bas Gradient, FEVG normale			
SAO ≤ 1 cm ² Vmax < 4 m/s ou Gmoy < 40 mmHg VES < 35 mL/m ²	h/r augmenté Petit VG, faible VES Flux mitral restrictif FEVG ≥ 50%		Ia (C) <i>sous conditions****</i>

* Ia (C) : si modéré et autre chirurgie cardiaque prévue ; ** I (B) si sévère et autre chirurgie cardiaque prévue ; *** progression rapide : ≥ 0,3 m/s/an ; **** Ia (C) : si les données cliniques, hémodynamiques et anatomiques indiquent que l'obstruction valvulaire est responsable des symptômes.

RAO, rétrécissement aortique ; Vmax, vitesse maximale aortique ; Gmoy, gradient moyen aortique ; SAO, surface fonctionnelle aortique ; HVG, hypertrophie ventriculaire gauche ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; ETT, échographie transthoracique ; VES, volume d'éjection systolique.

Les patients atteints de sténose sévère et symptomatique doivent être opérés sans délai, le taux de survie à 2 ans sans intervention étant de l'ordre de 20%.^{3,4}

Chez les patients asymptomatiques, un test d'effort doit être pratiqué afin de ne pas méconnaître les « faux asymptomatiques », avec près d'1/3 de patients démasqués par le test d'effort.¹⁰

Quant aux patients réellement asymptomatiques, leur pronostic et leur prise en charge restent controversés. Le véritable challenge réside dans le choix du juste délai chirurgical de remplacement valvulaire. En effet, bien que la mortalité périopératoire d'un remplacement valvulaire aortique isolé soit faible, elle n'est néanmoins pas nulle (1 à 3 % de mortalité à 30 jours post-opératoires pour un remplacement valvulaire aortique isolé chez les patients de moins de 70 ans),^{11,12} et les complications annuelles cumulées d'une valve prothétique doivent être prises en compte. Un suivi rapproché (« watchfull waiting ») a été proposé afin de dépister à temps les signes cliniques et échocardiographiques de mauvaise tolérance. Cette attitude semble raisonnable compte tenu du très faible taux de mort subite avant l'apparition des symptômes (< 1% par an).^{6,13}

Les recommandations Européennes préconisent un suivi uniformisé en fonction du stade de la sténose¹⁴ : tous les 6 mois en cas de sténose sévère, tous les ans en cas de sténose modérée. Cependant, la rapidité de progression varie largement d'un patient à l'autre et la durée de la phase asymptomatique ne peut être précisément prédite.

Différents facteurs de risque ont été proposés afin de stratifier le risque des patients asymptomatiques, et de programmer un suivi individualisé.^{3,15-23} (**Tableau 2**)

Tableau 2. FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC DANS LE RÉTRÉCISSEMENT AORTIQUE ASYMPTOMATIQUE
CLINIQUE
Âge avancé
Facteurs de risque d'athérosclérose
BIOLOGIE
Élévation du BNP
ÉCHOGRAPHIE
Degré de calcification valvulaire
Vitesse maximale trans-aortique
Fraction d'éjection ventriculaire gauche
Rapidité de progression hémodynamique
Élévation importante du gradient moyen trans-aortique à l'effort
Hypertrophie ventriculaire gauche excessive
Dysfonction systolique longitudinale
Dysfonction diastolique
TEST D'EFFORT
Symptômes d'effort (surtout chez un patient jeune et actif)
Réponse tensionnelle anormale à l'effort
Sous-décalage du segment ST (débattu)

BNP, brain natriuretic peptid

Les facteurs recueillis au cours de l'examen clinique, de l'échographie et de l'épreuve d'effort sont au premier plan. Plus récemment, la valeur pronostique de l'échographie d'effort est apparue dans les recommandations¹⁴.

Le **Tableau 3** résume les principales études réalisées dans le cadre de l'évaluation du RAO par l'échographie d'effort.

Tableau 3. ÉTUDES PORTANT SUR L'ÉVALUATION DU RAO PAR L'ÉCHOGRAPHIE DE STRESS

Référence Année	N	Type de test d'effort Critères d'inclusion	Suivi (mois)	Critères d'évaluation	Prédicteurs du pronostic
Otto et al. ³ 1997	123	ETT post-effort Vmax > 2,5 m/s, FEVG > 50%	30 ± 17	Décès ou RVA	Vmax repos, Progression Vmax, Score de capacité fonctionnelle
Das et al. ³⁰ 2003	86	ETT dobutamine SAO < 1,2 cm ² , FR > 28%	-	Symptômes d'effort	Faible compliance valvulaire aortique
Lancellotti et al. ¹⁸ 2005	69	ETT d'effort SAO < 1 cm ² , FEVG normale, asymptomatique	15 ± 7	Décès cardiaque, Symptômes, Hospitalisation pour IC, RVA	Δ Gmoy repos/effort ≥ 18 mmHg, Test d'effort anormal, SAO plus basse
Maréchaux et al. ²⁵ 2007	50	ETT d'effort SAO ≤ 1 cm ² , FEVG ≥ 50%	11	Survie sans décès cardiovasculaire, Symptômes	Réponse VG anormale (ΔFEVG < 0%)
Van Pelt et al. ²⁴ 2007	20	ETT post-effort Vmax > 3m/s	-	Variation onde S mitrale (DTI) à l'effort	Faible élévation S mitrale (témoin dysfonction VG infraclinique)
Lancellotti et al. ²⁶ 2008	128	ETT d'effort SAO ≤ 1 cm ² , FEVG ≥ 50%	-	Test d'effort anormal	Baisse FEVG à l'effort, Élévation importante Gmoy à l'effort
Maréchaux et al. ²¹ 2010	186	ETT d'effort SAO < 1,5 cm ²	20 ± 14	Décès cardiaque, RVA	Δ Gmoy > 20 mmHg
Lancellotti et al. ²⁷ 2012	105	ETT d'effort SAO ≤ 1 cm ² , FEVG ≥ 50%	19 ± 11	Symptômes, Hospitalisation pour IC, Décès cardiaque, RVA	HTP d'effort (PAPs > 60 mmHg)

N, nombre de patients ; *ETT*, échographie trans-thoracique ; *RVA*, remplacement valvulaire aortique ; *FR*, fraction de raccourcissement ; *DTI*, doppler tissulaire ; *HTP*, hypertension pulmonaire.

Initialement réalisée en post-effort immédiat après une course sur tapis,^{3,24} puis tout au long de l'effort à l'aide d'une bicyclette couplée à une table d'échographie,^{18,21,25,26,27} l'échographie d'effort permet une évaluation plus complète de la réponse hémodynamique à

l'effort.^{28,29} En plus de l'évaluation clinique et électrique, elle permet d'étudier les paramètres valvulaires, ventriculaires et les pressions de remplissage à l'effort.

Sa place dans l'évaluation des sténoses aortiques asymptomatiques découle principalement de deux études qui ont démontré la valeur pronostique de l'**élévation du gradient moyen trans-aortique (Gmoy) à l'effort**.^{18,21} Une élévation importante du Gmoy à l'effort (> 18mmHg dans l'étude de Lancellotti et al.,¹⁸ > 20mmHg dans l'étude de Maréchaux et al.²¹) a été associée à un pronostic défavorable et la survenue d'évènements cardiaques (décès d'origine cardiaque ou remplacement valvulaire aortique) avec un risque relatif de près de 4 pour Maréchaux et al. (Hazard Ratio = 3.83; IC 95% : 2.16–6.67; p<0.0001). La valeur seuil d'élévation du Gmoy à l'exercice de plus de 20mmHg a été retenue dans les recommandations actuelles.¹⁴ Cette élévation importante de gradient à l'effort serait le reflet d'une rigidité valvulaire plus importante et d'une compliance valvulaire limitée, entraînant une augmentation plus faible de la surface valvulaire à l'effort, et constituant un stade plus avancé de la maladie qui pourrait être décrit comme une sténose « fixée ».³⁰

D'autres paramètres d'échographie d'effort ont été associés à un pronostic péjoratif.

La **baisse de la FEVG à l'effort** a été associée à un pronostic défavorable. Maréchaux et al.²⁵ ont montré qu'une diminution de la FEVG à l'effort témoigne d'une adaptation anormale du VG à l'effort, et expose à un risque accru d'évènements cardiaques. Lancellotti et al.²⁶ ont montré qu'une faible élévation de la FEVG à l'effort, révélant une dysfonction VG latente, s'associait à la survenue de symptômes d'effort.

La **dysfonction diastolique** et l'élévation des pressions de remplissage VG ont également été associées à la survenue de symptômes et d'évènements cardiovasculaires.^{31,32}

L'augmentation des pressions de remplissage liée à la baisse de la compliance VG contribue à la limitation des capacités à l'exercice et pourrait expliquer en partie la survenue d'une dyspnée d'effort chez les patients porteurs d'un RAO sévère. Rassi et al.³³ ont montré qu'une dysfonction diastolique avancée (de stade II ou III) était associée à un risque accru de décès

ou de remplacement valvulaire aortique, et que cela pouvait constituer un facteur supplémentaire pour proposer une intervention chirurgicale. Dalsgaard et al.³⁴ ont démontré que l'échographie d'effort pouvait estimer de façon plus fiable les pressions de remplissage que l'échographie de repos. Le rapport onde E au pic de l'effort sur e' au repos était mieux corrélé à la mesure invasive de la pression capillaire pulmonaire que le rapport E/e' au repos.

Une valeur pronostique additionnelle de l'apparition d'une **hypertension pulmonaire d'effort** a été décrite, avec un risque d'événements cardiaques doublé en cas de pression artérielle pulmonaire systolique > 60 mmHg à l'effort, chez des patients asymptomatiques porteurs d'un RAO serré (Hazard ratio = 2.0 ; IC 95% [1,1-3,6] ; p=0.025).²⁷

La déformation longitudinale est souvent altérée à un stade plus précoce que la fonction radiale et notamment dans le contexte du rétrécissement aortique. La présence d'une **dysfonction ventriculaire gauche longitudinale** étudiée par speckle tracking a été associée à une réponse anormale à l'effort, et à une augmentation du risque d'événements au cours du suivi.^{20,35} De plus, l'absence d'élévation du pic de l'onde s mitrale en doppler tissulaire pulsé mesuré en échographie post-effort (valeur seuil de l'augmentation de l'onde S > 5 cm/s) s'accompagne d'une moins bonne tolérance à l'effort et constituerait un marqueur prédictif de dysfonction ventriculaire gauche précoce.²⁴

La valeur pronostique de l'**insuffisance mitrale secondaire induite par l'effort** n'a pas été étudiée en cas de rétrécissement aortique, mais une apparition ou une aggravation d'insuffisance mitrale à l'exercice a été retrouvée de façon plus fréquente chez les patients symptomatiques à l'exercice, et chez ceux présentant une élévation importante du Gmoy trans-aortique à l'exercice.²⁶

Ainsi, l'échographie d'effort apporte un intérêt additionnel par rapport à l'échographie de repos et l'épreuve d'effort standard, permettant d'affiner la stratification du risque chez les patients asymptomatiques.

II. Justification et objectif principal de l'étude

Comme nous l'avons rappelé précédemment, le choix du juste moment pour poser l'indication opératoire est une problématique majeure chez les patients porteurs d'un RAO asymptomatique. La sévérité du RAO, évaluée par l'échographie cardiaque de repos, reste le premier facteur pronostique dans ce groupe de patients. Plusieurs études ont démontré l'importance pronostique de la Vmax dans les RAO modérés et sévères.^{3,36-38}

Au delà de la sévérité du RAO, la rapidité de progression du RAO est très variable d'un patient à l'autre. Les patients porteurs d'un RAO sévère asymptomatique progressant rapidement ont un pronostic défavorable.^{3,15,39} De plus, une proportion non négligeable des patients porteurs d'un RAO modéré progressent rapidement vers un RAO sévère, et ont une mortalité accrue.^{3,37,38} Cette hétérogénéité dans la progression du RAO asymptomatique souligne la nécessité d'établir un plan de suivi individualisé pour chaque patient souffrant d'un RAO modéré ou sévère asymptomatique. Cependant, les recommandations actuelles¹⁴ préconisent un suivi uniformisé, tous les 6 mois pour les RAO sévères, tous les ans pour les RAO modérés, sans tenir compte des facteurs prédictifs d'une progression rapide.

Il a été démontré que le Gmoy au pic de l'échocardiographie d'effort est un facteur pronostique, indépendamment du Gmoy de repos, chez les patients porteurs d'un RAO asymptomatique.^{18,21} Une élévation importante du Gmoy à l'effort (Δ Gmoy repos/effort) ≥ 18 ou ≥ 20 mmHg a été associée à un risque accru de décès ou de remplacement valvulaire aortique motivé par la survenue de symptômes, dans les RAO modérés et sévères. L'élévation importante du Gmoy à l'effort pourrait refléter une valve plus rigide, moins compliante, et ainsi un stade plus avancé de la maladie.

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

MATERIELS ET METHODES

I. Patients

Nous avons rétrospectivement revu toutes les échocardiographies d'effort réalisées entre 2010 et 2015 dans l'évaluation de RAO asymptomatiques, dans deux centres hospitaliers académiques (Hôpital Saint Philibert, GHICL, Lille, France ; Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Picardie, France). Les patients étaient issus de la cohorte « EPRAOV » qui a reçu l'avis favorable des comités d'évaluation des recherches non interventionnelles (CERNI) du CHU d'Amiens et du GHICL. La base de données a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

Nous avons sélectionné les patients répondant aux critères suivants : (i) RAO modéré ou sévère, défini respectivement par une surface fonctionnelle aortique (SAO) $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ ou $\leq 1 \text{ cm}^2$, (ii) au moins 1 échocardiographie d'effort réalisée au cours du suivi, (iii) au moins 1 échocardiographie de repos postérieure à l'échographie d'effort sans événement intercurrent.

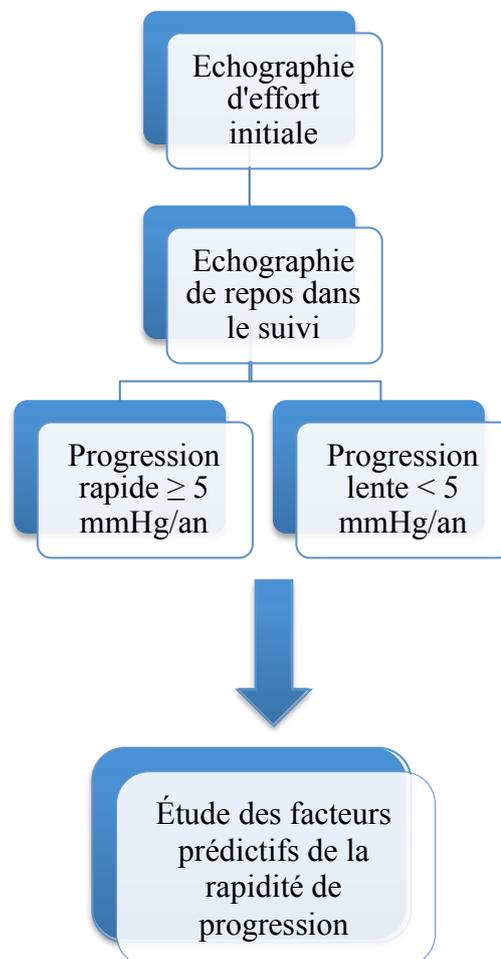
Les critères de non-inclusion étaient : des symptômes liés au RAO (angor, dyspnée, syncope, insuffisance cardiaque), une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche au repos (FEVG $< 50\%$), la coexistence d'une valvulopathie modérée ou sévère, une fibrillation ou un flutter atrial, l'incapacité de réaliser un exercice physique.

Une évaluation clinique complète a recensé les comorbidités cardiaques et extra-cardiaques, ainsi que les traitements reçus. Un score de comorbidité, le score de Charlson,⁴⁰ a été calculé pour chaque patient. Le suivi échocardiographique a été réalisé lorsque prévu dans le suivi du patient ou lorsque le cardiologue référent réadressait le patient. Si plus d'une échographie était disponible au cours du suivi, la dernière était utilisée pour les analyses. Cinquante-cinq

patients répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion ont été étudiés (46 de Lille, 9 d'Amiens).

Une progression rapide du RAO était définie par une élévation du Gmoy ≥ 5 mmHg/an, en se basant sur la progression annuelle médiane du Gmoy dans cette étude (5 mmHg/an). De la même façon, les analyses ont été répétées en étudiant la progression annuelle médiane de la Vmax (0,25 m/s/an). La **Figure 1** présente le diagramme de flux de l'étude.,

Figure 1. Diagramme de flux décrivant la sélection et l'analyse des patients dans l'étude



II. Échocardiographie de repos

Les échocardiographies ont été réalisées sur des machines Philips IE 33 et General Electrics Vivid E9. Le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche a été mesuré en mésosystole en coupe parasternale grand axe en zoomant sur la chambre de chasse. L'intégrale temps vitesse (ITV), le Gmoy et la Vmax aortiques ont été obtenus par Doppler continu. La SAO a été déterminée par équation de continuité en rapportant l'ITV sous-aortique obtenue par Doppler pulsé dans la chambre de chasse et l'ITV aortique obtenue par Doppler continu (index de perméabilité (IP)), et indexée à la surface corporelle.

De plus, les paramètres échographiques standard ont été acquis et analysés conformément aux guidelines de l'EACVI/ASE.^{42,43}

III. Échocardiographie d'effort

L'échographie d'effort a été réalisée en position semi-couchée sur une table d'échographie inclinée à 20° reliée à une bicyclette ergométrique. L'effort était mené jusqu'à la fréquence maximale théorique ou l'apparition de symptômes, en augmentant la charge de 20 Watts toutes les 3 minutes. La pression artérielle était mesurée au repos puis toutes les 2 minutes durant l'effort, et l'électrocardiogramme était monitoré tout au long du test. Un test anormal était défini par : (i) la survenue d'une dyspnée ou d'une fatigabilité importante à faible charge, d'un angor, d'une lipothymie ou d'une syncope ; (ii) une chute de la pression artérielle en dessous de la valeur de repos ; (iii) une arythmie ventriculaire complexe. La charge maximale (Watts) était enregistrée. La différence entre les valeurs au repos et au pic a été calculée pour les paramètres suivants : FEVG, volumes ventriculaires gauches, Gmoy et Vmax. Une élévation importante du Gmoy, était définie par un Δ Gmoy repos/effort ≥ 18 ou ≥ 20 mmHg, comme précédemment démontré.^{14,18,21}

IV. Analyses statistiques

Les analyses quantitatives sont exprimées par la moyenne \pm écart-type en cas de distribution normale (comme démontré par le test de Shapiro-Wilk), et par la médiane [intervalle interquartile] dans le cas contraire. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentages.

Pour étudier l'évolution entre l'évaluation initiale et le suivi, un test de Student apparié, un test de Wilcoxon ou un test de Mac Nemar a été utilisé comme approprié.

Des comparaisons entre les deux groupes en fonction de la rapidité de progression ont été réalisées par test de Student pour les variables quantitatives (ou test de Mann Whitney U en cas de distribution non normale) et par test du Chi-2 ou test de Fischer exact pour les variables qualitatives.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur logiciel SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTATS

I. Données cliniques et échographiques de repos lors de l'évaluation initiale

Les **Tableaux 4 et 5** détaillent les caractéristiques de la population lors de l'évaluation initiale. Cinquante cinq patients (42% de femmes) ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 66 ± 15 ans. Quarante-cinq pourcent des patients (n=25) étaient porteurs d'un RAO serré, défini par une SAO $\leq 1,0 \text{ cm}^2$. Une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique, une dysfonction diastolique de type 1, des pressions de remplissage normales et une dilatation atriale minime étaient retrouvées chez la majorité des patients (**Tableau 5**).

Tableau 4. **CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES À L'ÉVALUATION INITIALE**

Age (années)	66 \pm 15
Sexe féminin (n, %)	23 (42%)
Indice de Masse Corporel (kg/m^2)	26 [24-29]
Diabète (n, %)	16 (29%)
Dyslipidémie (n, %)	32 (58%)
Tabac (n, %)	7 (13%)
Hypertension (n, %)	36 (65%)
Infarctus du myocarde (n, %)	6 (11%)
Insuffisance rénale (n, %)	4 (7%)
Antécédent de chirurgie cardiaque (n, %)	2 (4%)
Indice de comorbidités de Charlson	3 [2-5]
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (n, %)	34 (62%)
Beta bloquants (n, %)	15 (27%)
Inhibiteurs calciques (n, %)	16 (29%)
Diurétiques (n, %)	7 (13%)
Statines (n, %)	26 (47%)
Antiagrégants plaquettaires (n, %)	26 (47%)
Anticoagulants (n, %)	5 (9%)

Tableau 5. **DONNÉES ÉCHOCARDIOGRAPHIQUES DE REPOS**

	ETT initiale	ETT au cours du suivi	P
PA systolique (mmHg)	140 [123-142]	135 [120-150]	0.76
PA diastolique (mmHg)	70 [64-80]	80 [70-80]	0.67
Fréquence cardiaque (bpm)	75 ± 11	73 ± 12	0.18
DTDVG (mm)	45 ± 5	45 ± 5	0.93
VTDVG (mm)	28 ± 6	29 ± 6	0.31
FEVG (%)	63 ± 6	63 ± 8	0.65
VES indexé (mL/m ²)	44 [39-50]	44 [39-49]	0.36
Débit cardiaque (L/min)	6.4 ± 1.2	5.7 ± 1.2	0.005
Masse VG (g/m ²)	109 ± 29	120 ± 35	0.051
h/r	0.53 [0.47-0.58]	0.55 [0.49-0.64]	0.05
Index de perméabilité	0.25 [0.22-0.30]	0.20 [0.16-0.25]	<0.001
SAO (cm ²)	1.00 ± 0.21	0.81 ± 0.22	<0.001
Gmoy aortique (mmHg)	35 ± 13	48 ± 16	<0.001
Vmax aortique (m/s)	3.7 ± 0.7	4.4 ± 0.8	<0.001
E/A	0.74 [0.63-0.99]	0.76 [0.58-1.00]	0.955
Temps de décélération mitral (ms)	237 ± 56	250 ± 66	0.24
E/E'	5.4 [4.1-7.9]	5.4 [3.9-9.5]	0.19
Volume atrial gauche (mL)	69 ± 25	76 ± 22	0.05
PAPS (mmHg)	31 [25-34]	33 [27-37]	0.025

PA, pression artérielle ; DTDVG, diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; VTDVG, volume télédiastolique ventriculaire gauche ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Gmoy, gradient moyen, E, vitesse transmitrale protodiastolique, A, vitesse transmitrale télédiastolique ; E', vélocité annuelle mitrale protodiastolique ; OG, oreillette gauche ; PAPS, pression artérielle pulmonaire systolique.

II. Données de l'échographie d'effort initiale

La charge moyenne atteinte était de 86 ± 31 Watts, pour une durée d'effort moyenne de 10 ± 4 minutes. Aucun patient n'a développé des symptômes à l'effort. Un sous-décalage du segment ST a été retrouvé chez 8 patients (14%) et des troubles de la cinétique segmentaire asymptomatiques au pic de l'effort chez 7 patients (13%). La fréquence cardiaque, la pression artérielle et la FEVG augmentaient de façon significative durant l'effort (**Tableau 6**).

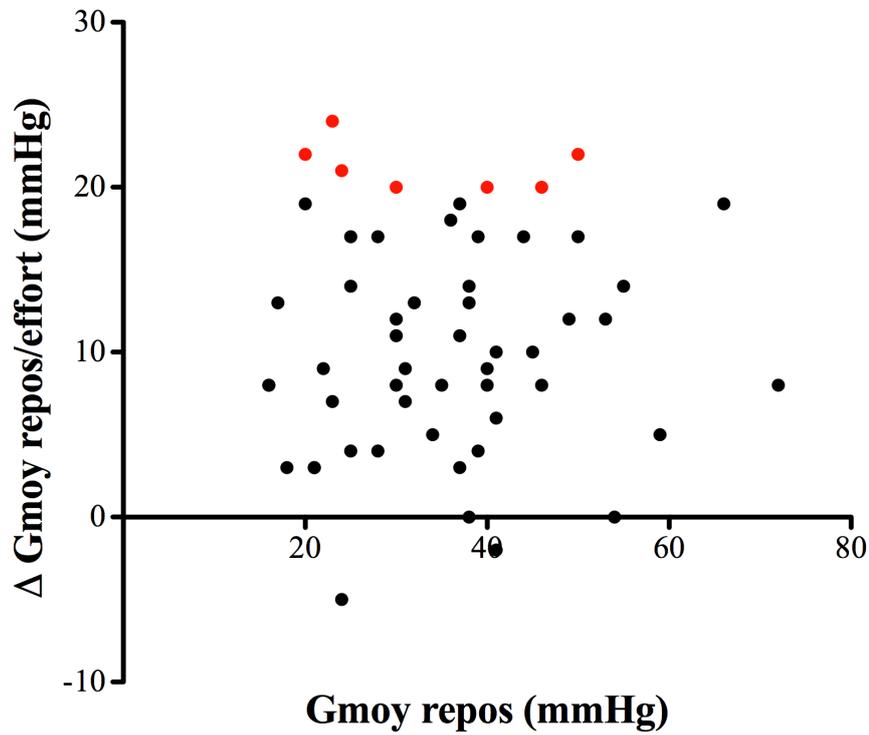
Le Gmoy et la Vmax aortiques augmentaient significativement entre le repos et l'effort : de 35 ± 13 mmHg à 46 ± 15 mmHg et de $3,7 \pm 0,7$ m/s à $4,3 \pm 0,6$ m/s respectivement ($p < 0,001$). Sept patients (12%) avaient un Δ Gmoy repos/effort ≥ 20 mmHg, et 11 patients (20%) avaient un Δ Gmoy repos/effort ≥ 18 mmHg. Il n'y avait pas d'association significative entre le Gmoy de repos et le Δ Gmoy repos/effort ($r=0,05$; $p=0,70$ – **Figure 2**).

Tableau 6. DONNÉES DE L'ÉCHOGRAPHIE D'EFFORT

	Repos	Pic de l'effort	Différence repos/effort	P
Charge maximale (Watts)	-	86 ± 31	-	-
Durée d'exercice (min)	-	10 ± 4	-	-
Sous-décalage segment ST, n (%)	-	8 (14%)	-	-
Trouble de la cinétique, n (%)	-	7 (13%)	-	-
Fréquence cardiaque (bpm)	75 ± 11	125 ± 21	50 ± 20	$<0,001$
PA systolique à l'effort (mmHg)	140 [123-142]	165 [150-188]	30 [10-50]	$<0,001$
PA diastolique à l'effort (mmHg)	70 [64-80]	80 [80-90]	10 [0-20]	$<0,001$
VTDVG (mL)	106 ± 38	114 ± 36	$6,3 \pm 23,6$	0,08
FEVG (%)	63 ± 6	70 ± 8	$6,4 \pm 6,4$	$<0,001$
Gmoy aortique (mmHg)	35 ± 13	46 ± 15	11 ± 7	$<0,001$
Vmax aortique (m/s)	$3,7 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,6$	$0,51 \pm 0,85$	$<0,001$

PA, pression artérielle ; VTDVG, volume télédiastolique ventriculaire gauche ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Gmoy, gradient moyen ; Vmax, vitesse maximale.

Figure 2. Corrélation entre le gradient moyen trans-aortique de repos (Gmoy repos) et l'élévation du Gmoy à l'effort (Δ Gmoy repos/effort)

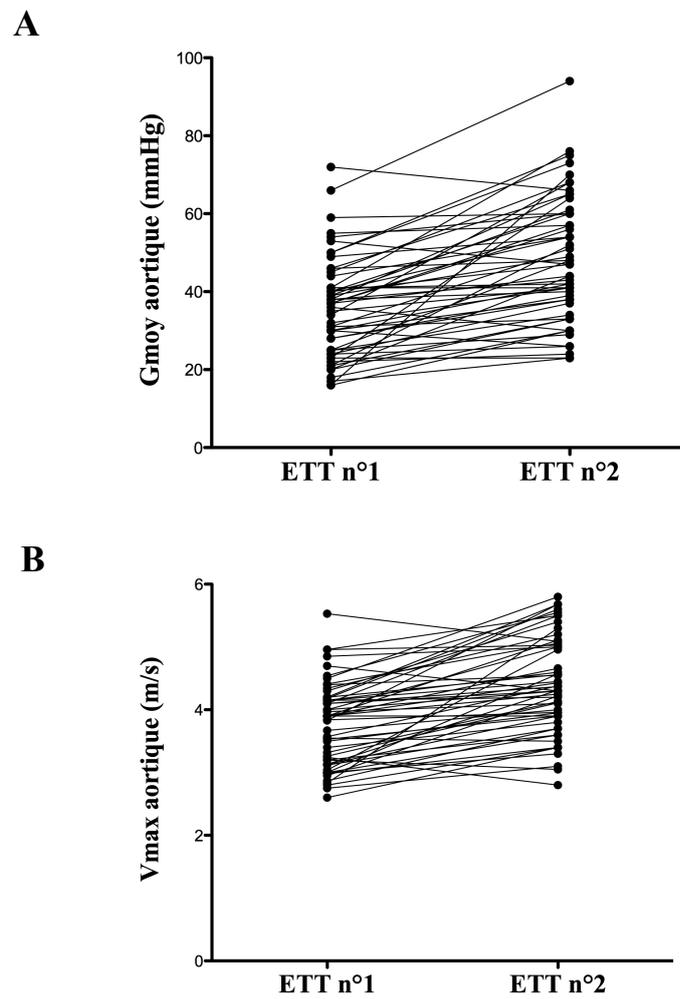


Points rouges: 7 patients ayant une élévation du Gmoy à l'effort ≥ 20 mmHg

III. Données de l'échographie de repos au cours du suivi

Une échographie de repos a été réalisée chez tous les patients à une durée médiane de 1,6 [1,1-3,2] ans, et a démontré une progression significative du RAO. En effet, le Gmoy et la Vmax augmentaient de 35 ± 13 mmHg à 48 ± 16 mmHg et de $3,7 \pm 0,7$ m/s à $4,4 \pm 0,8$ m/s respectivement ($p < 0,0001$, **Figure 3A et B**), tandis que la SAO et l'index de perméabilité diminuaient (**Tableau 5**). L'augmentation médiane du Gmoy et de la Vmax étaient de 5 [1,8-11,1] mmHg/an et de 0,25 [0,14-0,56] m/s/an respectivement, tandis que la baisse de la SAO était de 0,08 [0-0,16] cm²/an.

Figure 3. Progression entre l'échographie initiale et le suivi : (A) du gradient moyen trans-aortique (Gmoy), (B) de la vitesse maximale trans-aortique (Vmax), ($p < 0.001$)



IV. Progression de la sténose aortique

La comparaison des données cliniques et échographiques entre les groupes de patients « progresseurs rapides » (élévation du Gmoy de repos ≥ 5 mmHg/an) et « progresseurs lents » (élévation du Gmoy de repos < 5 mmHg) est décrite dans le **Tableau 7**. Les deux groupes étaient comparables sur les données cliniques, avec des âges, sexes et comorbidités similaires. Aucune différence significative n'était retrouvée dans les données de l'échographie de repos. En revanche, le Δ Gmoy repos/effort était plus élevé chez les patients « progresseurs rapides » ($12,5 \pm 7,4$ mmHg vs. $9,0 \pm 5,7$ mmHg, $p=0,049$). Parmi les patients « progresseurs rapides », 7 (24%) avaient un Δ Gmoy repos/effort ≥ 20 mmHg, alors qu'aucun patient « progresseur lent » n'avait un Δ Gmoy repos/effort ≥ 20 mmHg (7 (25%) vs. 0 (0%), $p=0,008$). La **Figure 4** présente le cas d'un patient illustrant ce type d'évolution.

De manière comparable, parmi les patients « progresseurs rapides », 9 patients (31%) avaient un Δ Gmoy repos/effort ≥ 18 mmHg, alors que seulement 2 patients (6%) « progresseurs lents » avaient un Δ Gmoy repos/effort ≥ 18 mmHg ($p=0,026$).

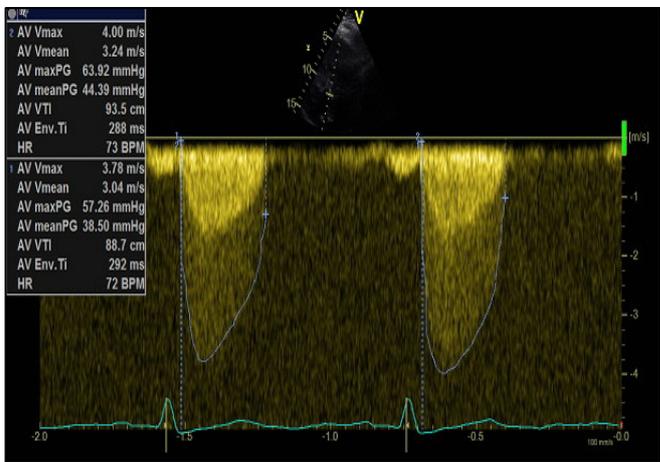
De façon intéressante, 16 des 30 patients porteurs d'un RAO modéré montraient une progression rapide. Parmi ces 16 patients, 5 (31%) avaient un Δ Gmoy repos/effort ≥ 20 mmHg, alors qu'aucun patient « progresseur lent » n'avait un Δ Gmoy repos/effort ≥ 20 mmHg (5 (31%) vs 0 (0%), $p=0,045$).

Tableau 7. DETERMINANTS DE LA PROGRESSION RAPIDE DE LA STÉNOSE AORTIQUE

	Progression lente (Élévation du Gmoy <5mmHg/y) (n=27)	Progression rapide (Élévation du Gmoy ≥5mmHg/y) (n=29)	P
DONNÉES CLINIQUES			
Age (années)	65 ± 18	68 ± 11	0,56
Sexe féminin, n (%)	12 (46%)	11 (38%)	0,54
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	25 [23-28]	26 [24-31]	0,12
PA systolique (mmHg)	136 [124-142]	140 [121-146]	0,84
PA diastolique (mmHg)	74 [60-80]	70 [70-80]	0,78
Fréquence cardiaque (bpm)	80 [68-83]	72 [67-80]	0,14
Diabète, n (%)	7 (27%)	9 (31%)	0,74
Tabagisme, n (%)	4 (15%)	3 (10%)	0,58
Hypertension, n (%)	17 (65%)	19 (66%)	0,99
ÉCHOCARDIOGRAPHIE DE REPOS			
FEVG (%)	65 [61-66]	64 [59-66]	0,64
VTDVG (mL)	93 [69-122]	109 [81-139]	0,42
VTSVG (mL)	35 [20-46]	42 [26-57]	0,17
Masse VG indexée (g/m ²)	105 ± 34	111 ± 25	0,41
h/r	0,52 [0,39-0,58]	0,54 [0,47-0,57]	0,38
VES indexé (mL/m ²)	44 [39-50]	44 [39-50]	0,40
Gmoy aortique (mmHg)	35 ± 14	36 ± 12	0,65
Vmax aortique (m/s)	3,71 ± 0,75	3,79 ± 0,58	0,65
SAO (cm ²)	0,99 ± 0,19	1 ± 0,22	0,73
IP	0,25 [0,22-0,3]	0,24 [0,22-0,3]	0,39
E/A	0,74 [0,64-1,00]	0,73 [0,53-1,00]	0,67
E/e'	5,0 [4,0-9,4]	5,6 [4,3-7,4]	0,69
Volume OG (mL)	65 [48-74]	67 [52-90]	0,7
ÉCHOCARDIOGRAPHIE D'EFFORT			
Charge maximale (Watts)	85 ± 22	88 ± 37	0,74
Durée d'effort (min)	9 ± 3	11 ± 4	0,10
Fréquence cardiaque au pic (bpm)	126 ± 24	124 ± 18	0,84
TA systolique à l'effort (mmHg)	165 ± 32	171 ± 21	0,41
FEVG au pic (%)	70 [64-76]	71 [65-77]	0,90
Delta LVEF (%)	5,1 ± 4,9	7,5 ± 7,5	0,18
VTDVG au pic (mL)	108 [84-129]	119 [98-141]	0,19
VTSVG au pic (mL)	31 [22-43]	37 [24-43]	0,45
Gmoy au pic (mmHg)	44 ± 15	49 ± 14	0,20
Delta Gmoy (mmHg)	9,0 ± 5,7	12,5 ± 7,4	0,049
Delta Gmoy ≥ 20 mmHg, n (%)	0 (0%)	7 (24%)	0,008
Delta Gmoy ≥ 18 mmHg, n (%)	2 (31%)	9 (6%)	0,026
Vmax aortique au pic (m/s)	4,2 ± 0,5	4,3 ± 0,6	0,43

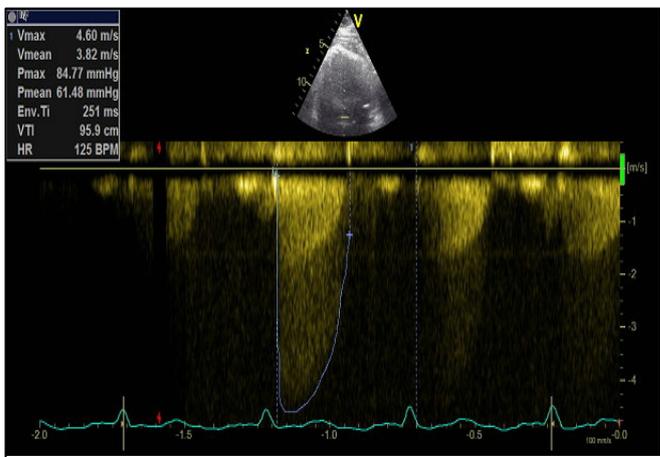
PA, pression artérielle ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; VTDVG, volume télédiastolique ventriculaire gauche ; VTSVG, volume télésystolique ventriculaire gauche ; VES ; volume d'éjection systolique ; Gmoy, gradient moyen ; Vmax, vitesse maximale ; SAO, surface fonctionnelle aortique ; IP, index de perméabilité ; OG, oreillette gauche.

Figure 4. Cas clinique d'une patiente de l'étude illustrant l'association entre une élévation importante du gradient moyen à l'effort ($\Delta G_{moy} \text{ repos/effort} \geq 20 \text{ mmHg}$) et une progression rapide de la sténose (progression $G_{moy} \geq 5 \text{ mmHg/an}$)



ETT de repos

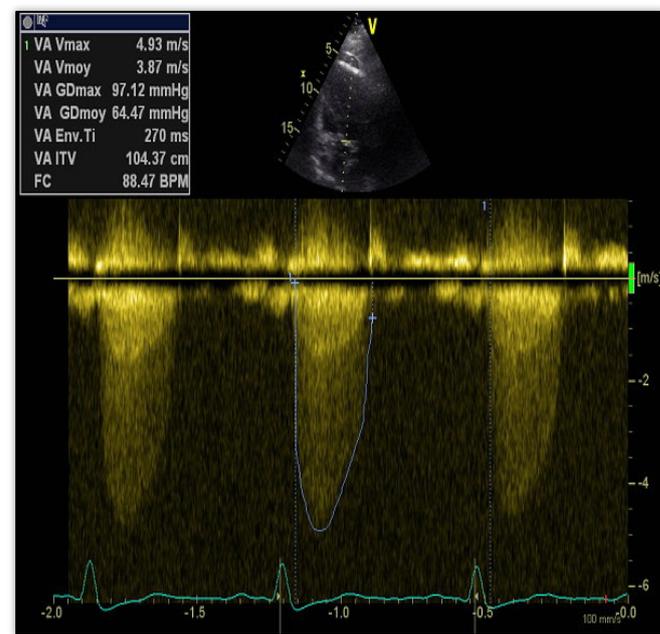
Gmoy 41 mmHg



ETT d'effort

Gmoy 61 mmHg

$\Delta G_{moy} \text{ repos/effort } 20 \text{ mmHg}$
= *Élévation importante*



Suivi à 2 ans
(ETT de repos)

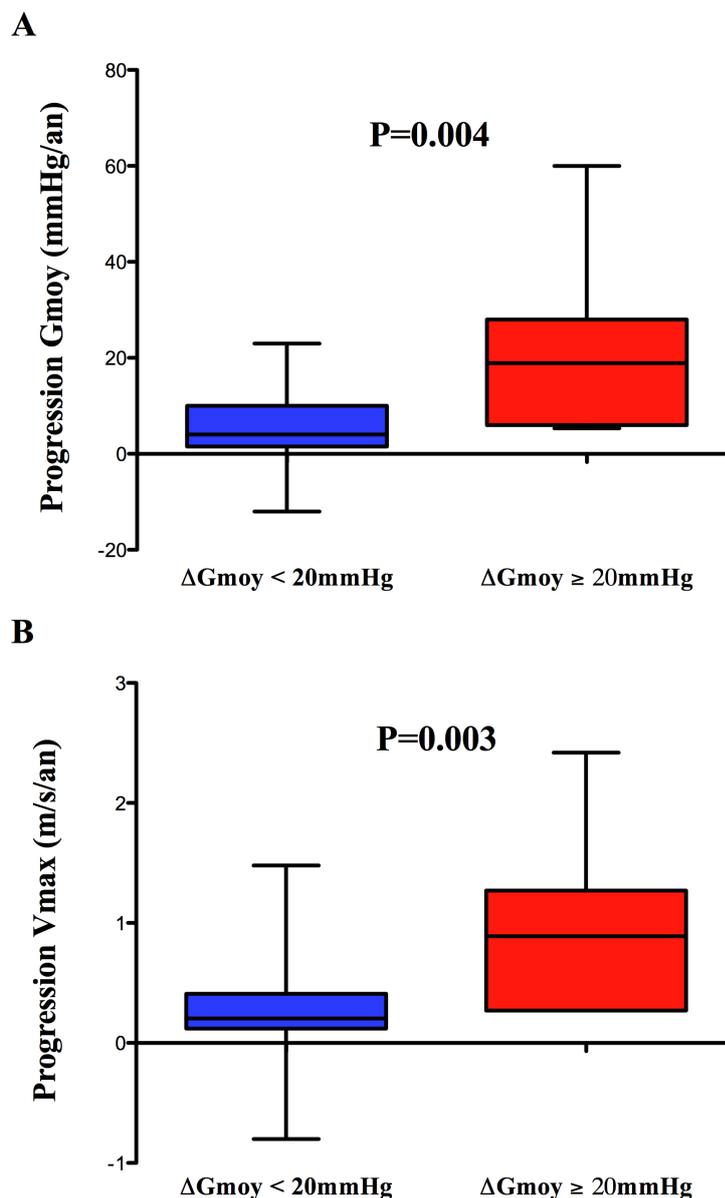
Gmoy 64 mmHg

$\nearrow G_{moy} 12 \text{ mmHg/an}$
= *Progression rapide*

La **Figure 5** illustre la progression annuelle du Gmoy de repos (**5A**) et de la Vmax de repos (**5B**) en fonction du Δ Gmoy repos/effort (\geq ou $<$ 20 mmHg) dans la population de l'étude.

Des résultats similaires étaient retrouvés en étudiant la rapidité de progression du RAO en fonction de l'augmentation annuelle de la Vmax \geq ou $<$ 0,25 m/s/an (**Table Annexe 1**).

Figure 5. Progression du rétrécissement aortique en fonction de l'élévation du gradient moyen à l'effort (Δ Gmoy repos/effort) \geq 20 mmHg ou $<$ 20 mmHg : (A) progression du gradient moyen (Gmoy), (B) progression de la vitesse maximale trans-aortique (Vmax).



DISCUSSION

Cette étude démontre pour la première fois la relation entre l'élévation importante du Gmoy à l'effort et la progression hémodynamique de la sténose au cours du suivi, chez les patients porteurs d'un RAO modéré ou sévère asymptomatique. En plus de la valeur pronostique de l'élévation du Gmoy à l'effort dans les RAO modérés et sévères, l'échographie d'effort pourrait aider à identifier les patients qui progresseront rapidement, lorsqu'une élévation importante du Gmoy est retrouvée à l'effort. Dans cette étude, tous les patients ayant un Δ Gmoy repos/effort ≥ 20 mmHg ont montré une progression rapide du RAO, définie par une élévation du Gmoy ≥ 5 mmHg/an. Aucun autre paramètre clinique, de l'échographie de repos ou d'effort n'était significativement associé à la progression du RAO.

I. Valeur pronostique de la progression hémodynamique du RAO

La progression de RAO demeure imprévisible au niveau individuel, mais Otto et al. rapportent que dès lors qu'une sténose même minime est présente, la progression est inévitable chez la majorité des patients et que la plupart nécessiteront un remplacement valvulaire aortique au cours de leur vie.⁶

Des études prospectives ont rapporté différents taux de progression hémodynamique du RAO au cours du temps. Otto et al.³ ont décrit chez des adultes porteurs d'un RAO minime à modéré une élévation de la Vmax de 0,3 m/s/an, du Gmoy de 7 mmHg/an et une diminution

de la SAO de $0,1 \text{ cm}^2/\text{an}$. Le taux de progression de la Vmax était associé à un pronostic défavorable. L'âge, le sexe masculin, et la présence de calcifications sévères ont également été associés à une progression plus rapide.^{44,45} Rosenhek et al.³⁷ ont retrouvé une progression moyenne de $0,24 \pm 0,30 \text{ m/s/an}$ dans une population de RAO minimales à modérées, et relié une progression hémodynamique rapide à un mauvais pronostic. La progression était prédite par la présence d'importantes calcifications, d'une coronaropathie et d'une Vmax plus élevée. Nguyen et al.⁴¹ ont rapporté une élévation du Gmoy de $3 \pm 3 \text{ mmHg/an}$ qui était fortement liée à la sévérité hémodynamique du RAO ($2 \pm 3 \text{ mmHg/an}$ dans les RAO minimales, $4 \pm 4 \text{ mmHg/an}$ dans les RAO modérés et $5 \pm 5 \text{ mmHg/an}$ dans les RAO sévères) et à la sévérité anatomique du RAO (importance des calcifications évaluées par le score calcique au scanner). A contrario, dans une étude de Nistri et al.³⁸ la progression n'était pas dépendante du grade de la sténose ($0,13 \pm 0,42 \text{ m/s/an}$ en cas de RAO sévère vs. $0,27 \pm 0,28 \text{ m/s/an}$ en cas de RAO minime à modéré ; $p = 0,06$). Il est intéressant de noter qu'une progression rapide était fréquemment retrouvée, y compris chez des patients porteurs d'un RAO minime à modéré.

La progression rapide du RAO a été identifiée comme un critère de mauvais pronostic, indépendamment du degré de la sténose. Otto et al.³ ont démontré que la rapidité de progression de la Vmax était un facteur prédictif indépendant de la survie chez des patients porteurs d'un RAO minime à modéré ($p < 0,001$). Rosenhek et al. ont rapporté une progression hémodynamique significativement plus rapide chez les patients présentant un événement cardiovasculaire au cours du suivi (décès ou remplacement valvulaire aortique en raison de l'apparition de symptômes), en présence d'un RAO sévère¹⁵ mais aussi d'un RAO minime à modéré³⁷ ($0,45 \pm 0,38 \text{ m/s/an}$ en cas d'événement vs. $0,14 \pm 0,18 \text{ m/s/an}$ en l'absence d'événement ; $p = 0,0001$). Nistri et al.³⁸ ont également identifié le taux de progression comme un facteur prédictif indépendant de la mortalité totale et des remplacements valvulaires aortiques chez des patients asymptomatiques, tout degré de RAO confondu (Hazard Ratio = $12,307$; IC 95% [$6,024-25,140$] ; $p < 0,001$).

II. L'échographie de stress aide à prédire la progression du RAO

Le test d'effort est largement pratiqué dans l'évaluation du RAO asymptomatique depuis qu'il a été montré que sa réalisation est sans risque et permet de démasquer des patients « faussement asymptomatiques ». ^{17,46-48} La valeur additionnelle de l'échographie d'effort - par rapport à un test d'effort simple sur tapis - est maintenant bien établie. ^{18,21,29,49-51} Les recommandations actuelles ¹⁴ préconisent la réalisation d'une échographie d'effort chez les patients asymptomatiques porteurs d'un RAO sévère afin de démasquer des symptômes, d'évaluer l'élévation du Gmoy, et ainsi de stratifier la sévérité de la sténose et de planifier le suivi du patient. Une élévation importante du Gmoy à l'effort (> 18 à 20 mmHg) a été associée à un mauvais pronostic, avec un risque accru d'événements cardiaques (décès ou remplacement valvulaire aortique). ^{18,21}

Les mécanismes sous-tendant les changements du Gmoy au cours de l'échographie d'effort ne sont pas totalement élucidés. Pour une même sévérité de la sténose au repos, pourquoi certaines valves vont-elles présenter une élévation plus importante du Gmoy à l'effort ? Des travaux anciens d'Otto et al. ³⁹ sur l'évolution des paramètres de la sténose à l'effort chez des patients asymptomatiques, étudiés par échographie en post-effort immédiat, ont identifié différentes réponses à l'exercice. Certains patients ont une augmentation de la SAO liée à une ouverture plus importante de la valve à l'effort. D'autres ont un orifice valvulaire « fixé », probablement lié à des feuillets plus rigides, et donc à un stade plus avancé de la pathologie. Les modifications retrouvées à l'effort pourraient donc directement refléter la compliance ou la rigidité intrinsèque de la valve. Das et al. ³⁰ ont comparé les paramètres hémodynamiques de repos et la compliance valvulaire mesurée au cours d'une échographie de stress, et confirmé

l'association entre la compliance valvulaire et la survenue de symptômes à l'effort. Ils ont montré que la compliance valvulaire n'est pas liée à la SAO de repos, et que ce paramètre est un meilleur prédicteur de la survenue de symptômes d'effort que les paramètres de repos. Les patients avec une compliance valvulaire limitée développeraient des symptômes plus précocement au cours du suivi. Ainsi, pour une même sévérité du RAO au repos, une valve rigide, peu compliant, s'ouvrirait moins à l'effort, s'accompagnerait d'une élévation de Gmoy plus importante à l'effort et progresserait plus rapidement vers un RAO sévère et symptomatique. Considérant deux patients avec une sténose de même sévérité au repos, le patient ayant une élévation importante du Gmoy à l'effort serait à un stade plus avancé de la maladie. Les résultats de notre étude confirment ces hypothèses, puisque tous les patients présentant une élévation *importante* du Gmoy à l'effort (Δ Gmoy repos/effort ≥ 20 mmHg) ont progressé rapidement au cours du suivi (7 vs. 0). La valeur pronostique d'une élévation *modérée* du Gmoy à l'effort est plus discutable, car elle peut être simplement liée à l'augmentation du débit cardiaque à l'effort plutôt qu'à la compliance intrinsèque de la valve.

III. Progression rapide dans le RAO modéré

Le RAO modéré n'est pas une pathologie bénigne et uniforme. Le pronostic varie largement, allant d'une évolution stable et sans événement pendant de longues années, au développement rapide d'une sténose sévère.^{6,37,52-54} Otto et al.⁵⁴ ont rapporté un taux de survenue de symptômes d'environ 17% par an, conduisant à 85% d'événements cardiaques à 5 ans (décès ou remplacement valvulaire aortique).

La réalisation d'un test d'effort est recommandée pour la stratification du risque dans le RAO sévère asymptomatique.¹⁴ Cependant, il a été précédemment démontré que l'échographie d'effort permet d'améliorer la stratification du risque non seulement dans le RAO sévère mais

également dans le RAO modéré. Maréchaux et al.²¹ ont retrouvé un risque d'événements 2,08 fois plus important chez les patients porteurs d'un RAO modéré présentant un Δ Gmoy repos/effort ≥ 20 mmHg.

Dans l'étude actuelle, plus de la moitié des patients « progressseurs rapides » avaient une sténose modérée (55%). De plus, parmi les patients présentant un Δ Gmoy repos/effort ≥ 20 mmHg, 5 sur 7 (71%) étaient porteurs d'un RAO modéré, et tous ont progressé rapidement. Cette étude renforce donc l'intérêt pronostique de l'échographie d'effort à la fois dans les RAO modérés et sévères asymptomatiques, suggérant sa capacité à prédire la rapidité de progression de la sténose, et permettant ainsi de programmer un suivi rapproché chez les patients présentant une large élévation du Gmoy à l'effort.

IV. Limites

Les données échographiques ont été collectées de façon prospective dans le cadre de l'étude « EPRAOV », mais les données cliniques ont été obtenues par une revue des dossiers médicaux. Cette étude comporte donc les limites liées aux analyses rétrospectives. Cependant, le diagnostic et le suivi ont été réalisés par des cardiologues expérimentés dans le domaine des valvulopathies.

Le Gmoy et la Vmax au repos n'étaient pas associés à une progression rapide. Cela est en contradiction avec certaines études précédentes,⁴¹ et pourrait résulter d'un manque de puissance compte tenu du nombre limité de patients inclus dans cette étude.

Nous n'avons pas réalisé de scanner pour évaluer le score calcique au cours de cette étude, et cela pourrait permettre d'affiner la valeur pronostique de l'échographie d'effort dans de futures études.

CONCLUSION

Cette étude établit pour la première fois le lien entre le Δ Gmoy repos/effort obtenu lors de l'échographie d'effort et la rapidité de progression de la sténose au cours du suivi chez des patients porteurs d'un RAO modéré ou sévère asymptomatique. L'échographie d'effort identifie des patients progressant rapidement, lorsqu'une élévation importante du Gmoy est retrouvée à l'effort. Cette étude renforce donc la valeur pronostique de l'épreuve d'effort dans les RAO modérés et sévères asymptomatiques, démontrant sa capacité à prédire la rapidité de la progression hémodynamique et permettant de planifier un suivi rapproché en cas de large élévation du Gmoy à l'effort.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;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*. 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
3. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997 May 6;95(9):2262–70.
4. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1686–95.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):2438–88.
6. Rashedi N, Otto CM. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Jun;23(2):59–69.
7. 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*. 2015 Aug 15;116(4):612–7.
8. Clavel M-A, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60(14):1259–67.
9. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient “severe” aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):887–95.
10. Piérard LA, Lancellotti P. Stress testing in valve disease. *Heart Br Card Soc*. 2007 Jun;93(6):766–72.

11. Bridgewater B, Kinsman R, Walton P, Gummert J, Kappetein AP. The 4th European Association for Cardio-Thoracic Surgery adult cardiac surgery database report. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Jan;12(1):4–5.
12. Walther T, Blumenstein J, van Linden A, Kempfert J. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart Br Card Soc*. 2012 Nov;98 Suppl 4:iv23–9.
13. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1486–588.
14. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451–96.
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*. 2000 Aug 31;343(9):611–7.
16. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3290–5.
17. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(13):1309–13.
18. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I377–82.
19. Monin J-L, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009 Jul 7;120(1):69–75.
20. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attenu E, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2010 Feb 1;105(3):383–8.
21. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(11):1390–7.
22. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010 Jan 5;121(1):151–6.
23. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdts E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis.

Heart Br Card Soc. 2011 Feb;97(4):301–7.

24. Van Pelt NC, Stewart RAH, Legget ME, Whalley GA, Wong SP, Zeng I, et al. Longitudinal left ventricular contractile dysfunction after exercise in aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* 2007 Jun;93(6):732–8.

25. Maréchaux S, Ennezat P-V, LeJemtel TH, Polge A-S, de Groote P, Asseman P, et al. Left ventricular response to exercise in aortic stenosis: an exercise echocardiographic study. *Echocardiogr Mt Kisco N.* 2007 Oct;24(9):955–9.

26. Lancellotti P, Karsera D, Tumminello G, Lebois F, Piérard LA. Determinants of an abnormal response to exercise in patients with asymptomatic valvular aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2008 May;9(3):338–43.

27. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M, et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2012 Aug 14;126(7):851–9.

28. Ennezat PV, Maréchaux S, Iung B, Chauvel C, LeJemtel TH, Pibarot P. Exercise testing and exercise stress echocardiography in asymptomatic aortic valve stenosis. *Heart Br Card Soc.* 2009 Jun;95(11):877–84.

29. Lancellotti P, Magne J, Piérard LA. The role of stress testing in evaluation of asymptomatic patients with aortic stenosis. *Curr Opin Cardiol.* 2013 Sep;28(5):531–9.

30. Das P, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur Heart J.* 2003 Jul;24(13):1254–63.

31. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation.* 1993 May;87(5 Suppl):IV73–6.

32. Archer SL, Mike DK, Hetland MB, Kostamo KL, Shafer RB, Chesler E. Usefulness of mean aortic valve gradient and left ventricular diastolic filling pattern for distinguishing symptomatic from asymptomatic patients. *Am J Cardiol.* 1994 Feb 1;73(4):275–81.

33. Rassi AN, Aljaroudi W, Naderi S, Alraies MC, Menon V, Rodriguez L, et al. Exercise stress echocardiography in patients with aortic stenosis: impact of baseline diastolic dysfunction and functional capacity on mortality and aortic valve replacement. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2013 Dec;3(4):205–15.

34. Dalsgaard M, Kjaergaard J, Pecini R, Iversen KK, Køber L, Moller JE, et al. Left ventricular filling pressure estimation at rest and during exercise in patients with severe aortic valve stenosis: comparison of echocardiographic and invasive measurements. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2009 Apr;22(4):343–9.

35. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2009

May;10(3):414–9.

36. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Apr;15(5):1012–7.
37. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J.* 2004 Feb;25(3):199–205.
38. Nistri S, Faggiano P, Olivotto I, Papesso B, Bordonali T, Vescovo G, et al. Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care. *Am J Cardiol.* 2012 Mar 1;109(5):718–23.
39. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Mar 1;13(3):545–50.
40. 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.
41. Nguyen V, Cimadevilla C, Estellat C, Codogno I, Huart V, Benessiano J, et al. Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* 2015 Jun;101(12):943–7.
42. Galderisi M, Henein MY, D’hooge J, Sicari R, Badano LP, Zamorano JL, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography: how to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2011 May;12(5):339–53.
43. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Mar;16(3):233–70.
44. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 13;50(20):1992–8.
45. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O’Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol.* 2010 Mar 1;105(5):701–8.
46. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2002 Mar;11(2):204–9.
47. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J*

Cardiol. 2009 Oct 1;104(7):972–7.

48. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart Br Card Soc.* 2001 Oct;86(4):381–6.

49. Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Burwash IG, Gardner CJ. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Nov 1;20(5):1160–7.

50. Zamorano JL, Goncalves A. Exercise echocardiography in aortic stenosis: one more piece in the puzzle. *Eur Heart J.* 2010 Jun;31(11):1295–7.

51. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Feb;7(2):188–99.

52. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J.* 1987 May;8(5):471–83.

53. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 1988 Apr;9 Suppl E:57–64.

54. Otto CM. The difficulties in assessing patients with moderate aortic stenosis. *Heart Br Card Soc.* 1999 Jul;82(1):5–6.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableaux complémentaires**Annexe 1A. ÉTUDES PORTANT SUR L'ÉVALUATION DU RAO ASYMPTOMATIQUE PAR L'ÉPREUVE D'EFFORT**

<i>Référence</i> Année	N	Type de test Critères d'inclusion	Suivi (mois)	Critères d'évaluation	Prédicteurs du pronostic
<i>Amato et al.</i> ⁴⁸ 2001	66	EE sur tapis AVA < 1 cm ²	15	Symptômes, Mort subite	Test d'effort anormal* (HR 7,6), Âge (HR 1,16), SAO (HR 1,48)
<i>Alborino et al.</i> ⁴⁶ 2002	30	EE sur bicyclette MPG > 30 mmHg	24-36	Décès cardiaque, RVA	Test d'effort anormal** (VPN 83%)
<i>Das et al.</i> ¹⁷ 2005	125	EE sur tapis SAO < 1,4 cm ² , FR > 28%	12	Symptômes d'effort, Décès	Symptômes limitant l'EE (VPN 86%, VPP 57%)

*Sous-décalage ST, Symptômes (douleur thoracique, lipothymie-syncope), Arythmie ventriculaire complexe, Élévation PAS < 20 mmHg

**Sous-décalage ST, Symptômes douleur thoracique, syncope), Arythmie ventriculaire complexe, Élévation PAS < 20 mmHg

N, nombre de patients ; EE, épreuve d'effort ; HR, hazard ratio ; VPN, valeur prédictive négative ; VPP, valeur prédictive positive.

Annexe 1B. DETERMINANTS DE LA PROGRESSION RAPIDE DE LA STÉNOSE AORTIQUE

	Progression lente (Élévation de la Vmax < 0.25m/s/y)	Progression rapide (Élévation de la Vmax ≥ 0.25m/s/y)	P
DONNÉES CLINIQUES			
Age (années)	67 ± 18	67 ± 11	0,65
Sexe féminin, n (%)	13 (46%)	11 (39%)	0,48
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	25 [23-27]	28 [24-32]	0,02
PA systolique (mmHg)	136 [126-145]	140 [120-142]	0,95
PA diastolique (mmHg)	74 [62-80]	70 [64-80]	0,69
Fréquence cardiaque (bpm)	76 ± 12	73 ± 10	0,47
Diabète, n (%)	7 (25%)	9 (33%)	0,50
Tabagisme, n (%)	5 (18%)	2 (7%)	0,25
Hypertension, n (%)	18 (64%)	18 (67%)	0,85
ÉCHOCARDIOGRAPHIE DE REPOS			
FEVG (%)	64 ± 6	63 ± 6	0,45
VTDBG (mL)	98 ± 32	114 ± 41	0,15
VTSVG (mL)	35 ± 14	44 ± 20	0,10
Masse VG indexée (g/m ²)	103 ± 31	114 ± 26	0,15
h/r	0,51 [0,41-0,58]	0,54 [0,48-0,59]	0,05
VES indexé (mL/m ²)	46 [40-50]	44 [37-51]	0,84
Gmoy aortique (mmHg)	35 ± 13	36 ± 12	0,66
Vmax aortique (m/s)	3,7 ± 0,7	3,8 ± 0,6	0,82
SAO (cm ²)	0,99 ± 0,19	1,00 ± 0,23	0,60
IP	0,25 [0,22-0,29]	0,25 [0,22-0,31]	0,71
E/A	0,74 [0,63-1,00]	0,77 [0,56-0,98]	0,96
E/e'	5,6 [4,0-9,4]	5,2 [4,3-6,7]	0,81
Volume OG (mL)	70 [55-81]	65 [49-86]	0,85
ÉCHOCARDIOGRAPHIE D'EFFORT			
Charge maximale (Watts)	80 ± 23	93 ± 35	0,15
Durée d'effort (min)	8,7 ± 3,6	11,3 ± 4,3	0,02
Fréquence cardiaque au pic (bpm)	124 ± 24	126 ± 17	0,62
TA systolique à l'effort (mmHg)	165 ± 31	170 ± 21	0,52
FEVG au pic (%)	69 ± 8	70 ± 10	0,33
Delta LVEF (%)	4,6 ± 5	8,3 ± 7,3	0,03
VTDBG au pic (mL)	104 ± 28	123 ± 40	0,08
VTSVG au pic (mL)	33 ± 14	37 ± 18	0,45
Gmoy au pic (mmHg)	43 ± 15	50 ± 14	0,10
Delta Gmoy (mmHg)	8,4 ± 5,1	13,4 ± 7,4	0,005
Delta Gmoy ≥ 20 mmHg, n (%)	0 (0%)	7 (25%)	0,005
Delta Gmoy ≥ 18 mmHg, n (%)	1 (3,6%)	10 (36%)	0,002
Vmax aortique au pic (m/s)	4,2 ± 0,5	4,4 ± 0,7	0,18

PA, pression artérielle ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; VTDBG, volume télédiastolique ventriculaire gauche ; VTSVG, volume télésystolique ventriculaire gauche ; VES ; volume d'éjection systolique ; Gmoy, gradient moyen ; Vmax, vitesse maximale ; SAO, surface fonctionnelle aortique ; IP, index de perméabilité ; OG, oreillette gauche.

Annexe 2 : Article

Relationship between large exercise-induced increases in mean transvalvular gradient and rapid haemodynamic progression during follow up in asymptomatic aortic stenosis.

ABSTRACT

AIMS: We hypothesized that large exercise-induced increases in aortic mean pressure gradient (exercise Δ MPG) may be predictive of rapid haemodynamic progression during follow-up in asymptomatic patients with aortic stenosis (AS).

METHODS: We retrospectively identified patients with asymptomatic AS (aortic valve area $< 1.5 \text{ cm}^2$) and normal ejection fraction, who underwent an exercise stress echocardiography (ESE) at baseline and a resting echocardiography during follow-up, without an intervening event. The relationship between exercise Δ MPG and changes in resting MPG during follow up was investigated.

RESULTS: Fifty-five patients (mean age 66 ± 15 years; 45% (n=25) severe AS) were included. Aortic MPG significantly increased from rest to peak ($p < 0.001$). Seven patients (12%) had a large exercise Δ MPG ($\geq 20 \text{ mmHg}$). Resting MPG increased from baseline to follow up from $35 \pm 13 \text{ mmHg}$ to $48 \pm 16 \text{ mmHg}$ ($p < 0.0001$), with a median increase in MPG of $5.0 [1.8-11.1] \text{ mmHg/year}$. Among patients with an increase in resting MPG $\geq 5 \text{ mmHg/year}$, 7 (25%) had an exercise-induced increase in MPG $\geq 20 \text{ mmHg}$ while no patients with an increase in resting MPG $< 5 \text{ mmHg/year}$ had an exercise-induced increase in MPG $\geq 20 \text{ mmHg}$ (7 (25%) vs. 0 (0%), $p = 0.008$). Similar results were found in the subgroup of 30 patients with moderate AS (5 (31%) vs. 0 (0%), $p = 0.045$).

CONCLUSIONS: The present study establishes the link between large exercise-induced Δ MPG and haemodynamic progression of stenosis during follow up in patients with asymptomatic AS. ESE may help to identify patients who will progress rapidly, when a large exercise Δ MPG is recorded.

INTRODUCTION

Choosing the right timing for surgery remains a major challenge in asymptomatic aortic stenosis (AS). Stenosis severity assessed by Doppler echocardiography is a major predictor of outcome in this subset of patients. Previous reports have demonstrated that peak aortic jet velocity is a strong predictor of outcome in patients with moderate and severe AS.¹⁻⁴ Moreover, besides baseline stenosis severity, the rate of AS progression widely varies in asymptomatic patients. Patients with severe asymptomatic AS at baseline and a rapid haemodynamic progression during follow up have a poor outcome.^{2,5,6} In addition, a substantial proportion of patients with moderate AS progresses rapidly to the severe stage and these patients display excess mortality.²⁻⁴ These data underline the need for a follow-up plan tailored to each patient with asymptomatic moderate and severe AS. However, current guidelines⁷ recommend an echocardiographic follow up every year in all patients with moderate AS and every 6 months in those with severe AS, regardless of the predictors of a rapid progression. It has been previously reported that aortic mean pressure gradient (MPG) obtained during exercise stress echocardiography (ESE) was predictive of outcome, in addition to MPG at rest, in patients with asymptomatic AS.^{8,9} Large exercise-induced increases in MPG (exercise Δ MPG) \geq 18 or 20 mmHg have been associated with an increased risk of death or need for aortic valve replacement motivated by the occurrence of spontaneous symptoms in both patients with moderate and severe AS. Large increases in MPG during exercise may reflect a non-compliant stiffer stenotic valve and hence a more advanced stage of the disease. Thus, we hypothesized that large increases in MPG during exercise may be predictive of rapid haemodynamic progression in asymptomatic patients with moderate or severe AS.

METHODS

Patients

We retrospectively reviewed all ESE performed to assess asymptomatic AS from 2010 to 2015, in two academic centers (Hôpital Saint Philibert, GHICL, Lille, France; CHU Amiens Picardie, Amiens, France). We selected patients who met the following criteria: (i) at least moderate AS as defined by an aortic valve area (AVA) ≤ 1.5 cm², (ii) ESE performed at baseline (iii) availability of a second follow-up Doppler echocardiographic examination without an intervening event. Severe AS was considered if AVA was < 1 cm². Exclusion criteria were: symptoms related to AS (angina, dyspnea, syncope, heart failure), impaired left ventricular function at rest (LVEF $< 50\%$), coexisting moderate/severe valvular disease, atrial fibrillation or flutter and, inability to perform physical exercise.

A complete clinical evaluation gathered cardiac and extracardiac comorbidities and current medication at baseline. A comorbidity index summing the patient's individual comorbidities (Charlson score) was calculated.¹⁰ Echocardiographic follow-up was performed when planned in the patient's follow-up or requested by the patient's referring cardiologist. If more than one echocardiogram was performed during follow-up, the last available exam was used for the analyses. Fifty-five patients (46 from Lille, 9 from Amiens) underwent a clinical and echocardiographic follow-up evaluation and were enrolled in the present report.

Rapid haemodynamic progression of AS was defined by an increase in MPG ≥ 5 mmHg/year, based on the median annualized rate of increase in MPG in the present study (5mmHg/year).

Echocardiography

Resting echocardiograms were performed at baseline and follow up on commercially available ultrasound machines (Philips IE 33, and General Electrics Vivid E9). Left ventricular outflow tract (LVOT) diameter was measured in mid systole from the parasternal long-axis view after the outflow tract had been magnified. Transvalvular aortic velocity time integral (VTI), MPG and peak aortic velocity were obtained using continuous Doppler. AVA was determined by the continuity equation method using the ratio of the VTI in the LVOT obtained using pulsed-wave Doppler and the VTI across the valve obtained by continuous-wave Doppler, and was indexed to body surface area (BSA). In addition, standard echocardiographic parameters were collected according to current EACVI/ASE guidelines on the practice of transthoracic echocardiography.^{12,13}

Exercise Stress Echocardiography

Exercise stress echocardiographic data were obtained at baseline using a symptom-limited graded maximum bicycle exercise test. Patients laid in semi-supine position on an ergometer table tilted to 20°. After an initial workload of 20W maintained for 3 min, the workload was increased every 3 min by 20W. A 12-lead ECG was monitored continuously and blood pressure was measured at rest and every 2 min during exercise. Abnormal exercise test was defined as: (i) occurrence of limiting breathlessness or fatigue at low workload, or of angina, dizziness or syncope; (ii) fall in systolic blood pressure below baseline; (iii) complex ventricular arrhythmia. The maximum workload (Watts) was recorded. Changes in LVEF, LV end-diastolic and end-systolic volumes and MPG from rest to peak exercise were obtained. A large increase in MPG was defined by an exercise Δ MPG ≥ 18 or ≥ 20 mmHg from rest to peak exercise as previously reported.⁷⁻⁹

Statistical analyses

Quantitative variables are expressed as mean \pm standard deviation if normally distributed (as assessed by Shapiro-Wilk test), or median [interquartile range] otherwise. Qualitative variables are expressed as frequencies and percentages.

To study the evolution between baseline and follow-up, Student paired t-test, Wilcoxon signed-rank test or Mac Nemar test was used as appropriate.

Comparisons between the two groups (according to the rate of progression) were made using Student's t test for quantitative variables (or Mann-Whitney U test when non-normally distributed) and Chi-square or Fisher's exact tests for qualitative variables.

A two-tailed P value <0.05 was considered statistically significant.

Statistical analyses were performed using SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

Baseline clinical and resting echocardiography data

Table 1 summarizes clinical characteristics of the population at baseline. A total of 55 patients (42% female) were included in the present report. Mean age was 66 ± 15 years. Forty-five percent of the study population had severe AS as defined by an AVA $< 1.0 \text{ cm}^2$ (**Table 2**). Overall, most patients had concentric LV geometry, type 1 diastolic dysfunction, normal left ventricular filling pressure and mild left atrial dilatation.

Exercise stress echocardiography data

Mean workload achieved was 86 ± 31 Watts and mean exercise duration was 10 ± 4 minutes. No patient developed exercise induced symptoms. ST segment depression occurred in 8 patients (14%). Heart rate, blood pressure and LVEF increased significantly during exercise (**Table 3**).

Aortic MPG and peak aortic jet velocity significantly increased from rest to peak exercise from 35 ± 13 mmHg to 46 ± 15 mmHg, and from 3.7 ± 0.7 m/s to 4.3 ± 0.6 m/s respectively (both $p < 0.001$). Seven patients (13%) had an exercise Δ MPG ≥ 20 mmHg and 11 patients (20%) had an exercise Δ MPG ≥ 18 mmHg. There was no significant association between resting MPG and exercise Δ MPG ($r=0.05$, $p=0.70$, **Figure 1**).

Follow-up evaluation

Follow-up resting echocardiography was performed in all patients at a median duration of 1.6 [1.1-3.2] years, and showed a significant progression of AS. Indeed, MPG increased from 35 ± 13 mmHg to 48 ± 16 mmHg ($p < 0.0001$, **Figure 2**), while AVA decreased (**Table 2**). Median increase in MPG was 5.0 [1.8-11.1] mmHg/year, while the median decrease in AVA was 0.08 [0-0.16] cm^2/year .

Aortic stenosis progression

The comparison of clinical, echocardiographic and ESE data between patients with an increase in resting MPG < 5 mmHg/year and those with an increase in resting MPG ≥ 5 mmHg/year is depicted in **Table 4**. The two groups were comparable based on clinical data, with similar age, sex, and comorbidities. No significant difference was found in resting echocardiographic parameters between the two groups. In contrast, exercise Δ MPG was

higher in patients with an increase in resting MPG ≥ 5 mmHg/year compared with others (12.5 ± 7.4 mmHg/year vs. 9.0 ± 5.7 mmHg/year, $p=0.049$). Among patients with an increase in resting MPG ≥ 5 mmHg/year, 7 (24%) had an exercise-induced increase in MPG ≥ 20 mmHg while no patients with an increase in resting MPG < 5 mmHg/year had an exercise-induced increase in MPG ≥ 20 mmHg (7 (25%) vs. 0 (0%), $p=0.008$). Similarly, among patients with an increase in resting MPG ≥ 5 mmHg/year, 9 (31%) had an exercise-induced increase in MPG ≥ 18 mmHg while only 2 (6%) patients with an increase in resting MPG < 5 mmHg/year had an exercise-induced increase in MPG ≥ 18 mmHg (9 (31%) vs. 2 (7%), $p=0.026$). Interestingly, 16 out of 30 patients with moderate AS experienced an increase in resting MPG ≥ 5 mmHg/year. Among these 16 patients, 5 (31%) had an exercise Δ MPG ≥ 20 mmHg, whereas no patient with an increase in resting MPG < 5 mmHg/year had an exercise Δ MPG ≥ 20 mmHg (5 (31%) vs. 0 (0%), $P=0.045$). **Figure 3** illustrates the mean progression in resting MPG per year according to exercise Δ MPG ≥ 20 mmHg and < 20 mmHg in the overall study population.

DISCUSSION

The present data demonstrates for the first time the relationship between large increases in MPG during exercise and haemodynamic progression of stenosis during follow-up in moderate or severe asymptomatic aortic stenosis. On top of the prognosis value of exercise Δ MPG in asymptomatic patients with moderate or severe AS, ESE data may help to identify patients who will progress rapidly, when a large exercise Δ MPG is recorded. In the present study, all patients with an exercise Δ MPG ≥ 20 mmHg showed a rapid progression of AS, assessed by an increase in MPG ≥ 5 mmHg/year. No other clinical, resting or stress echocardiography parameters significantly predicted the progression of AS.

Haemodynamic progression of AS and relation to outcome

AS progression remains unpredictable at an individual level. Prospective studies have provided various average rates of hemodynamic progression of AS over time^{3-5,11}. Older age, coronary artery disease, a more severe stenosis at baseline and extent of calcifications assessed by echocardiography or cardiac CT have been previously identified as predictors of rapid haemodynamic progression of AS.^{3,5,11,14,15} However, some patients with even mild to moderate AS at baseline may experience a rapid progression of the stenosis.⁴ Importantly, rapid haemodynamic progression of AS was identified as a predictor of adverse prognosis independently of baseline severity. Otto et al.² showed that the rate of change in jet velocity was an independent predictor of outcome in patients with mild to severe AS ($p < .0001$). Rosenhek et al. reported a significantly faster haemodynamic progression in patients with an event during follow-up (death or aortic-valve replacement necessitated by the development of symptoms) compared with those without event in both patients with mild to moderate AS³ and severe AS⁶. Consistently, Nistri et al.⁴ also identified the rate of progression as an independent predictor of overall mortality and aortic-valve replacement (Hazard Ratio = 12.307, 95% CI 6.024 to 25.140, $p < 0.001$) in asymptomatic patients with any degree of AS.

Exercise stress echocardiography as a predictor of progression

The use of an exercise test in asymptomatic AS is widespread since it was proved to be safe and to unmask apparently asymptomatic patients.¹⁶⁻¹⁹ The additional value of ESE, as compared to a conventional treadmill test, is now well established.^{8,9,20-23} Current guidelines⁷ recommend performing an ESE in severe asymptomatic AS to unmask false asymptomatic patients and assess the increase in MPG with exercise, in order to further stratify the severity

of the disease and to plan the follow-up. A significant increase in MPG during ESE (> 18 to 20 mmHg) has been previously related to a worse prognosis with an increased risk of death or aortic valve replacement during follow up.^{8,9} However, mechanisms underlying MPG changes during exercise in AS are not fully understood. Given two stenosis with the same severity at rest, why would one have a larger increase in MPG on exertion? Early works from Otto et al.⁵ on changes with exercise in asymptomatic AS, studied by post-treadmill echocardiography, identified different responses to exercise. Some patients showed an increase in orifice area due to increased valve opening during exercise. Conversely, others showed a fixed orifice area, presumably due to stiffer leaflets, corresponding to a more advanced stage of the disease. Exercise changes may well reflect the intrinsic stiffness and pliability of the valve. Das et al.²⁴ compared resting haemodynamics and valve compliance, measured by dobutamine stress echocardiography, and confirmed an association between aortic valve compliance and exercise-limiting symptoms. They showed that valve compliance was not related to resting effective orifice area, and that it could predict exertional symptoms better than resting parameters. Patients with limited valve compliance might develop exertional symptoms earlier in the progression of the condition. Thus, for a same valve stenosis at rest, a valve with limited compliance may develop a larger exercise Δ MPG during ESE, and may progress more rapidly towards severe and symptomatic AS during follow-up. Hence, of two patients with the same stenosis severity at rest, the one with a large exercise-induced increase in MPG during ESE may be at a more severe stage of the disease. Consistently, in the present study, all patients with an exercise Δ MPG ≥ 20 mmHg experienced a rapid progression of the disease. Lower increases in Δ MPG may be less predictive, as they could also be primarily related to the increase of cardiac output during exercise rather than intrinsic valve compliance.

Moderate aortic stenosis

Moderate AS is not a benign and uniform process. Outcome varies widely from rapid development of symptomatic severe AS to stable, event-free survival for many years.^{3,25-28} Otto et al.²⁷ reported an annual rate of symptom onset of approximately 17%, leading to 85% of cardiac events (death or valve replacement) by five years of follow up.

Exercise testing and ESE is recommended for risk stratification of asymptomatic patients with severe AS.⁷ However, we previously demonstrated that ESE may help to improve clinical management not only in patients with severe AS but also in those with moderate AS. We reported a 2.08-fold increase in the risk of events in patients with moderate AS having a Δ MPG ≥ 20 mmHg.⁸ In the present study, over half of the patients with a rapid progression of

AS had moderate stenosis (55%). Moreover, among patients with Δ MPG \geq 20 mmHg, 5 out of 7 (71%) had moderate AS, and all progressed rapidly. Hence, the present study reinforces the prognostic implications of ESE in both moderate and severe asymptomatic stenosis, suggesting its ability to predict the rate of progression of AS, and thereby plan a close follow-up in patients with a large exercise Δ MPG.

Limitations

While echocardiographic data were collected prospectively, clinical data were obtained by review of medical records. Our study therefore presents the limitations inherent to retrospective analyses. However, diagnosis and follow-up were performed by cardiologists experienced in valvular heart disease. Aortic MPG at rest was not associated to rapid progression, nor was aortic jet velocity. This differs from previously reported data,¹¹ and could be due to a lack of statistical power owing to the small sample size of our study population. Multislice CT calcium score was not available in the present report and may help to refine the predictive value of ESE in future prospective studies.

Conclusions

The present study establishes for the first time the link between exercise Δ MPG obtained during ESE and haemodynamic progression of stenosis during follow-up in patients with moderate or severe asymptomatic AS. ESE may help to identify patients who will progress rapidly, when a large exercise Δ MPG is recorded. Hence, the present study reinforces the prognostic implications of ESE in both moderate and severe asymptomatic stenosis, by demonstrating its ability to predict rapid progression of stenosis, and thereby helping to plan a close follow-up in the patients with a large exercise induced Δ MPG.

REFERENCES

1. Pellikka, P. A., Nishimura, R. A., Bailey, K. R. & Tajik, A. J. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **15**, 1012–1017 (1990).
2. Otto, C. M. *et al.* Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* **95**, 2262–2270 (1997).
3. Rosenhek, R. *et al.* Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur. Heart J.* **25**, 199–205 (2004).
4. Nistri, S. *et al.* Hemodynamic progression and outcome of asymptomatic aortic stenosis in primary care. *Am. J. Cardiol.* **109**, 718–723 (2012).
5. Otto, C. M., Pearlman, A. S. & Gardner, C. L. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **13**, 545–550 (1989).
6. Rosenhek, R. *et al.* Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* **343**, 611–617 (2000).
7. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* **33**, 2451–2496 (2012).
8. Maréchaux, S. *et al.* Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.* **31**, 1390–1397 (2010).
9. Lancellotti, P. *et al.* Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* **112**, 1377–382 (2005).
10. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).
11. Nguyen, V. *et al.* Haemodynamic and anatomic progression of aortic stenosis. *Heart Br. Card. Soc.* **101**, 943–947 (2015).
12. Galderisi, M. *et al.* Recommendations of the European Association of Echocardiography: how to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *Eur. J. Echocardiogr. J. Work. Group Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol.* **12**, 339–353 (2011).
13. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **16**, 233–270 (2015).
14. Novaro, G. M. *et al.* Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 1992–1998 (2007).
15. Owens, D. S. *et al.* Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Cardiol.* **105**, 701–708 (2010).
16. Alborino, D., Hoffmann, J. L., Fournet, P. C. & Bloch, A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* **11**, 204–209 (2002).
17. Das, P., Rimington, H. & Chambers, J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur. Heart J.* **26**, 1309–1313 (2005).
18. Rafique, A. M. *et al.* Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* **104**, 972–977 (2009).
19. Amato, M. C., Moffa, P. J., Werner, K. E. & Ramirez, J. A. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart Br. Card. Soc.* **86**, 381–386 (2001).
20. Otto, C. M. *et al.* Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **20**, 1160–1167 (1992).
21. Zamorano, J. L. & Goncalves, A. Exercise echocardiography in aortic stenosis: one more piece in the puzzle. *Eur. Heart J.* **31**, 1295–1297 (2010).
22. Lancellotti, P., Magne, J. & Piérard, L. A. The role of stress testing in evaluation of asymptomatic patients with aortic stenosis. *Curr. Opin. Cardiol.* **28**, 531–539 (2013).
23. Magne, J., Lancellotti, P. & Piérard, L. A. Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* **7**, 188–199 (2014).
24. Das, P., Rimington, H., Smeeton, N. & Chambers, J. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur. Heart J.* **24**, 1254–1263 (2003).
25. Turina, J., Hess, O., Sepulcri, F. & Krayenbuehl, H. P. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur. Heart J.* **8**, 471–483 (1987).
26. Horstkotte, D. & Loogen, F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.* **9 Suppl E**, 57–64 (1988).
27. Otto, C. M. The difficulties in assessing patients with moderate aortic stenosis. *Heart Br. Card. Soc.* **82**, 5–6 (1999).
28. Rashedi, N. & Otto, C. M. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J. Cardiovasc. Ultrasound* **23**, 59–69 (2015).

TABLES AND FIGURES

Table 1. BASELINE CLINICAL CHARACTERISTICS

Age (y)	66 ± 15
Female (n,%)	23 (42%)
Body Mass Index (kg/m ²)	26 [24-29]
Diabetes (n,%)	16 (29%)
Dyslipidaemia (n,%)	32 (58%)
Smokers (n,%)	7 (13%)
Hypertension (n,%)	36 (65%)
Myocardial infarction (n,%)	6 (11%)
Renal failure (n,%)	4 (7%)
Previous cardiac surgery (n,%)	2 (4%)
Charlson comorbidity index	3 [2-5]
ACE inhibitors (n,%)	34 (62%)
Beta blockers (n,%)	15 (27%)
Calcium blockers (n,%)	16 (29%)
Diuretics (n,%)	7 (13%)
Statin (n,%)	26 (47%)
Anti-platelet (n,%)	26 (47%)
Anticoagulant (n,%)	5 (9%)

ACE, angiotensin converting enzyme

Table 2. RESTING ECHOCARDIOGRAPHY DATA

	Baseline	Follow-up	P-value
Systolic BP (mmHg)	140 [123-142]	135 [120-150]	0.76
Diastolic BP (mmHg)	70 [64-80]	80 [70-80]	0.67
Heart rate (bpm)	75 ± 11	73 ± 12	0.18
LVEDD (mm)	45 ± 5	45 ± 5	0.93
LVESD (mm)	28 ± 6	29 ± 6	0.31
LVEDV (mL)	106 ± 38	116 ± 39	0.004
LVEF (%)	63 ± 6	63 ± 8	0.65
Stroke Volume index (mL/m ²)	44 [39-50]	44 [39-49]	0.36
Cardiac output (L/min)	6.4 ± 1.2	5.7 ± 1.2	0.005
LV Mass index (g/m ²)	109 ± 29	120 ± 35	0.051
Relative Wall Thickness	0.53 [0.47-0.58]	0.55 [0.49-0.64]	0.05
Dimensionless index	0.25 [0.22-0.30]	0.20 [0.16-0.25]	<0.001
Aortic valve area (cm ²)	1.00 ± 0.21	0.81 ± 0.22	<0.001
Aortic MPG (mmHg)	35 ± 13	48 ± 16	<0.001
Peak aortic jet velocity (m/s)	3.7 ± 0.7	4.4 ± 0.8	<0.001
Ejection time (ms)	300 [271-331]	311 [286-343]	<0.001
E/A ratio	0.74 [0.63-0.99]	0.76 [0.58-1.00]	0.955
Mitral deceleration time (ms)	237 ± 56	250 ± 66	0.24
E/E' ratio	5.4 [4.1-7.9]	5.4 [3.9-9.5]	0.19
LA volume (mL)	69 ± 25	76 ± 22	0.05
PASP (mmHg)	31 [25-34]	33 [27-37]	0.025

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

Table 3. EXERCISE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY DATA

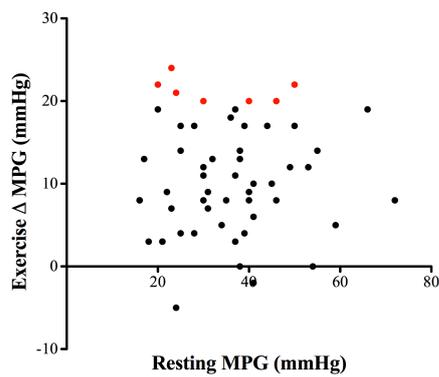
	Rest	Peak	Changes	P-value
Maximal workload (Watts)	-	86 ± 31	-	-
Exercise duration (min)	-	10 ± 4	-	-
Ventricular arrhythmias	-	1 (2%)	-	-
Atrial fibrillation, n (%)	-	2 (4%)	-	-
Decreased ST segment, n (%)	-	8 (14%)	-	-
Wall motion abnormality, n (%)	-	7 (13%)	-	-
Heart rate (bpm)	75 ± 11	125 ± 21	50 ± 20	<0.001
Exercise SBP (mmHg)	140 [123-142]	165 [150-188]	30 [10-50]	<0.001
Exercise DBP (mmHg)	70 [64-80]	80 [80-90]	10 [0-20]	<0.001
LVEDV (mL)	106 ± 38	114 ± 36	6.3 ± 23.6	0.08
LVEF (%)	63 ± 6	70 ± 8	6.4 ± 6.4	<0.001
Aortic MPG (mmHg)	35 ± 13	46 ± 15	11 ± 7	<0.001
Peak aortic jet velocity (m/s)	3.7 ± 0.7	4.3 ± 0.6	0.51 ± 0.85	<0.001
Ejection time (ms)	300 [271-331]	260 [244-278]	-37 [-66;-19.5]	<0.001

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

Table 4. DETERMINANTS OF AORTIC STENOSIS RAPID PROGRESSION			
	Slow progression (Changes in MPG <5mmHg/y) (n=27)	Rapid progression (Changes in MPG ≥5mmHg/y) (n=29)	P-value
CLINICAL DATA			
Age (y)	65 ± 18	68 ± 11	0.56
Female, n (%)	12 (46%)	11 (38%)	0.54
Body Mass Index (kg/m ²)	25 [23-28]	26 [24-31]	0.12
Systolic BP (mmHg)	136 [124-142]	140 [121-146]	0.84
Diastolic BP (mmHg)	74 [60-80]	70 [70-80]	0.78
Heart rate (bpm)	80 [68-83]	72 [67-80]	0.14
Diabetes, n (%)	7 (27%)	9 (31%)	0.74
Smokers, n (%)	4 (15%)	3 (10%)	0.58
Hypertension, n (%)	17 (65%)	19 (66%)	0.99
RESTING ECHOCARDIOGRAPHY DATA			
LVEF (%)	65 [61-66]	64 [59-66]	0.64
LVEDV (mL)	93 [69-122]	109 [81-139]	0.42
LVESV (mL)	35 [20-46]	42 [26-57]	0.17
LV Mass indexed (g/m ²)	105 ± 34	111 ± 25	0.41
Relative wall thickness	0.52 [0.39-0.58]	0.54 [0.47-0.57]	0.38
Stroke volume index (mL/m ²)	44 [39-50]	44 [39-50]	0.40
Aortic MPG (mmHg)	35 ± 14	36 ± 12	0.65
Peak aortic jet velocity (m/s)	3.71 ± 0.75	3.79 ± 0.58	0.65
AVA (cm ²)	0.99 ± 0.19	1 ± 0.22	0.73
DI	0.25 [0.22-0.3]	0.24 [0.22-0.3]	0.39
Ejection time (ms)	298 [274-325]	305 [265-331]	0.77
E/A	0.74 [0.64-1.00]	0.73 [0.53-1.00]	0.67
E/e'	5.0 [4.0-9.4]	5.6 [4.3-7.4]	0.69
LA volume (mL)	65 [48-74]	67 [52-90]	0.7
STRESS ECHOCARDIOGRAPHY DATA			
Maximal workload (watts)	85 ± 22	88 ± 37	0.74
Exercise duration (min)	9 ± 3	11 ± 4	0.10
Heart rate at peak (bpm)	126 ± 24	124 ± 18	0.84
Exercise systolic BP (mmHg)	165 ± 32	171 ± 21	0.41
Peak LVEF (%)	70 [64-76]	71 [65-77]	0.90
Delta LVEF (%)	5.1 ± 4.9	7.5 ± 7.5	0.18
Peak LVEDV (mL)	108 [84-129]	119 [98-141]	0.19
Peak LVESV (mL)	31 [22-43]	37 [24-43]	0.45
Exercise Aortic MPG (mmHg)	44 ± 15	49 ± 14	0.20
Delta MPG (mmHg)	9.0 ± 5.7	12.5 ± 7.4	0.049
Peak aortic velocity at peak (m/s)	4.2 ± 0.5	4.3 ± 0.6	0.43

BP, blood pressure; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume; AVA, aortic valve area; DI, dimensionless index; E, early diastolic inflow velocity; A, late diastolic inflow velocity; E', early diastolic mitral annular velocity; LA, left atrium; MPG, mean pressure gradient.

Figure 1. Correlation between resting mean pressure gradient (MPG) and exercise-induced increase in mean pressure gradient (exercise Δ MPG).



Red dots: 7 patients showing an exercise MPG \geq 20mmHg

Figure 2. Changes in mean pressure gradient between baseline and follow-up echocardiography, $P < 0.001$.

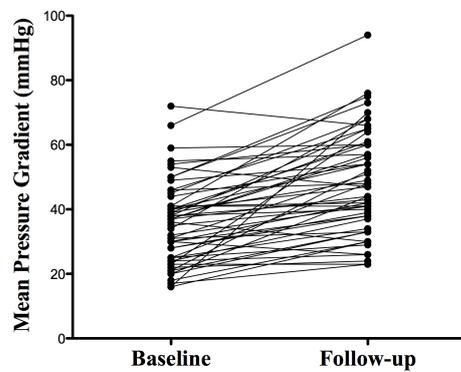
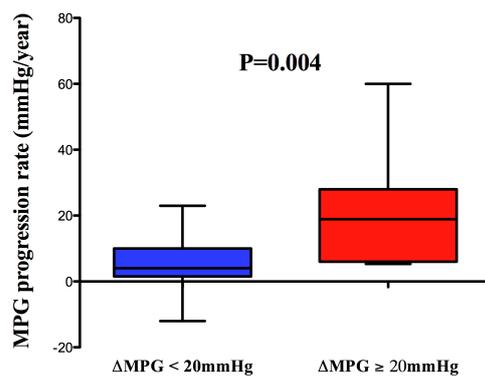


Figure 3. Progression of mean pressure gradient (MPG) according to exercise-induced increase in MPG (Δ MPG) below or over 20 mmHg



AUTEUR : Nom : RINGLÉ

Prénom : Anne

Date de Soutenance : 30 Septembre 2015

Titre de la Thèse : Intérêt de l'échocardiographie d'effort pour prédire la progression hémodynamique du rétrécissement aortique chez les patients asymptomatiques

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Cardiologie et Maladies Vasculaires

DES + spécialité : DES de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Mots-clés : valve aortique, rétrécissement aortique, échographie d'effort, progression

OBJECTIFS : L'objectif principal de l'étude était de déterminer si une élévation importante du gradient moyen trans-aortique à l'échocardiographie d'effort (Δ Gmoy repos/effort) permet de prédire une progression hémodynamique rapide au cours du suivi chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique (RAO) asymptomatique.

MÉTHODES : Nous avons identifié rétrospectivement dans deux centres académiques les patients asymptomatiques porteurs d'un RAO (surface fonctionnelle aortique $< 1,5 \text{ cm}^2$) sans dysfonction ventriculaire gauche, ayant bénéficié d'une échographie d'effort initiale puis d'une échographie de repos au cours du suivi. La relation entre l'élévation du Gmoy à l'effort et la progression du Gmoy de repos au cours du suivi a été étudiée.

RÉSULTATS : Cinquante-cinq patients ont été inclus (âge moyen 66 ± 15 ans), 45% (n=25) étaient porteurs d'un RAO sévère (surface aortique $< 1,5 \text{ cm}^2$). Une augmentation significative du Gmoy était retrouvée entre le repos et le pic de l'effort ($p < 0.001$). Sept patients (12%) avaient une élévation importante du Gmoy à l'effort ($\geq 20 \text{ mmHg}$). Entre l'échographie initiale et le suivi, le Gmoy de repos augmentait de $35 \pm 13 \text{ mmHg}$ à $48 \pm 16 \text{ mmHg}$ ($p < 0.0001$) avec une augmentation médiane de $5 [1.8-11.1] \text{ mmHg/an}$. Parmi les patients ayant une progression rapide du Gmoy de repos ($\geq 5 \text{ mmHg/an}$), 7 (25%) avaient une élévation importante du Gmoy à l'effort (Δ Gmoy repos/effort $\geq 20 \text{ mmHg}$), alors qu'aucun patient avec une progression lente du Gmoy de repos ($< 5 \text{ mmHg/an}$) n'avait une élévation importante du Gmoy à l'effort (7 (25%) vs 0 (0%), $p = 0.008$). Des résultats similaires étaient retrouvés dans le sous-groupe des 30 RAO modérés (5 (31%) vs. 0 (0%), $p = 0,045$).

CONCLUSION : Cette étude établit le lien entre l'élévation importante du Gmoy à l'effort et la progression hémodynamique rapide de la sténose au cours du suivi, chez les patients porteurs d'un RAO asymptomatique. L'échographie d'effort peut ainsi aider à identifier les patients qui progresseront rapidement, lorsqu'une élévation importante du Gmoy est retrouvée à l'effort.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY
Monsieur le Professeur Sylvestre MARÉCHAUX
Monsieur le Docteur Francis JUTHIER
Madame le Docteur Marjorie RICHARDSON**