



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Discordances entre les méthodes de quantification invasives et non-invasives de la sténose aortique

Giannakopoulos, Georgios

How to cite

GIANNAKOPOULOS, Georgios. Discordances entre les méthodes de quantification invasives et non-invasives de la sténose aortique. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:179356

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:179356>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:179356](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:179356)

Section de médecine Clinique,
Département de Médecine
Service de Cardiologie

Thèse préparée sous la direction du Prof **Stéphane NOBLE**

"Discordances entre les méthodes de quantification invasives et non-invasives de la sténose aortique "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le titre de Docteur en médecine
par

Georgios GIANNAKOPOULOS

de

Grèce

Thèse n° **11225**

Genève

2024

Table des matières

"Discordances entre les méthodes de quantification invasives et non-invasives de la sténose aortique "	1
Résumé.....	4
Epidémiologie de la sténose aortique.....	4
Facteurs de risque de la sténose aortique.....	6
Anatomie, histologie et physiologie de la valve aortique.....	6
Pathophysiologie de la sténose aortique calcifiée.....	7
Présentation clinique de la sténose aortique.....	10
Symptômes.....	10
Une maladie de la valve et du myocarde.....	10
Approche diagnostique.....	12
Échocardiographie transthoracique.....	12
La vitesse maximale.....	13
Le gradient moyen.....	14
La surface d'ouverture.....	14
Rapport des vitesses et des ITV.....	16
Cathétérisme cardiaque.....	17
Mesure du débit cardiaque.....	18
Mesure du gradient de pression transvalvulaire.....	19
Le score calcique de la valve aortique.....	22
Quantification de la sténose aortique.....	22
Discordances inertes des mesures du gradient et de la surface aortique à l'échocardiographie et au cathétérisme cardiaque.....	24
But du présent travail.....	26
Méthodes.....	26
Population étudiée.....	26
Echocardiographie.....	27
Cathétérisme cardiaque.....	28
CT aortique.....	30
Analyses statistiques.....	30
Résultats.....	31
Population étudiée.....	31
Discordances entre les deux « conditions » étudiés au cathétérisme cardiaque.....	31
Retrait des deux cathéters dans l'aorte ascendante.....	39

Corrélation entre le gradient invasive et le CT.....	39
Discussion.....	40
Discordances entre les mesures invasives	40
Discordances entre les mesures invasives et non-invasives	41
Conclusion	43
Bibliographie.....	44

Résumé

La sténose aortique calcifiée est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays développés avec une prévalence qui est projetée à augmenter en raison du vieillissement de la population. La sténose aortique sévère est définie par un gradient moyen transvalvulaire ≥ 40 mmHg, une vitesse maximale aortique ≥ 4 m/s et une surface aortique ≤ 1 cm². Le gradient moyen et la surface aortique peuvent être mesurés ou estimés de façon invasive au cathétérisme cardiaque ou non-invasive à l'échocardiographie. Cependant >40 % des patients présentent des critères de sévérité discordants entre le gradient moyen et la surface aortique. Septante trois patients avec des mesures invasives et non-invasives ont été étudiés. Des discordances statistiquement significatives entre deux conditions de mesures invasives ainsi qu'entre les mesures invasives et non-invasives ont été objectivées. Par conséquent, le cathétérisme cardiaque et l'échocardiographie ne sont pas des examens interchangeables mais plutôt complémentaires.

Epidémiologie de la sténose aortique

La sténose aortique calcifiée est la maladie valvulaire cardiaque cliniquement pertinente la plus fréquente, c'est-à-dire qui conduit à une hospitalisation, une intervention chirurgicale ou une intervention percutanée, dans les pays industrialisés avec une prévalence qui augmente avec l'âge.[1, 2] Dans plusieurs études épidémiologiques européennes et nord-américaines, la prévalence de la sténose aortique a été estimée à 0,4% dans la population générale, à 1,7% dans la population âgée de plus de 65 ans et à 3,4% chez les personnes âgées de plus de 75 ans.[3]

Dans l'étude Tromsø menée en Norvège sur une période de 14 ans les chercheurs ont évalué la prévalence, l'incidence et le pronostic de la sténose aortique valvulaire dégénérative chez 3273

participants à l'aide d'examens échocardiographiques. Ils ont trouvé que la prévalence augmentait avec l'âge, atteignant 9,8% dans le groupe des 80-89 ans. L'étude a révélé un taux d'incidence de 4,9%/an et une augmentation moyenne annuelle du gradient de pression moyen transvalvulaire de 3,2 mm Hg. Les cas de sténose les plus légers montraient une progression plus lente. Le taux de mortalité n'était pas significativement plus élevé chez les patients avec une sténose aortique asymptomatique comparativement à ceux qui bénéficient d'un remplacement valvulaire ou par rapport à la population générale.[4]

L'impact mondial lié aux maladies valvulaires non rhumatismales a fait l'objet d'une analyse dans 195 pays et territoires entre 1990 et 2017. La prévalence, la morbidité, une évaluation de la mortalité et des années de vie ajustées sur l'incapacité (disability-adjusted life-years, DALYs) en présence de maladies valvulaires non rhumatismales ont été analysés. L'étude a utilisé diverses sources de données, dont les registres de décès, les enquêtes épidémiologiques et les données hospitalières, pour estimer l'impact de ces maladies. En se concentrant sur la sténose de la valve aortique calcifiée, les chercheurs ont estimé que cette pathologie a causé 102 700 décès (intervalle d'incertitude de 95 %, 82 700 - 107 900) en 2017. De plus, le nombre de DALYs pour la sténose aortique a augmenté de 101% (intervalle d'incertitude de 95 %, 79% - 117%) entre 1990 et 2017. Il existe une variation géographique significative dans la prévalence de ces maladies, avec des taux de DALY les plus élevés dans les pays à revenu élevé.[5]

S'agissant d'une maladie progressive,[6] le nombre de patients souffrant d'une sténose aortique devrait encore augmenter au cours des prochaines décennies en raison de l'augmentation de l'espérance de vie et de l'absence de tout traitement préventif. Ceci représente un fardeau majeur en termes de morbidité et de mortalité avec un impact économique considérable.

Facteurs de risque de la sténose aortique

L'âge est le facteur de risque le plus important pour développer une sténose aortique, le risque de la maladie augmente de deux fois à chaque décennie de vie.[7] Les autres facteurs de risque sont un nombre de feuillets aortiques $\neq 3$, le sexe masculin, le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'insuffisance rénale chronique, la radiothérapie médiastinale et les taux plasmatiques élevés de Lp(a) et de LDL cholestérol.[8, 9]. À noter, qu'une prédisposition héréditaire (agrégation familiale) a été retrouvée en étudiant les membres de la famille des patients atteints d'une sténose aortique [10, 11]. Des loci génétiques à risque ont été également quantifiés dans des études génomiques.[8]

Anatomie, histologie et physiologie de la valve aortique

Chez l'homme, la valve aortique normale est composée de trois feuillets de taille égale, chacun étant une structure fine (<1 mm), lisse, flexible et mobile.[12] Les feuillets aortiques sont valvulaires non rhumatismales nommés selon leur position par rapport aux ostia des artères coronaires : feuillet coronaire droit, feuillet coronaire gauche et feuillet non coronaire. Chaque feuillet est composé de trois couches distinctes : la *lamina fibrosa* qui fait face au côté aortique de la valve et qui est riche en fibres de collagène orientées de manière circonférentielle, la *lamina ventricularis* qui fait face à la chambre de chasse du ventricule gauche et qui est riche en fibres d'élastine orientées de manière radiale et enfin la *lamina spongiosa* qui est riche en protéoglycanes et se situe entre les deux couches susmentionnées. Des cellules interstitielles et, dans une moindre mesure, des cellules musculaires lisses occupent l'espace entre les fibres. Les deux côtés des feuillets sont recouverts d'une fine couche de cellules endothéliales.[13]

Historiquement on considérait que le mouvement des feuillets de la valve aortique – leur ouverture pendant la systole et leur fermeture en diastole - était passif et provoqué purement par la différence de pression entre le ventricule gauche et l'aorte ascendante. L'anatomie

macroscopique de la valve aortique renforce l'hypothèse de mouvements passifs. Chaque feuillet est ancré, à son point le plus élevé, à la jonction sino-tubulaire conjointement avec le feuillet adjacent, formant ainsi une commissure. La base des feuillets se trouve en juxtaposition avec la chambre de chasse du ventricule gauche et le rideau-aortomitral. Les feuillets présentent une concavité en direction de l'aorte, définissant le sinus de Valsalva. Un épaissement nodulaire au milieu du bord libre de chaque feuillet appelé nodule d'Arantius, garantit l'absence de reflux (régurgitation) pendant la diastole.[14]

Aujourd'hui, il est bien établi que la fonction de la valve aortique est régulée par des mécanismes particulièrement complexes avec la participation de la chambre de chasse du ventricule gauche et la racine aortique. Dans une étude utilisant des marqueurs radio-opaques sur un modèle ovin, Dagum et al. ont analysé les déformations de la racine aortique pendant le cycle cardiaque.[15] Ils ont objectivé que la dilatation de la racine aortique de la jonction sino-tubulaire commence déjà pendant la phase de la contraction isovolumétrique. Cette dilatation est proportionnelle au volume télédiastolique du ventricule gauche, préparant ainsi la racine aortique à accueillir le volume de sang pendant la phase de systole qui suit. L'angle d'inclinaison de la racine aortique change également pendant le cycle cardiaque et la racine aortique passe d'une forme conique à une forme cylindrique. Concernant le mouvement de fermeture des feuillets aortiques, il a été démontré que ceci commence au cours de la seconde moitié de la systole. La génération de tourbillons (vortex) dans les sinus de Valsalva, illustrée pour la première fois dans les manuscrits de Léonardo Da Vinci au XVème siècle, dès le début de la systole contribue également à la fermeture des feuillets.[16]

Pathophysiologie de la sténose aortique calcifiée

Le processus dégénératif qui conduit au rétrécissement de l'orifice de la valve aortique implique l'accumulation de lipides, l'augmentation du stress oxydatif, une inflammation de faible

intensité, l'infiltration de macrophages et de lymphocytes T, la fibrose et le dépôt de calcium.[17]

Le paradigme dominant dans la pathogenèse de la sténose aortique suggère que dans un premier temps des lésions endothéliales surviennent sur le versant aortique des feuillets de la valve. Ces lésions sont induites par divers facteurs, tels que le stress mécanique chronique, la radiation (p.ex. dans le cadre d'une radiothérapie thoracique), ou même des cytokines. Cette lésion initiale serait alors le point de départ d'une cascade qui entraîne l'infiltration de lipoprotéines dans la couche fibreuse des feuillets. Le rôle central du dépôt actif de lipides a été démontré pour la première fois dans une étude fondamentale menée par Catherine Otto et ses collègues comparant les valvules normales et malades à des degrés variables. Ils ont constaté que la première altération macroscopique est l'épaississement sous-endothélial du versant aortique des feuillets qui se produit dans les régions exposées à une faible contrainte de cisaillement (shear stress). La zone épaissie contient principalement des lipides, des protéines et des cellules inflammatoires.[18] Ces résultats ont été confirmés par O'Brian et ses collègues qui ont découvert que de nombreuses apolipoprotéines telles que l'apoB, l'apoE, l'apoA1 et l'apo(a) étaient présentes dans des valves aortiques sténosées cadavériques ou chirurgicalement retirées.[19] De manière intéressante, les zones exposées à une faible contrainte de cisaillement présentent également une absorption accrue de lipoprotéines de basse densité dans les vaisseaux sanguins et sont prédisposées à développer une athérosclérose en réponse à une hyperlipidémie. [20, 21]

Le stress oxydatif et la production par la suite de lipoprotéines de faible densité (LDL) oxydées constituent une part intégrante du processus sténotique, comme l'ont démontré Olsson et ses collègues. Ces derniers ont utilisé une coloration immunohistochimique pour comparer des valves aortiques sténosées explantées lors de leur remplacement à des valves normales retirées du cœur du receveur après une transplantation cardiaque. Non seulement ils ont démontré la

présence de LDL oxydées exclusivement dans les valves sténosées, mais ils ont également observé une co-localisation significative entre les LDL oxydées, les cellules inflammatoires (telles que les lymphocytes T) et les dépôts de calcium.[22] De plus, Capoulade et ses collègues ont montré que les niveaux circulants de Lp(a) et de phospholipides oxydés étaient indépendamment associés à une progression plus rapide de la sténose aortique calcifiée.[23]

L'accumulation de lipoprotéines oxydées à l'intérieur des feuillets valvulaires favorise l'inflammation. Les lésions précoces des feuillets montrent des infiltrations de macrophages et de lymphocytes T qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires, notamment le facteur de croissance transformant- β -115 et l'interleukine-1 β . [24, 25] Mohty et ses collègues ont également montré que les valves avec un contenu plus élevé en LDL oxydée avaient une expression nettement plus élevée du facteur de nécrose tumorale- α (TNF α), ainsi qu'une plus grande densité de cellules inflammatoires et un remodelage tissulaire accru. La combinaison des cytokines mentionnées ci-dessus contribue à une cytotoxicité accrue, à la production de métalloprotéinases matricielles et à l'accumulation de tissu fibreux désorganisé au sein des feuillets.[26]

Une calcification microscopique des feuillets valvulaires peut être observée dès les premiers stades de la maladie et est couramment désignée sous le terme de « sclérose aortique ». Elle commence par la formation de petites vésicules par les macrophages qui piègent le calcium et le phosphore.[27] Par la suite, une calcification dystrophique se produit avec des lésions comprenant, en plus du cholestérol et des cellules inflammatoires, des cristaux d'hydroxyapatite. Le résultat est la formation d'os lamellaire par des cellules d'origine myofibroblastique. Mohler III et ses collègues ont analysé l'ossification hétérotopique dans 347 valves cardiaques excisées chirurgicalement chez 324 patients entre 1994 et 1998. Ils ont constaté que 83% des valves présentaient une calcification dystrophique et 13% avaient une formation osseuse lamellaire mature. Les microfractures étaient présentes dans 92% des valves

ossifiées, et toutes présentaient une néo-angiogenèse. Les protéines morphogénétiques osseuses 2 et 4 (BMP 2/4) étaient exprimées à proximité des infiltrations lymphocytaires dans les valves ossifiées. En outre, des mastocytes ont été détectés, notamment dans les régions athéromateuses. Ils ont conclu que l'ossification hétérotopique, est un phénomène courant dans les maladies valvulaires cardiaques en phase terminale, pouvant être associé à la réparation de microfractures pathologiques.[28]

Présentation clinique de la sténose aortique

Symptômes

Les symptômes cardinaux de la sténose aortique sont la dyspnée, la syncope et l'angor qui surviennent typiquement à l'effort. L'apparition des symptômes marque une étape cruciale dans l'histoire naturelle de la maladie, et est associée à une nette augmentation des événements indésirables, y compris la mort subite.[29]

Une maladie de la valve et du myocarde

Les mécanismes physiopathologiques qui produisent ces symptômes et mènent à un pronostic défavorable ne restent que partiellement élucidés. Des phénomènes comme l'hypertrophie ventriculaire gauche, la fibrose myocardique, l'ischémie focale et sous-endocardique, ainsi que la dysfonction systolo-diastolique sont tous considérés comme une réponse à l'augmentation de la postcharge du ventricule gauche, en lien avec l'obstacle à l'éjection, qui génère les symptômes.[30]

Chez les patients atteints d'une sténose aortique, l'obstruction de la voie de chasse du ventricule gauche entraîne une augmentation de la pression ventriculaire gauche et du stress de la paroi myocardique (wall stress). La réponse adaptative du cœur consiste à augmenter la taille des cardiomyocytes (hypertrophie) plutôt que leur nombre (hyperplasie), entraînant une augmentation de l'épaisseur de la paroi et de la masse cardiaque totale. Ce mécanisme maintient

la fonction systolique du ventricule gauche malgré des pressions ventriculaires gauches élevées.[31] Le schéma de réponse adaptative du cœur dans la sténose aortique est très hétérogène et comprend un épaissement symétrique et asymétrique de la paroi avec ou sans dilatation relative de la cavité ventriculaire gauche. Plusieurs facteurs influencent le profil de l'hypertrophie, notamment le sexe, le syndrome métabolique, l'obésité, le diabète, l'hypertension et la présence d'une maladie coronarienne. [32-34] Une sous-étude analysant les données cliniques et échocardiographiques des participants à l'étude SEAS (Simvastatine et Ezétimibe dans l'aortique Stenosis) a montré que l'hypertension concomitante était associée à une augmentation de la masse ventriculaire gauche et à une prévalence plus élevée de l'hypertrophie.[35] Cioffi et ses collègues ont montré que le schéma concentrique de l'hypertrophie du muscle cardiaque a été associé à une fonction systolique et diastolique plus faible et à un risque plus élevé d'événements cardiaques, y compris la mort subite d'origine cardiaque, par rapport aux patients présentant une géométrie normale ou présentant une hypertrophie excentrique.[36] L'hypertrophie ventriculaire gauche entraîne une augmentation de la résistance vasculaire coronarienne et une diminution de la réserve de flux coronarien (définie comme le rapport entre le débit sanguin coronarien maximal et le débit sanguin coronaire au repos) et un « mismatch » entre l'offre et la demande d'oxygène du myocarde, en particulier pendant l'exercice, qui est responsable de symptômes angineux même en l'absence de maladie coronarienne épicaudique. Dès 1989, Krayenbuehl et ses collègues ont combiné des données angiographiques, hémodynamiques et histopathologiques pour démontrer une hypertrophie des myocytes et une augmentation de la fibrose interstitielle chez les patients atteints de sténose aortique, avec une fraction d'éjection normale et une pression télédiastolique ventriculaire gauche élevée.[37] En 2003, Hein et ses collègues ont franchi un pas de plus en démontrant que la progression de la fibrose interstitielle et de l'apoptose des myocytes entraînent d'abord une augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche, et par

la suite une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, suggérant un lien structure-fonction menant à l'insuffisance cardiaque dans les pathologies à surcharge de pression.[38]

Le processus de fibrose myocardique dans le cœur hypertrophique est souvent attribué à une ischémie récurrente, menant à l'apoptose des cellules myocardiques suivie de cicatrisation et fibrose, souvent qualifiée de "réparatrice". Webber et ses collaborateurs, à l'aide d'un modèle hypertensif, ont prouvé que les myofibroblastes infiltraient le myocarde et produisaient des protéines de la matrice extracellulaire, comme les collagènes de types I et III.[39] Ce processus affecte principalement les fibres sous-endocardiques et médianes, probablement en raison de leur distance vis-à-vis des vaisseaux épicaudiques et de leur exposition à des pressions intraventriculaires élevées. Jusqu'à 38 % des patients avec sténose aortique modérée à sévère présentent une fibrose de la paroi médiane, associée à une hypertrophie avancée et à une multiplication par huit du risque de mortalité.[40]

Approche diagnostique

Échocardiographie transthoracique

L'échocardiographie transthoracique joue un rôle primordial dans la confirmation du diagnostic et la quantification de la sévérité de la sténose aortique. Elle permet d'évaluer visuellement la calcification de la valve aortique et son ouverture, de mesurer les différents paramètres du flux transvalvulaire, et d'évaluer la fonction du ventricule gauche ainsi que l'épaisseur des parois myocardiques. De plus, cet examen est indispensable pour détecter d'autres anomalies valvulaires ou pathologies de l'aorte et il offre des données d'une grande pertinence pronostique. La pratique d'une échocardiographie transthoracique chez les patients qui présentent des signes et des symptômes de sténose aortique est une recommandation de classe I (fortement

recommandé ou indiqué), niveau d'évidence A (évidence forte, basé sur des études randomisées) selon les guidelines européennes et américaines en rigueur. [41, 42]

Les paramètres hémodynamiques principaux évalués lors de l'échocardiographie sont : la vitesse maximale du jet transvalvulaire, le gradient de pression moyen transvalvulaire et la surface d'ouverture de la valve aortique calculée par l'équation de continuité.

La vitesse maximale

La vitesse systolique antérograde maximale à travers la valve aortique sténosée, ou vitesse maximale du jet aortique, est mesurée par Doppler continu (Continuous Wave Doppler, CWD). Une acquisition précise requiert l'utilisation de multiples fenêtres acoustiques pour déterminer la vitesse maximale. La position et l'angle de la sonde échographique sont essentiels car la mesure suppose un angle d'interception parallèle entre le faisceau des ultrasons et la direction du flux sanguin. Pour cette raison, l'utilisation d'une sonde de Doppler continu dédié (PEDOF) en utilisant la fenêtre parasternale droite est fortement recommandée. Cette sonde avec une empreinte diminuée par rapport à une sonde classique permet une meilleure angulation du faisceau d'ultrasons entre les côtes, dans l'espace intercostal. En présence d'un épanchement pleural gauche, la fenêtre acoustique postérieure peut également être utilisée ce qui pourrait être utile chez des patients avec des fenêtres acoustiques classiques de mauvaise échogénicité en raison de l'obésité, d'une maladie pulmonaire, de déformations thoraciques, de lésions cutanées ou de cicatrices chirurgicales.[43] Lors de l'enregistrement de la vitesse maximale transvalvulaire, il est possible de calculer le gradient maximal en se basant sur l'équation simplifiée de Bernoulli :

$$\Delta P_{\max} = 4V_{\max}^2 \quad (1)$$

où ΔP_{\max} est le gradient de pression maximal à travers la valve aortique et V_{\max} est la vitesse maximale du jet transvalvulaire. Toutefois, ce gradient maximal transvalvulaire n'apporte pas

d'information additionnelle pertinente sur la sténose aortique par rapport à la vitesse maximale seule, et n'est donc pas fréquemment utilisé dans la pratique clinique. L'équation simplifiée de Bernoulli ignore la vitesse présténotique du sang ce qui est acceptable quand celle-ci est inférieure à 1m/s car la mise au carré d'un nombre < 1 le rend encore plus petit. Lorsque la vitesse proximale dépasse 1,5 m/s ou que la vitesse transvalvulaire est inférieure à 3,0 m/s, la vitesse proximale doit être intégrée dans l'équation de Bernoulli pour le calcul des gradients maximaux selon la formule suivante :

$$\Delta P_{\max} = 4 (V_{\max}^2 - V_{\text{prox}}^2) \quad (2)$$

où V_{prox} est la vitesse présténotique mesurée en plaçant le volume d'échantillonnage du Doppler Pulsé (Pulsed Wave Doppler, PWD) dans la chambre de chasse du ventricule gauche, aussi proche de la valve aortique que possible, en utilisant la fenêtre apicale, en coupe cinq ou trois cavités.

Le gradient moyen

Le gradient de pression moyen à travers la valve aortique est calculé en moyennant les gradients instantanés sur la période d'éjection systolique. Sur les machines d'échographie commercialisées, le gradient moyen est obtenu en traçant l'enveloppe externe du signal Doppler continue. Pour le calcul du gradient moyen typiquement les vitesses pré-sténotiques sont négligées.

La surface d'ouverture

La surface de l'orifice de la valve aortique également appelée surface effective est calculée à l'aide de l'équation de continuité qui est basée sur le concept selon lequel le volume d'éjection du ventricule gauche passe dans sa totalité par l'orifice aortique sténosé. En échocardiographie, le volume d'éjection est mesuré comme le produit de l'intégrale de temps-vitesse (ITV) du flux et de la surface transversale. L'équation de continuité est donc :

$$A_1 \times ITV_1 = A_2 \times ITV_2 \quad (3)$$

où A_1 est la surface de la chambre de chasse du ventricule gauche ; ITV_1 est l'intégrale de temps-vitesse présténotique ; A_2 est la surface d'orifice de la valve aortique ; et ITV_2 est l'intégrale de temps-vitesse du jet à travers la valve aortique. La surface de la chambre de chasse du ventricule gauche nécessite la mesure précise de son diamètre. Celle-ci est effectuée en vue parasternale long axe, zoomée sur la valve aortique. En supposant que la section transversale de la chambre de chasse est circulaire on peut remplacer la surface A_1 :

$$A_1 = 2\pi \left(\frac{D}{2}\right)^2 \quad (4)$$

où D est le diamètre de la chambre de chasse du ventricule. L'équation de continuité prend donc la forme suivante :

$$A_2 = \frac{2\pi \left(\frac{D}{2}\right)^2 \times ITV_1}{ITV_2} \quad (5)$$

que nous pouvons simplifier comme suit :

$$A_2 = \frac{0.785 D^2 \times ITV_1}{ITV_2} \quad (6)$$

Le seul inconnu dans l'équation est la surface aortique tandis que les autres trois composantes peuvent être calculées par les spectres Doppler respectifs.[44] Un exemple de calcul de la surface aortique en utilisant l'équation de continuité est donnée avec la figure 1.

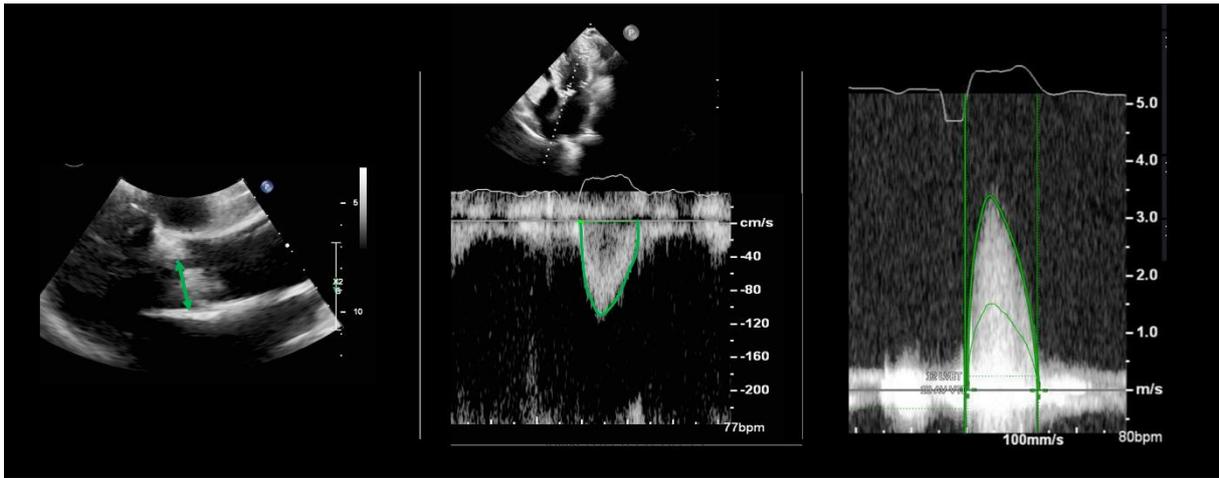


Figure 1. De gauche à droite : Mesure du diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche en coupe parasternale long axe zoomée ; mesure de la vitesse présténotique avec le volume d'échantillonnage du Doppler pulsé positionné dans la chambre de chasse du ventricule gauche ; mesure de la vitesse maximale aortique par la fenêtre acoustique parasternale droite en utilisant la sonde PEDOF. En mesurant le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche à 22 mm, un ITV présténotique de 20 cm un ITV aortique de 62 cm on calcule une surface aortique de 1,2 cm².

Rapport des vitesses et des ITV

Un autre paramètre souvent utilisé lors de l'évaluation de la sténose aortique est le rapport de la vitesse présténotique (V_1) à la vitesse maximale (V_2) appelé aussi indice adimensionnel (dimensionless index ou DI) :

$$DI = \frac{V_1}{V_2} \quad (7)$$

Alternativement les rapports de l'ITV peuvent être utilisés. L'avantage de cette méthode est que ce paramètre est indépendant de la mesure de la chambre de chasse du ventricule gauche.

$$DI = \frac{ITV_1}{ITV_2} \quad (8)$$

où ITV_1 est l'intégrale de temps-vitesse présténotique ; et ITV_2 est l'intégrale de temps-vitesse du jet à travers la valve aortique.

Cathétérisme cardiaque

En 1951, les Gorlins ont introduit une formule pour le calcul de la surface valvulaire aortique, basée sur des observations empiriques. [45]

$$A = \frac{\dot{Q}}{C_c \times C_v \times \sqrt{2gh}} \quad (9)$$

où A est la surface de l'orifice valvulaire ; \dot{Q} est le débit cardiaque ; Cc est le coefficient de contraction de l'orifice, qui prend en compte la tendance des fluides à s'écouler principalement au centre de l'orifice rendant ainsi l'orifice physiologique plus petit que l'orifice anatomique ; Cv est le coefficient de perte de vitesse, qui prend en compte le fait que toute la pression transvalvulaire n'est pas convertie en débit en raison de la perte de vitesse attribuable à la friction ; g est l'accélération due à la gravité et h est le gradient de pression transvalvulaire. Les coefficients Cc et Cv sont essentiels pour l'exactitude de la formule, mais ils n'ont jamais été déterminés de manière formelle pour les valves cardiaques humaines. Dans leur étude originale, les Gorlins ont utilisé une constante empirique pour mieux faire correspondre les surfaces valvulaires mitrales calculées au cathétérisme à celles de 11 patients, mesurées lors d'autopsies ou d'opérations cardiaques. Pour les autres 3 valves, notamment pour la valve aortique, cette constante n'a jamais été élaborée. Ainsi, la supposition que les coefficients pour les valves aortique, pulmonaire et tricuspide sont égaux à 1 est en réalité une approximation.[46]

Pour obtenir une surface valvulaire aortique plus précise, étant donné que le flux à travers la valve aortique ne se produit que pendant la systole, le débit cardiaque est souvent divisé par la période d'éjection systolique réelle (la période allant de l'ouverture à la fermeture de la valve aortique) multipliée par la fréquence cardiaque. En accord avec la formule de Gorlin et en intégrant une constante combinée de 44,3 pour Cc et Cv, la surface valvulaire aortique (A) peut être calculée comme suit :

$$A = \frac{\dot{Q} / (TE_j \times FC)}{44,3 \times \sqrt{GM}} \quad (10)$$

où \dot{Q} est le débit cardiaque ; TE_j est le temps d'éjection ; FC est la fréquence cardiaque ; GM est le gradient moyen de pression mesuré entre l'aorte et le ventricule gauche.

Mesure du débit cardiaque

Pour calculer le débit cardiaque de manière invasive, on peut utiliser deux méthodes différentes : la méthode de thermodilution et la méthode de Fick. La méthode de thermodilution repose sur l'injection d'un bolus d'un indicateur thermique (habituellement du sérum salé froid) et la mesure, par la suite, des variations de température à un point spécifique du circuit circulatoire, typiquement dans l'artère pulmonaire. Une sonde à ballonnet de type Swan-Ganz est introduite via une veine périphérique (brachiale) ou centrale (fémorale ou jugulaire) et avancée dans l'oreillette droite, le ventricule droit, et enfin dans l'artère pulmonaire. Un volume défini (habituellement 10 ml) de sérum salé froid est injecté rapidement dans l'oreillette droite. Un capteur thermique situé à l'extrémité distale de la sonde détecte le changement de température lorsque le bolus froid traverse l'artère pulmonaire. Le changement de température en fonction du temps génère une courbe de thermodilution. L'aire sous cette courbe est inversement proportionnelle au débit cardiaque. Plusieurs injections sont généralement effectuées et une moyenne de 3 à 5 injections est calculée pour améliorer la précision.[47] Cependant la méthode de thermodilution est moins précise chez les patients à bas débit cardiaque, avec une régurgitation tricuspидienne importante, avec des shunts intracardiaques et en rythme cardiaque irrégulier.[46, 48]

La méthode de Fick repose sur le principe de la conservation de masse pour l'oxygène, selon lequel la consommation d'oxygène est égale au produit du débit cardiaque multiplié par la différence de concentration artérielle et veineuse en oxygène. On peut exprimer cette relation par l'équation suivante :

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q} \times (CaO_2 - C\bar{v}O_2) \quad (11)$$

ou $\dot{V}O_2$ est la consommation d'oxygène ; CaO_2 est la concentration artérielle d'oxygène ; $C\bar{v}O_2$ la concentration veineuse d'oxygène.

Le débit cardiaque est donc calculé comme suit :

$$\dot{Q} = \frac{\dot{V}O_2}{(CaO_2 - C\bar{v}O_2)} \quad (12)$$

Pour la pratique clinique cette équation peut être transformée comme suit :

$$\dot{Q} = \frac{\dot{V}O_2}{(SaO_2 - S\bar{v}O_2) \times 1.36 \times |Hb|} \quad (13)$$

où \dot{Q} est le débit cardiaque ; $\dot{V}O_2$ est la consommation d'oxygène ; SaO_2 et $S\bar{v}O_2$ sont les saturations d'oxygène dans le sang artériel et veineux mêlé respectivement ; $|Hb|$ est la concentration d'hémoglobine ; et 1.36 une constante qui ajuste pour la capacité de transport d'oxygène par l'hémoglobine. La SaO_2 est mesuré dans un prélèvement de sang par ponction artérielle tandis que la $S\bar{v}O_2$ est mesurée dans l'artère pulmonaire en utilisant le port distal du cathéter Swan-Ganz lors du cathétérisme droit. Dans la pratique clinique la consommation d'oxygène n'est pas mesurée directement mais estimée par le biais de tableaux qui tiennent en compte l'âge, le sexe et la surface corporelle du patient. On parle alors de la méthode de Fick indirecte. Néanmoins, ces approximations peuvent entraîner des erreurs significatives au calcul du débit cardiaque.[46] Au final, l'étalon or est la méthode de Fick direct, suivie de la thermodilution et finalement de la méthode de Fick indirect.

Mesure du gradient de pression transvalvulaire

Pour mesurer le gradient de pression à travers la valve aortique la mesure simultanée de la pression dans le ventricule gauche et dans l'aorte ascendante est nécessaire. La technique la plus fiable est l'insertion d'un cathéter en forme de queue de cochon à double lumière (dual-lumen pigtail Langston) dans le ventricule gauche par voie rétrograde à travers la valve aortique. Une

tête de pression est connectée à la lumière dont l'ouverture se trouve à l'extrémité du cathéter dans le ventricule gauche, et une 2e tête de pression est connectée à la lumière dont l'ouverture se trouve dans l'aorte ascendante. Deux courbes de pression ; ventriculaire gauche et aortique sont enregistrées simultanément (Figure 2). Pour s'assurer de l'absence d'erreur liée au zéro de basse, il est bénéfique de faire une seconde série de mesures en inversant les têtes de pression. À la fin de l'examen il est primordial de retirer le cathéter dans l'aorte ascendante et obtenir de nouveau les deux courbes de pression qui, dans cette position, doivent être parfaitement superposables excluant ainsi toute erreur de mesure lié au dumping, kinking ou présence de bulles d'air dans une lumière (Figure 3).[46] Alternativement, deux cathéters en forme de queue de cochon (pigtail) sont placés respectivement dans le ventricule gauche et dans l'aorte ascendante, et sont connectés à deux têtes de pression séparées. On obtient alors de façon similaire un enregistrement simultané des courbes de pression dans le ventricule gauche et l'aorte. On peut encore utiliser un long introducteur de 70 cm qui depuis l'artère fémorale voire la radiale arrive au niveau de la crosse aortique ou dans l'aorte ascendante. On y insère un cathéter en queue de cochon de plus petit diamètre (habituellement 4F) que l'on positionne dans le ventricule gauche ce qui permet d'avoir des courbes simultanées de pression.

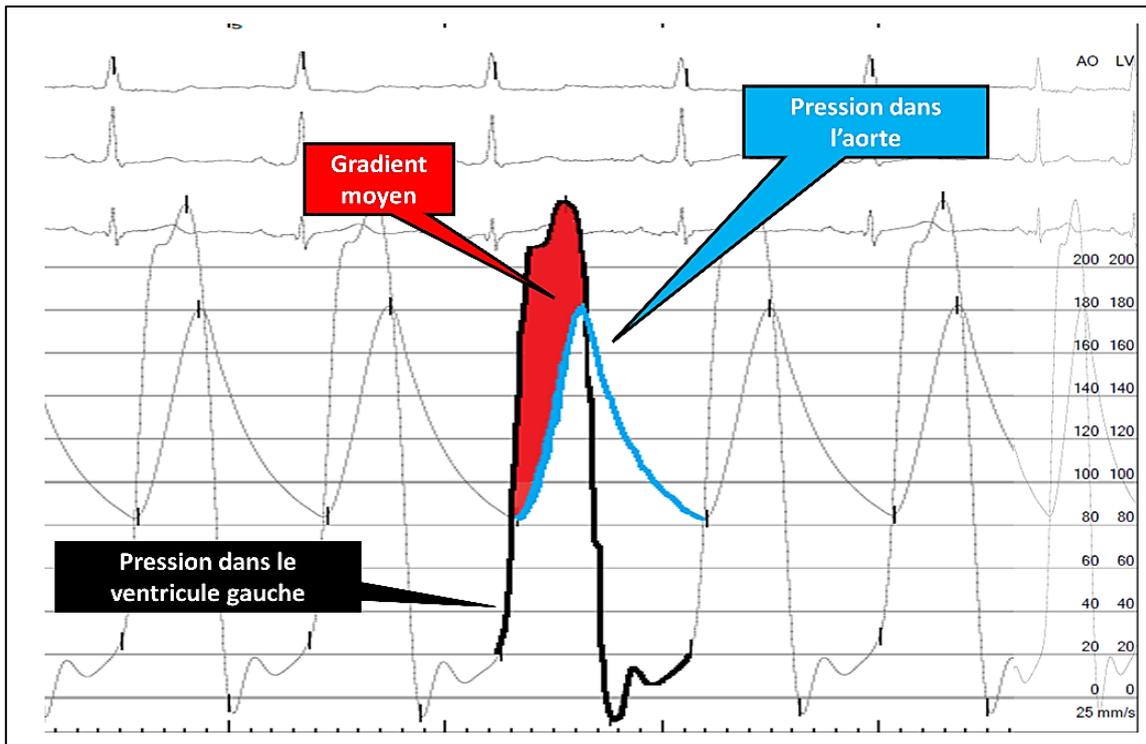


Figure 2. Enregistrement simultané de la pression dans le ventricule gauche (courbe noire) et l'aorte ascendante (courbe bleue). Le gradient moyen est calculé par la surface entre les deux courbes (en rouge).

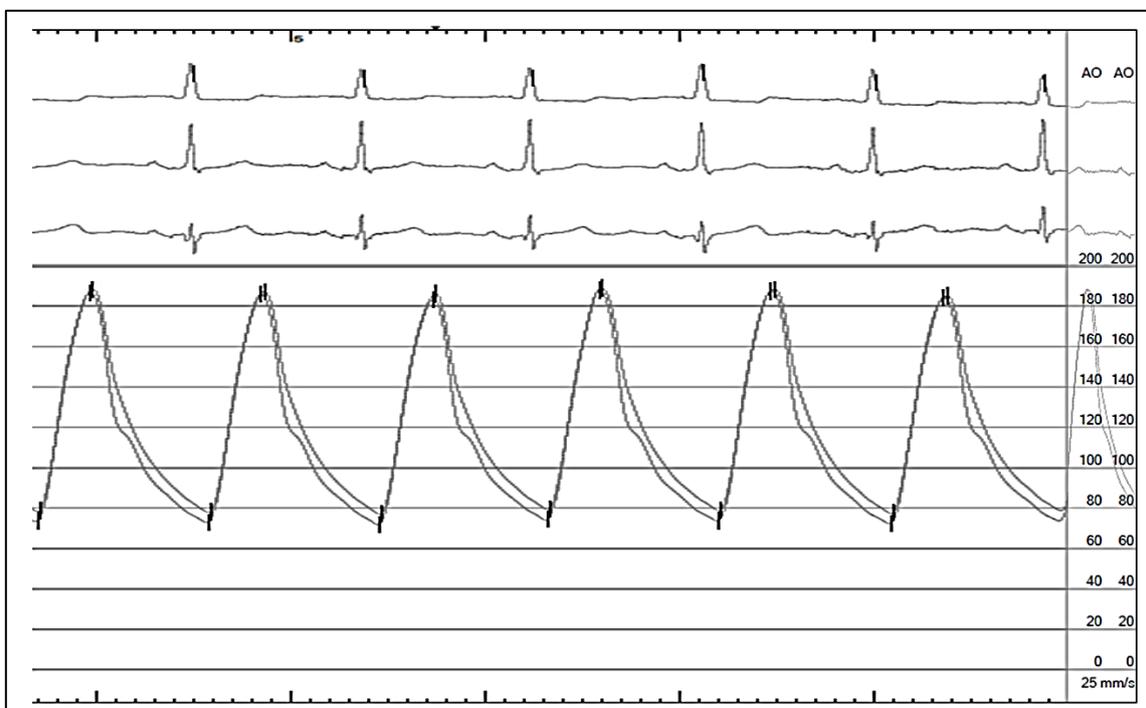


Figure 3. Enregistrement simultané de la pression dans les deux lumières d'un cathéter à double lumière après son retrait dans l'aorte ascendante, montrant une superposition des deux courbes.

Le score calcique de la valve aortique

Le score calcique de la valve aortique est mesuré lors d'un CT thoracique natif (sans produit de contraste) à l'aide d'un logiciel dédié. Ils existent des seuils différents pour les hommes (probable à > 2000 unités Agatston, très probable à > 3000 U Agatston) et les femmes (probable > 1200 unités Agatston, très probable à > 1600 U Agatston) pour considérer une sténose aortique sévère.[41, 49]

Quantification de la sténose aortique

Selon les recommandations européennes et nord-américaines en vigueur, les paramètres principaux pour déterminer la sévérité de la sténose aortique sont la vitesse aortique maximale, le gradient de pression transvalvulaire moyen et la surface aortique indexée et non indexée à la surface corporelle. Les rapports des vitesses présténotique/maximale ou des ITV (intégrale temps/vitesse) respectifs peuvent être utilisés comme des indices complémentaires. [41, 42, 44] Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** résume les paramètres qu'on utilise pour quantifier la sténose aortique et les seuils pour les différents degrés de sténose.

	<i>Sclérose aortique</i>	<i>discrète</i>	<i>modérée</i>	<i>sévère</i>	<i>très sévère</i>
<i>V max (m/s)</i>	≤ 2.5	2.6 - 2.9	3 - 4	> 4	> 5
<i>Gradient moyen (mmHg)</i>		< 20	20 - 40	>40	> 60
<i>Surface (cm²)</i>		> 1.5	1 - 1.5	< 1	
<i>Surface indexée (cm²/m²)</i>		> 0.85	0.6 - 0.85	< 0.6	
<i>Rapport des vitesses/ITV</i>		> 0.5	0.25 – 0.5	< 0.25	

Tableau 1. Classification de la sévérité de la sténose aortique. Adapté de Baumgartner et al. [44]

Cependant, dans la pratique clinique les paramètres de sévérité de la sténose aortique sont souvent discordants.[50] En intégrant le volume d'éjection ventriculaire gauche indexée à la

surface corporelle (stroke volume index, SVi) dont la valeur normale est définie de façon arbitraire à 35 ml/m² et la fraction éjection ventriculaire gauche (préservée ou abaissée) on distingue les cas de figure suivants :

1. Sténose aortique à haut gradient :

Le gradient moyen est > 40 mmHg, la vitesse maximale est > 4 m/s, et la surface aortique < 1 cm². Le diagnostic de la sténose aortique sévère est posé, aucun paramètre supplémentaire ne doit être considéré et aucune investigation supplémentaire est nécessaire.

2. Sténose aortique à bas débit et bas gradient :

2a. Avec fraction d'éjection diminuée à < 50% (dite classique).

L'équation de Gorlin suggère que le gradient moyen transvalvulaire est proportionnel au carré du débit cardiaque. Dans ce sous-groupe de patients on observe un flux transvalvulaire diminué (SVi < 35 ml/m²) en raison d'une diminution de la FEVG qui peut être secondaire à l'augmentation chronique de la postcharge par la sténose aortique ou à une cardiopathie ischémique, hypertensive ou autres. Typiquement ces patients ont une Vmax < 4 m/s, un gradient moyen < 40 mmHg et une surface aortique < 1 cm² ou < 0,6 cm²/m². Il est important de différencier les patients qui souffrent d'une sténose aortique sévère fixe des patients qui présentent une sténose aortique pseudo-sévère. Dans cet objectif, une échocardiographie de stress à faible dose de dobutamine est effectuée. Dans le cas d'une vraie sténose aortique l'augmentation du débit cardiaque (qui doit être > 20 %) entraîne une augmentation du gradient moyen transvalvulaire sans augmentation concordante de la surface aortique. Dans le cas contraire, qu'on appelle pseudo-sténose, l'augmentation du débit cardiaque entraîne une augmentation de la surface aortique (d'au moins 0,3 cm²) avec une faible variation du gradient moyen transvalvulaire. En cas d'absence de réserve contractile ventriculaire gauche significative (augmentation du débit de < 20%) la surface aortique projetée à un flux normalisé ou le score calcique de la valve aortique peuvent être utilisés.[41, 51]

2b. Avec fraction d'éjection préservée à $\geq 50\%$ (dite paradoxale)

Cette entité a été décrite pour la première fois par Hachicha et ses collègues en 2007.[52] Plusieurs facteurs peuvent diminuer le remplissage du ventricule gauche et contribuer ainsi à un faible débit cardiaque malgré une fraction éjection préservée : une hypertrophie concentrique prononcée du ventricule gauche, une dysfonction diastolique, une fibrillation auriculaire, une valvulopathie mitrale ou tricuspidiennne ainsi qu'une dysfonction du ventricule droit. [53] Cette entité est plus souvent retrouvée chez des personnes très âgées, de sexe féminin et avec une petite surface corporelle présentant une hypertrophie ventriculaire gauche et une cavité de petite taille. Les patients de ce sous-groupe ont typiquement une $V_{max} < 4$ m/s, un gradient moyen < 40 mmHg, une surface aortique < 1 cm² soit $< 0,6$ cm²/m², une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 50 % et un volume d'éjection ≤ 35 ml/m². Actuellement la prévalence de la sténose aortique paradoxale est estimée à < 10 %.[54] Son pronostic reste un sujet de débat ; certaines études montrent une mortalité comparable à la sténose aortique sévère à haut gradient[55, 56] et d'autres à la sténose aortique modérée.[57, 58]

Discordances inertes des mesures du gradient et de la surface aortique à l'échocardiographie et au cathétérisme cardiaque.

Le gradient moyen aortique à l'échocardiographie est calculé par l'équation simplifiée de Bernoulli en mesurant la vitesse du sang au niveau de la vena contracta. La vena contracta est la zone de convergence maximale du flux sanguin et se trouve en amont de l'orifice anatomique de la valve aortique. Pendant la systole, au niveau de la vena contracta, l'énergie cinétique augmente et l'énergie de pression diminue avec une dissipation partielle de l'énergie par l'accélération du flux, les pertes visqueuses, la friction et la formation de tourbillons (vortex). Le résultat est la génération d'un gradient de pression transvalvulaire. Le gradient à l'échographie, calculé au niveau de la vena contracta, suppose que la perte de pression survenue au niveau de la vena contracta n'est jamais récupérée. Or, en amont de la vena contracta le flux

du sang décélère, devient laminaire et une partie de l'énergie cinétique est retransformée en énergie de pression. Ainsi une partie de la perte de pression est progressivement récupérée, ce phénomène est connu sous le nom de récupération de pression et est propice à la mesure du gradient moyen à l'échographie. Le gradient moyen mesuré au cathétérisme cardiaque tient en compte le phénomène de la récupération de pression en mesurant directement la pression dans le ventricule gauche est dans l'aorte ascendante, sous réserve que le cathéter aortique est placé distalement à la jonction sinotubulaire et non pas dans la racine aortique. Par conséquent, en théorie, le gradient de pression au cathétérisme cardiaque est toujours inférieur au gradient à l'échographie et la surface aortique à l'échographie est théoriquement toujours plus petite que la surface aortique au cathétérisme cardiaque. (Figure 4) En outre, les pertes liées à l'accélération du flux, à la viscosité du sang, la friction et la formation de tourbillons qui sont omis dans l'équation de Bernoulli simplifiée sont bien pris en compte lors de la mesure directe du gradient de pression au cathétérisme. Ainsi, les discordances des gradients entre les deux méthodes persistent même après la correction apportée pour le phénomène de récupération de pression.[59]

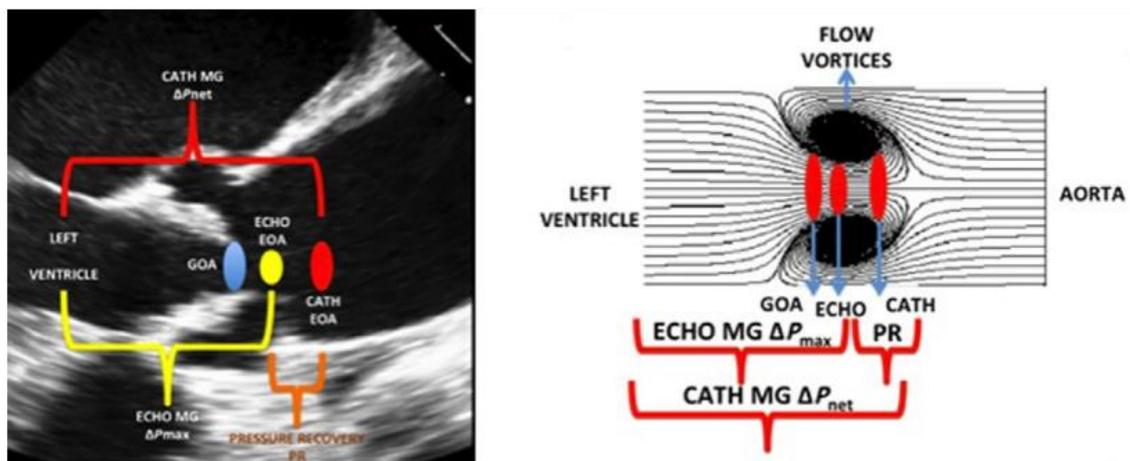


Figure 4. Impact du phénomène de la récupération de pression à la mesure du gradient moyen et de la surface aortique à l'échocardiographie et au cathétérisme cardiaque. Reproduit par Abbas et al. [59].

But du présent travail

Le but est de comparer le gradient moyen entre deux configurations distinctes de mesures réalisées lors du cathétérisme cardiaque gauche qu'on désignera désormais « condition 1 » et « condition 2 » (pour les détails techniques cf. méthodes et discussion).

Comparer les critères de sévérité de la sténose aortique entre le cathétérisme cardiaque, l'échocardiographie transthoracique et le score calcique de la valve aortique.

Méthodes

Population étudiée

Septante trois patients qui ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit et gauche, une échocardiographie transthoracique et un scanner aortique (CT) entre mars 2017 et octobre 2020 ont été inclus. Les données du cathétérisme cardiaque ont été collectées de manière prospective tandis que les données échocardiographiques ont été collectées prospectivement et examinées rétrospectivement. Les données CT ont été collectées rétrospectivement. Toutes ces données font partie de la base de données du registre prospectif sténose aortique (Protocole 10-137, mis à jour en 2018)

Nombre total de patients	73
<i>Hommes</i>	42 (58%)
<i>Femmes</i>	31 (42%)
Age (ans)	81 ± 7
Surface corporelle (m²)	1.9 ± 0.2
IMC (kg/m²)	27.5 ± 5.5
NYHA classe fonctionnelle	
<i>I</i>	5 (9.2%)
<i>II</i>	9 (16.7%)
<i>III</i>	33 (61.1%)
<i>IV</i>	7 (13%)
Maladie coronarienne	
<i>Aucune</i>	25 (35.2%)
<i>Un vaisseau</i>	14 (19.8%)
<i>Deux vaisseaux</i>	17 (23.9%)
<i>Trois vaisseaux</i>	15 (21.1%)
Diabète	23 (31.5%)
Hypertension artérielle	54 (74%)
Fibrillation auriculaire	29 (39,7%)
Régurgitation mitrale	
<i>Aucune</i>	29 (40.9%)
<i>Discrète</i>	34 (47.9%)
<i>Discrète à modérée</i>	5 (7 %)
<i>Modérée</i>	3 (4.2%)

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée

Echocardiographie

Les échocardiographies transthoraciques ont été réalisées selon les recommandations européennes en vigueur à l'aide de deux échographes disponibles dans le commerce ; Philips EPIQ avec une sonde X5-1 (Philips Medical Systems) et GE Vivid E95 avec une sonde M5SC-D (GE Healthcare). Toutes les mesures ont été effectuées conformément aux recommandations européennes. La surface de la valvule aortique a été calculée à l'aide de l'équation de continuité (équation 6). Plusieurs fenêtres acoustiques ont été utilisées pour intercepter la vitesse

maximale du jet transaortique, y compris la fenêtre parasternale droite. Les gradients de pression ont été calculés à l'aide de la formule simplifiée de Bernoulli (équation 1). Les mesures Doppler ont été enregistrées comme une moyenne de 3 battements en rythme sinusal ou de 5 battements chez un patient présentant une fibrillation auriculaire.

Cathétérisme cardiaque

Le cathétérisme cardiaque droit et gauche a été réalisé dans la majorité des cas via une veine de l'avant-bras droit et l'artère radiale droite. D'autres sites d'accès ont été utilisés si nécessaire (Tableau 3).

Site d'accès veineux	N=73 (%)	Site d'accès artériel	N=73 (%)
Veine humérale droite	54 (74)	Artère radiale droite	54 (74)
Veine humérale gauche	5 (7)	Artère radiale gauche	7 (10)
Veine fémorale droite	13 (18)	Artère fémorale droite	11 (15)
Veine fémorale gauche	1 (1)	Artère fémorale droite	1 (1)
Calibre de l'introducteur veineux		Calibre de l'introducteur artériel	
7 French	29 (40)	6 French	67 (92)
6 French	44 (60)	5 French	6 (8)

Tableau 3. Sites d'accès du cathétérisme cardiaque droit et gauche et calibre des introducteurs.

Une sédation consciente et des analgésiques intraveineux ont pu être administrés pour le confort des patients. Un cathéter Arrow (Arrow International, Reading, PA, USA) ou Swan Ganz (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) a été utilisé pour le cathétérisme cardiaque droit. Le passage rétrograde de la valve aortique a été réalisé selon les techniques habituelles (cathéter JR 4 ou AL1 avec guide droit) avec échange par la suite pour un cathéter en queue de cochon à double lumière (Langston, Teleflex, Morrisville, NC, USA). Quand cela n'a pas été possible (non-disponibilité du cathéter Langstone), un cathéter en queue de cochon dans le ventricule gauche et un dans l'aorte ascendante ont été utilisés à la place pour mesurer les gradients transvalvulaires. Le port de chaque lumière du cathéter Langston a été connecté à une tête de pression séparée, puis rincé et le zéro des pressions a été fait de manière simultanée. Après

l'enregistrement simultané des courbes de pression dans le ventricule gauche et dans l'aorte ascendante proximale (étiqueté « condition 1 »), la tête de pression connectée à la lumière aortique a été connectée à la lumière ventriculaire et vice versa. Un nouvel enregistrement simultané des pressions a été par la suite enregistré et étiqueté comme « condition 2 ».



Figure 5. Le cathéter à double lumière Langston

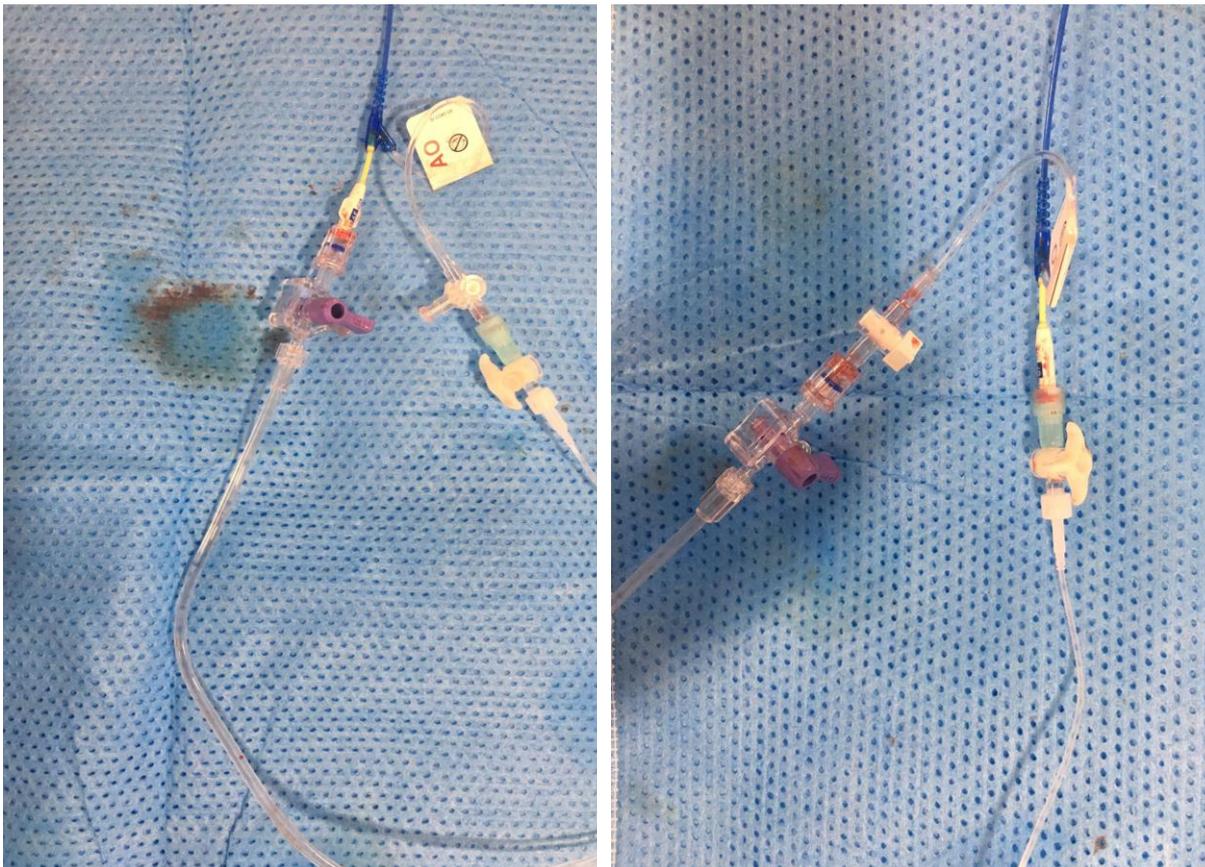


Figure 6. Exemple des connexions des tubulures à un cathéter à double lumière Langston selon condition 1 (image de gauche) et condition 2 (image de droite) soit avec une inversion des tubulures entre les 2 situations

Après les deux enregistrements des pressions ventricule gauche/aorte ascendante, le cathéter à double lumière a été retiré dans l'aorte ascendante et un nouvel enregistrement simultané des pressions a été enregistré en changeant à nouveau les deux têtes de pressions. Les gradients moyens ont été calculés par la zone située entre les deux courbes de pression à l'aide d'un logiciel dédié (Figure 2). La surface valvulaire aortique au cathétérisme a été calculée selon la formule de Gorlin (équation 13). Le débit cardiaque a été calculé selon la méthode indirecte de Fick, dans laquelle la consommation d'oxygène est estimée sur la base de nomogrammes spécifiques à l'âge et au sexe. Les mesures hémodynamiques de la population étudiée sont démontrées dans le Tableau 4.

Pression artérielle pulmonaire moyenne (mmHg)	22.4 ± 7.76
Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (mmHg)	12 ± 6.8
Débit cardiaque (L/min)	4.4 ± 1
Index cardiaque (L/min/m ²)	2.4 ± 0.5
Volume d'éjection (ml/beat/)	61 ± 17
Volume d'éjection indexé (ml/beat/m ²)	33 ± 8

Tableau 4. Mesures hémodynamiques de la population étudiée au cathétérisme cardiaque.

CT aortique

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner aortique dans le cadre du protocole d'évaluation standard de la sténose aortique. Le score calcique aortique a été calculé à l'aide de la méthode Agatston avec un logiciel dédié et les résultats ont été exprimés en unités Agatston.

Analyses statistiques

Les variables continues ont été testées visuellement pour vérifier leur normalité. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne ± écart type, de médiane (25^{ème} à 75^{ème} percentile) ou de pourcentage, selon le cas. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les valeurs ont été comparés initialement par des tests pour détecter des différences significatives et par la suite en utilisant le coefficient de corrélation intraclass (ICC) et les intervalles de confiance (CI) à 95% sur la base d'un modèle à effets mixtes à deux

facteurs en recherchant l'accord absolu, avec les valeurs des mesures uniques rapportées. Pour les différences entre les résultats des examens, le biais et les limites d'accord (définies comme ± 1.96 écart type) ont été rapportées et visualisées en utilisant la méthode de Bland-Altman. [60] Les données manquantes n'ont pas été remplacées. Le coefficient Kappa de Cohen a été utilisé pour mesurer la concordance entre les différentes méthodes.

Résultats

Population étudiée

Au total, 73 patients ont été inclus. L'âge moyen de la population étudiée était de 81 ± 7 ans et 58% étaient des hommes. Sur le plan clinique, 74% se trouvaient en classe fonctionnelle NYHA ≥ 3 et 75% avaient une maladie coronarienne concomitante. La majorité des patients étaient hypertendus (74%) et environ 40% parmi eux avaient des antécédents de fibrillation ou de flutter auriculaire. Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées au

Tableau 2.

Discordances entre les deux « conditions » étudiés au cathétérisme cardiaque

Nous avons trouvé une différence statistiquement significative entre les valeurs du gradient moyen mesurées lors de la « condition 1 » et lors de la « condition 2 » (32.2 ± 11.8 vs. 29.7 ± 9.7 mmHg, $t = 2.678$, $p = 0.009$). La corrélation entre les deux conditions invasives était modérée (ICC = 0.68, 95% CI = 0.53 – 0.79) (Figure 7). Le biais objectivé, calculé comme la différence moyenne des mesures des gradients moyens entre les deux conditions, était de seulement 2.7 mmHg (CI 0.69 à 4.69 mmHg) cependant avec des limites d'accord (limits of agreement, LOA) larges et cliniquement pertinents (LOA entre -14.1 et +19.46 mmHg) comme démontré au

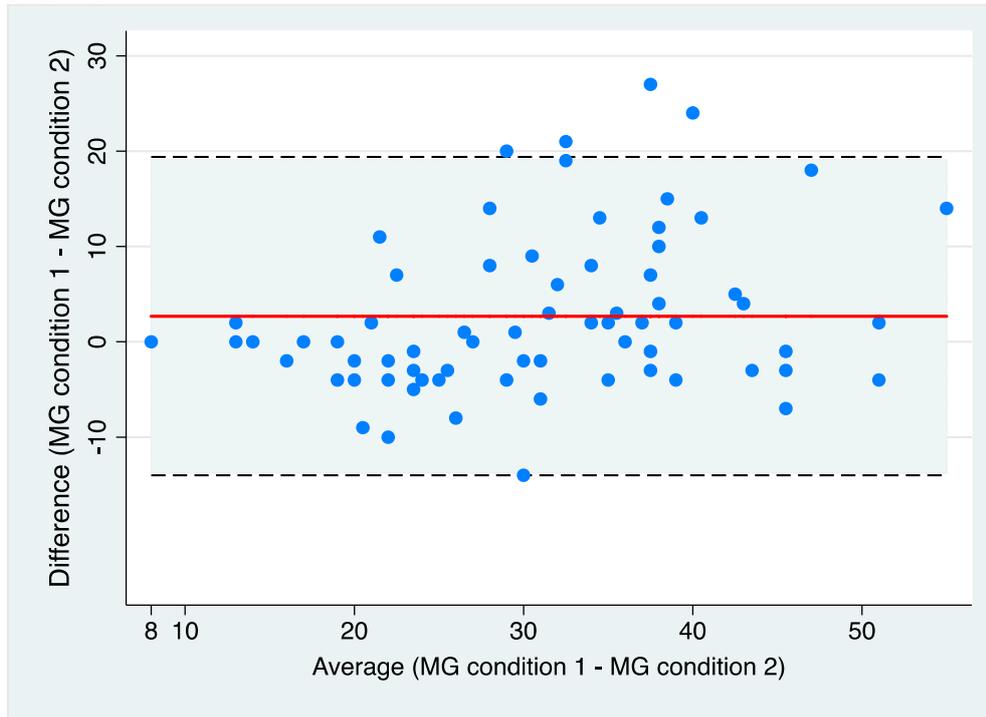


Figure 8).

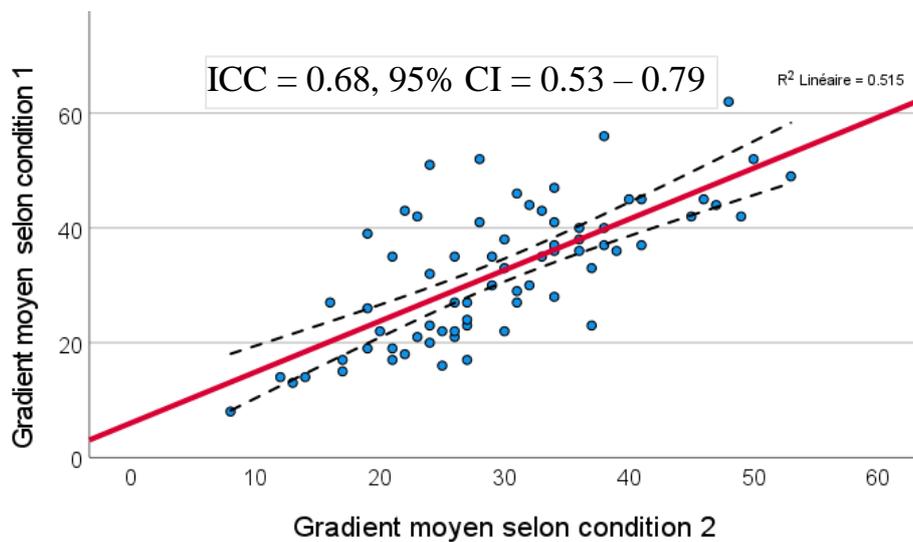


Figure 7. Corrélation entre les gradients moyens mesurés en « condition 1 » et « condition 2 ». La ligne rouge démontre la ligne de régression, les lignes pointillés démontrent les intervalles de confiance à 95 %.

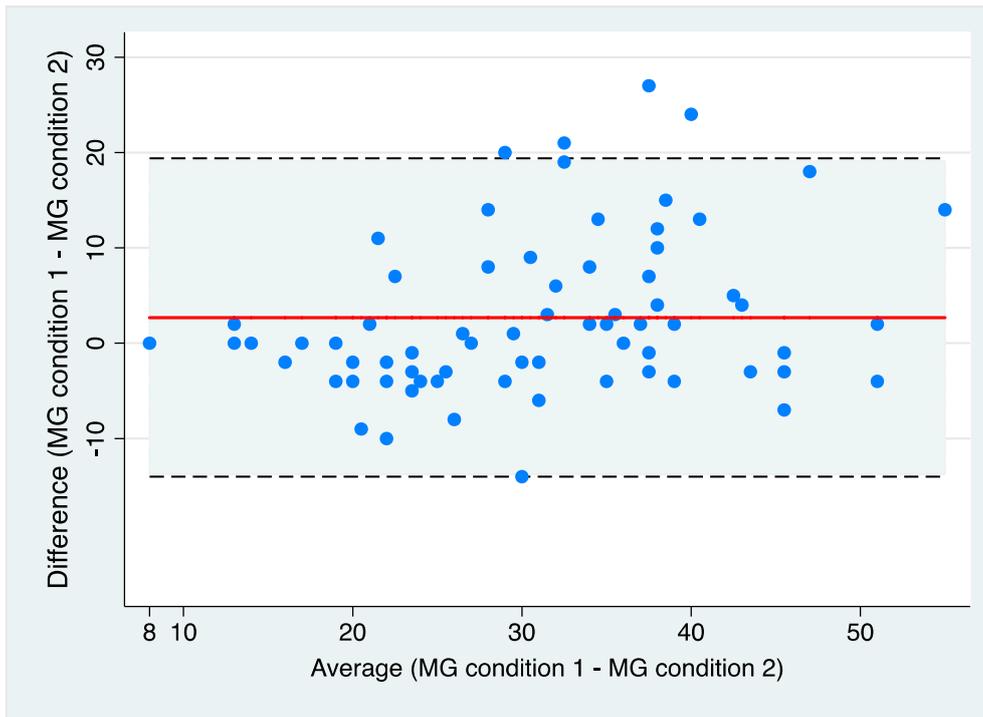


Figure 8. Graphique de Bland-Altman démontrant les différences des gradients moyens mesurés selon « condition 1 » et « condition 2 ». la ligne rouge indique le biais de 2.7 mmHg. Les lignes pointillées indiquent les limites d'accord de -14.1 mmHg et 19.46 mmHg.

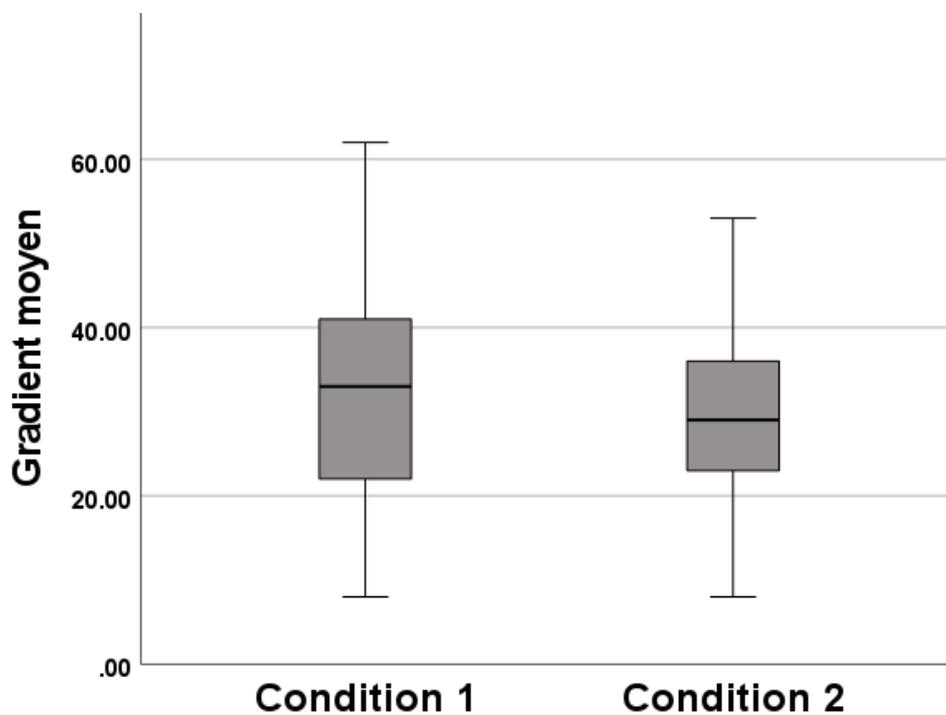


Figure 9. Boite à moustaches de la distribution des gradients moyens selon "condition 1" et "condition2". La ligne centrale de chaque boîte indique la médiane, les bords de la boîte représentent le premier et le troisième quartile, et les moustaches s'étendent jusqu'aux valeurs minimales et maximales.

Concernant le diagnostic d'une sténose aortique sévère (sur la base d'une valeur limite de 40 mmHg), l'accord entre la « condition 1 » et la « condition 2 » était modéré (coefficient Kappa de Cohen $\kappa = 0.46 \pm 0.11$, $p < 0.001$) et représentait 80% des cas, avec un accord attendu lié au hasard de 63%. En effet, le nombre de patients qui avaient une sténose aortique sévère selon la « condition 1 » était le double ($n=22$) par rapport à la « condition 2 » ($n=10$).

Notons que les deux « conditions » ont été effectuées lors de la même procédure et les conditions hémodynamiques n'étaient pas significativement différentes comme démontré par le manque de différence significative entre la pression mesurée dans l'aorte ascendante lors de la « condition 1 » et la « condition 2 » (144 ± 28.8 mmHg vs 142.5 ± 27.6 mmHg, $t=1.213$, $p=0.23$).

Dans certains cas de différence significative entre les 2 conditions, on a pu mettre en évidence un kinking du cathéter Langston qui affecte davantage la seconde lumière, plus fine et exposée. (Figure 10) Dans d'autres cas on peut suspecter que les tortuosités anatomiques ont pu jouer un rôle.

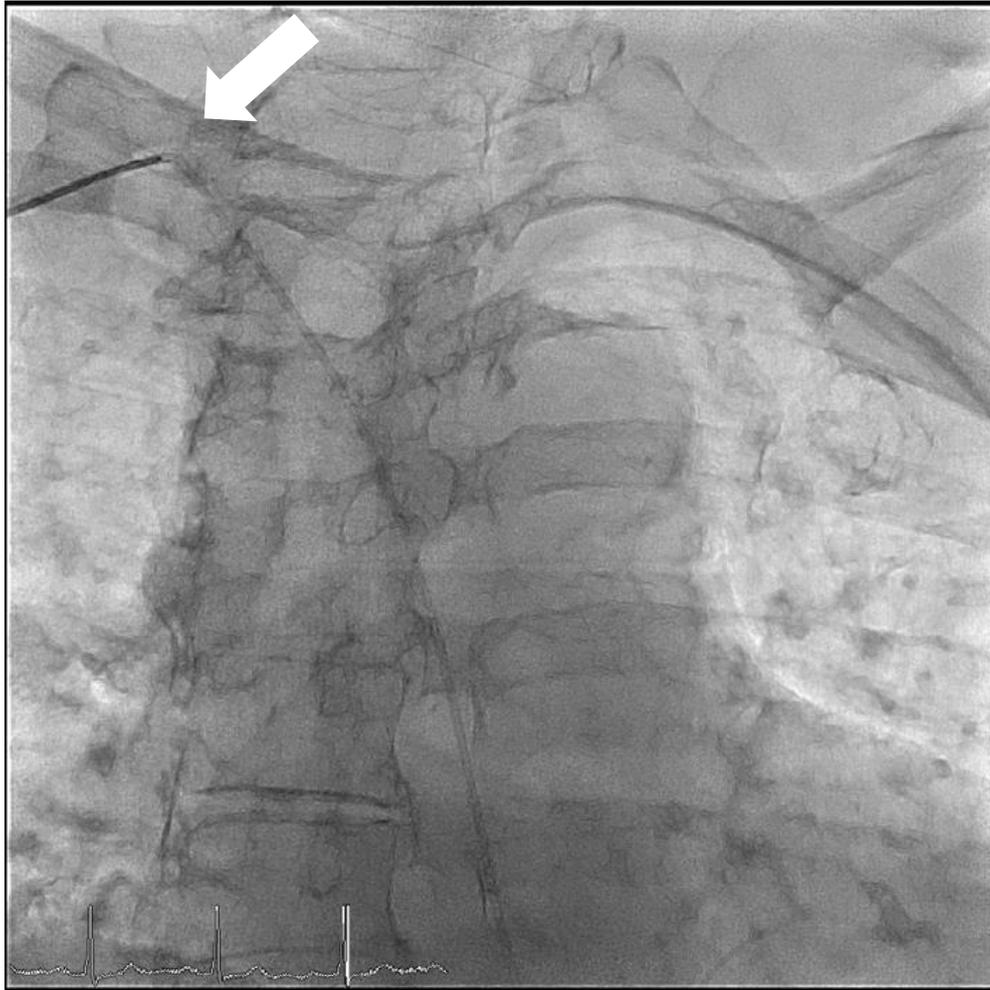


Figure 10. Image de fluoroscopie lors du cathétérisme cardiaque. On note le kinking du cathéter Langston (flèche).

Une différence statistiquement significative a été également retrouvée entre le gradient moyen mesuré selon la « condition 1 » et le gradient moyen à l'échocardiographie transthoracique (32.2 ± 11.8 vs 28.7 ± 9.7 mmHg, $t=2.925$, $p=0.005$). La corrélation entre les deux méthodes était modérée (ICC = 0.54. CI = 0.35 - 0.69) Figure 11. Le biais était de 3.37 mmHg, CI = 1.073 - 5.669, mais avec des limites d'accord larges et cliniquement pertinents (LOA entre - 16.187 et 22.929 mmHg) Figure 12.

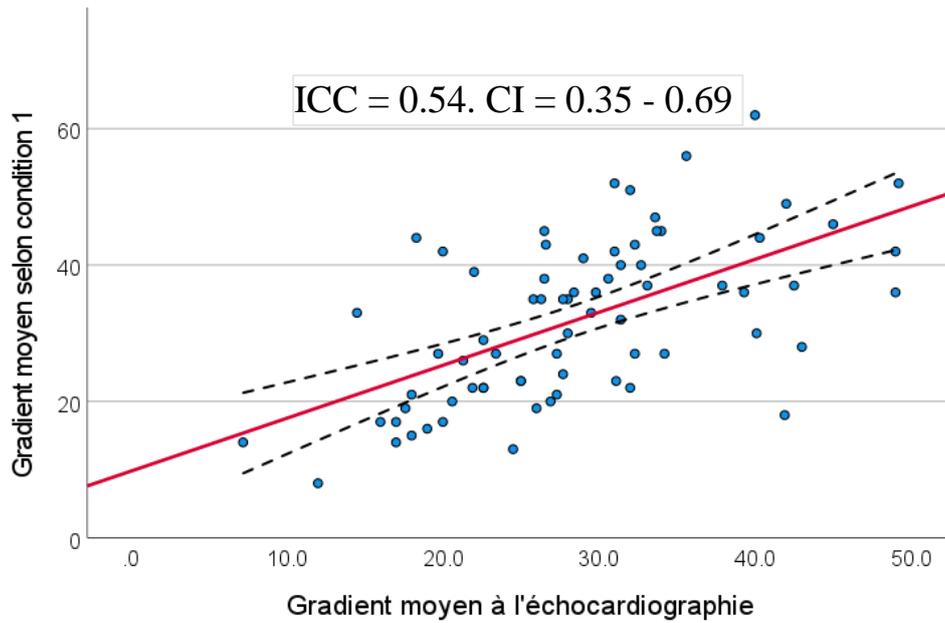


Figure 11. Corrélation entre les gradients moyens mesurés en « condition 1 » et échocardiographie. La ligne rouge démontre la ligne de régression, les lignes pointillés démontrent les intervalles de confiance à 95 %.

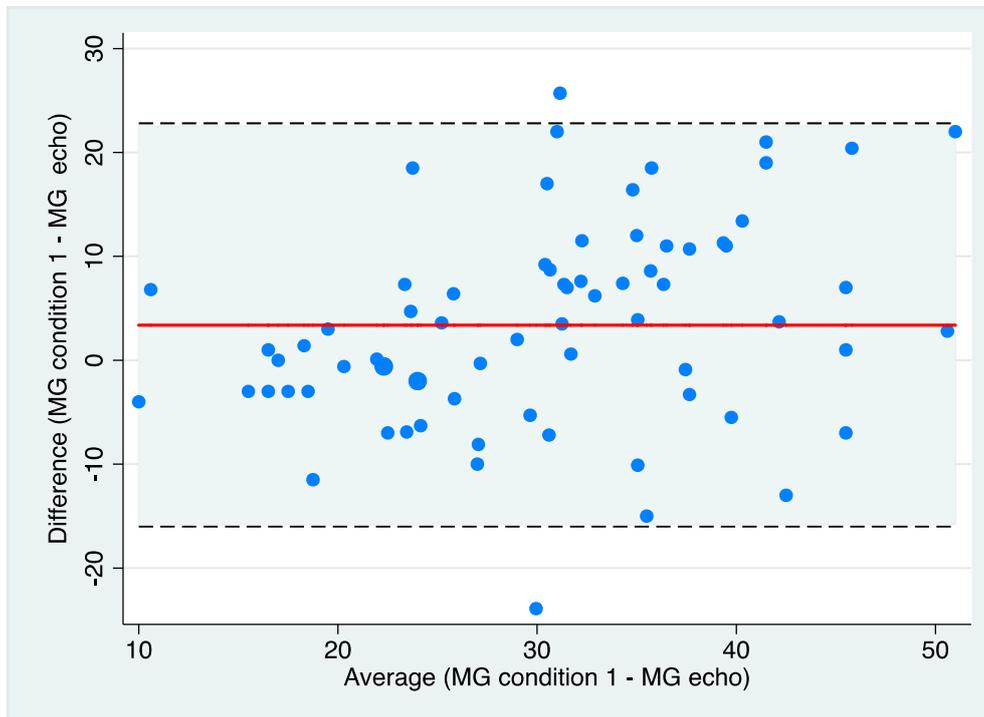


Figure 12. Graphique de Bland-Altman démontrant les différences des gradients moyens mesurés selon « condition 1 » et en échocardiographie. La ligne rouge indique le biais de 3.37 mmHg. Les lignes pointillés indiquent les LOA de -16.187 et 22.929 mmHg.

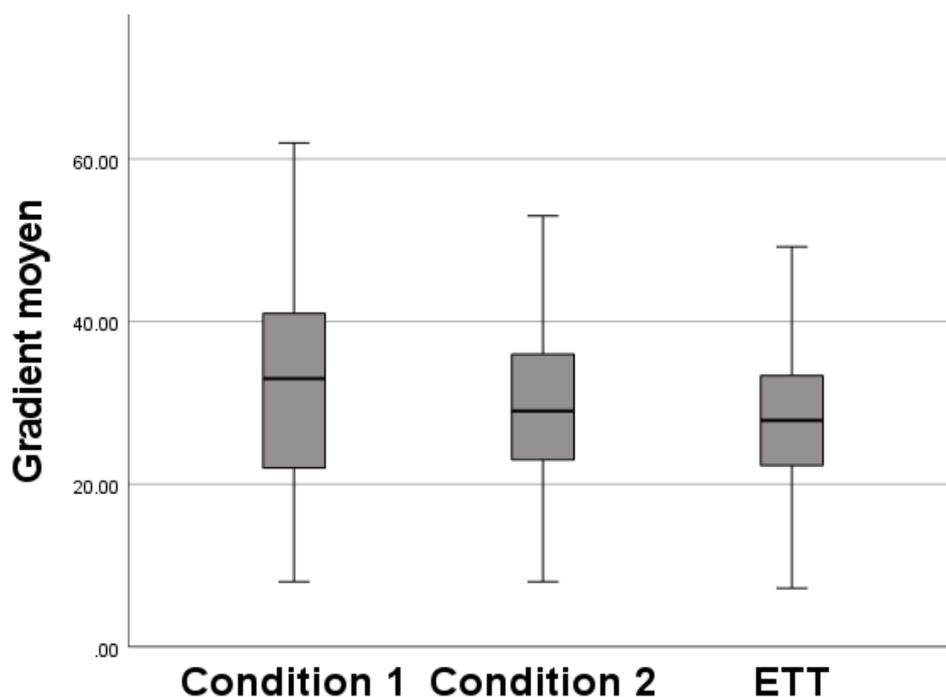


Figure 13. Boîte à moustaches des gradients moyens selon "condition 1", "condition 2" et échocardiographie. La ligne centrale de chaque boîte indique la médiane, les bords de la boîte représentent le premier et le troisième quartile, et les moustaches s'étendent jusqu'aux valeurs minimales et maximales. ETT = échocardiographie transthoracique.

Concernant le diagnostic d'une sténose aortique sévère, l'accord entre la « condition 1 » et l'échocardiographie était faible (coefficient Kappa de Cohen $\kappa = 0.21 \pm 0.11$, $p = 0.022$) et représentait 72% des cas, avec un accord attendu lié au hasard de 64%. La comparaison de la « condition 2 » à l'échocardiographie a donné des résultats similaires mais n'a pas atteint de différence statistiquement significative ($p = 0.143$) probablement en raison de l'inclusion d'un plus petit nombre de patients ($n = 73$ vs $n = 70$).

La corrélation entre la surface aortique calculée au cathétérisme cardiaque (condition 1) et l'échocardiographie transthoracique était faible (ICC = 0.278, CI 0.051 - 0.477), Figure 14. Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux méthodes ($p=0.342$). L'accord entre la surface au cathétérisme et l'échographie pour une sténose aortique sévère/non sévère était médiocre avec un coefficient Kappa de Cohen de 0.214, $p=0.0314$ traduisant un accord concernant les deux tiers des cas.

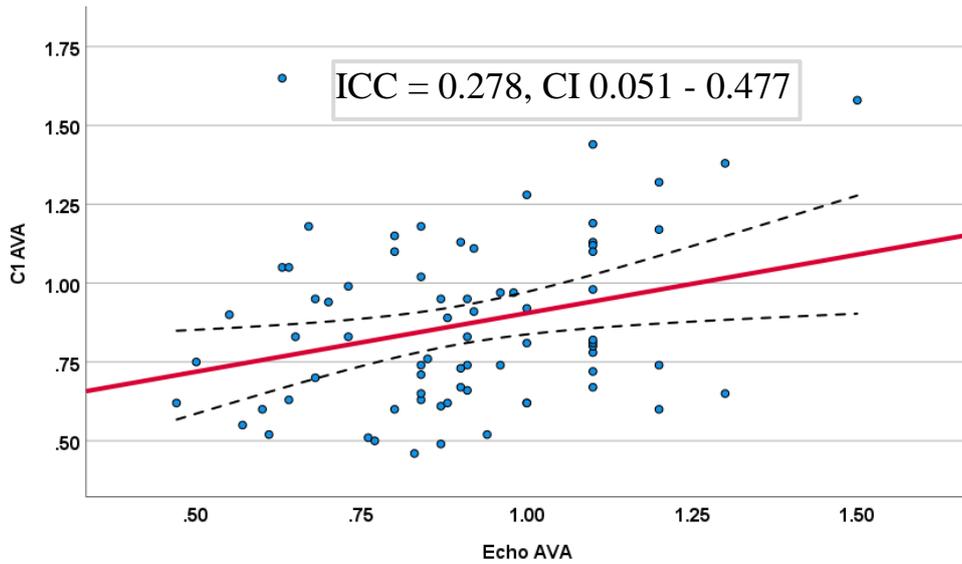


Figure 14 Corrélation entre la surface d'ouverture aortique mesurée en « condition 1 » et à l'échocardiographie. La ligne rouge démontre la ligne de régression, les lignes pointillés démontrent les intervalles de confiance à 95 %.

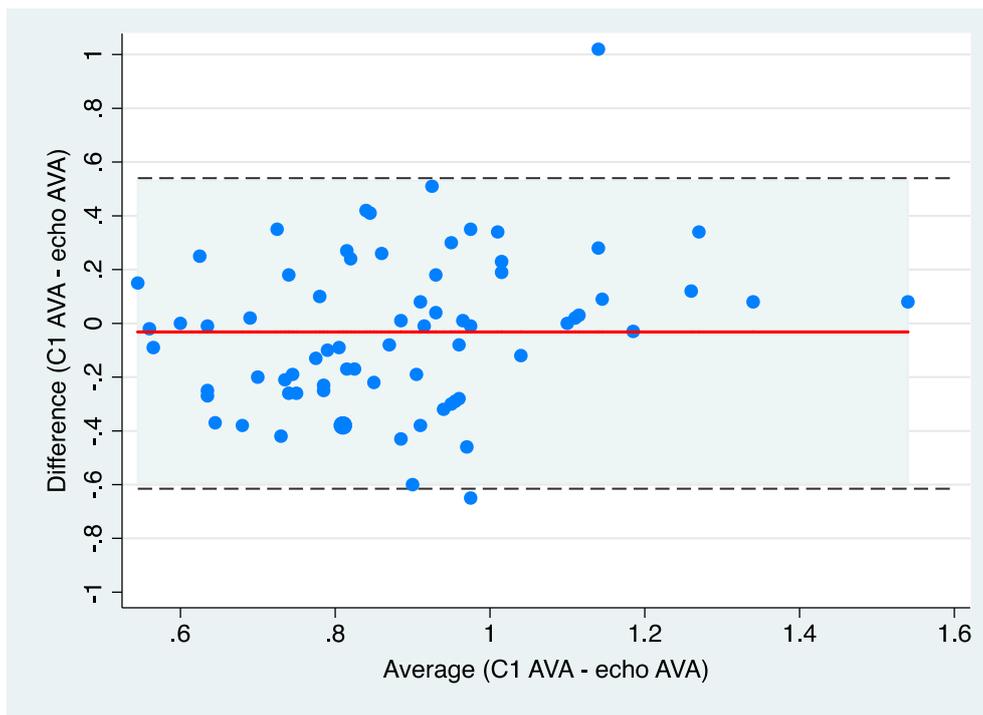


Figure 15. Graphique de Bland-Altman démontrant les différences des surfaces aortiques mesurées en « condition 1 » et à l'échocardiographie. La Ligne pointillé indique le biais de -0.032 cm^2 . La zone grise indique les LOA de -0.6 à 0.54 cm^2 .

Retrait des deux cathéters dans l'aorte ascendante

Après la mesure du gradient transvalvulaire par les deux conditions, les deux cathéters (ou la totalité du cathéter à double lumière) ont été retirés dans l'aorte ascendante et les deux courbes de pression ont été de nouveau simultanément enregistrées (Figure 3). Théoriquement les deux cathéters devraient montrer la même pression systolique puisqu'ils se trouvaient au même niveau dans l'aorte ascendante. 139 comparaisons ont été effectués pour les deux conditions. La différence de la pression systolique documentée entre les deux cathéters était 3.9 ± 3.7 mmHg, min 0 mmHg max 18 mmHg Figure 16.

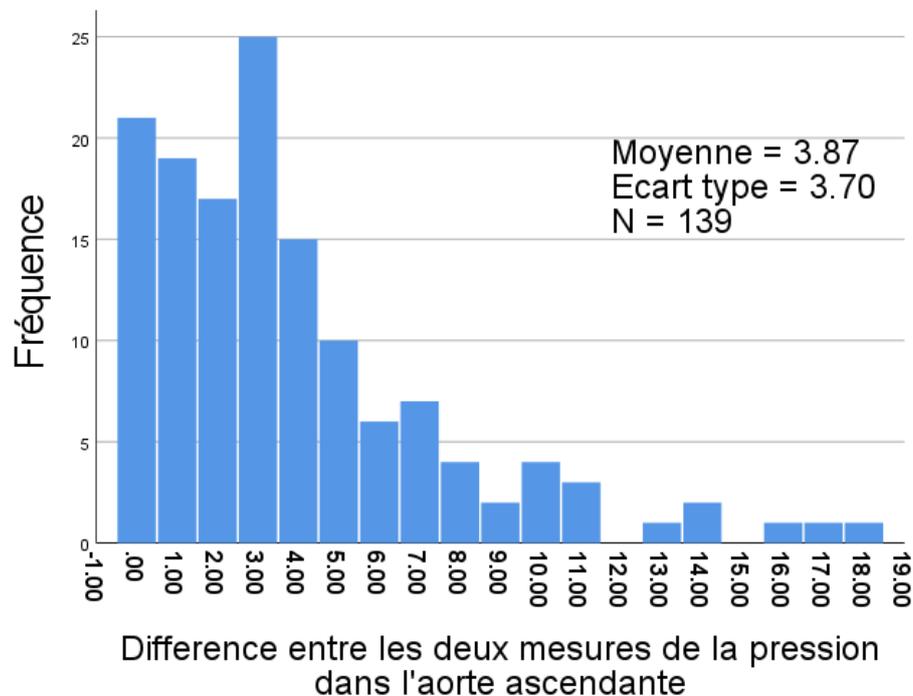


Figure 16. Histogramme des différences entre la pression maximale dans l'aorte ascendante enregistrée simultanément par les deux cathéters.

Corrélation entre le gradient invasif et le CT

Une faible corrélation entre le gradient moyen invasif et le score calcique de la valve aortique a été retrouvée avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0.335 pour les femmes et de 0.231 pour les hommes.

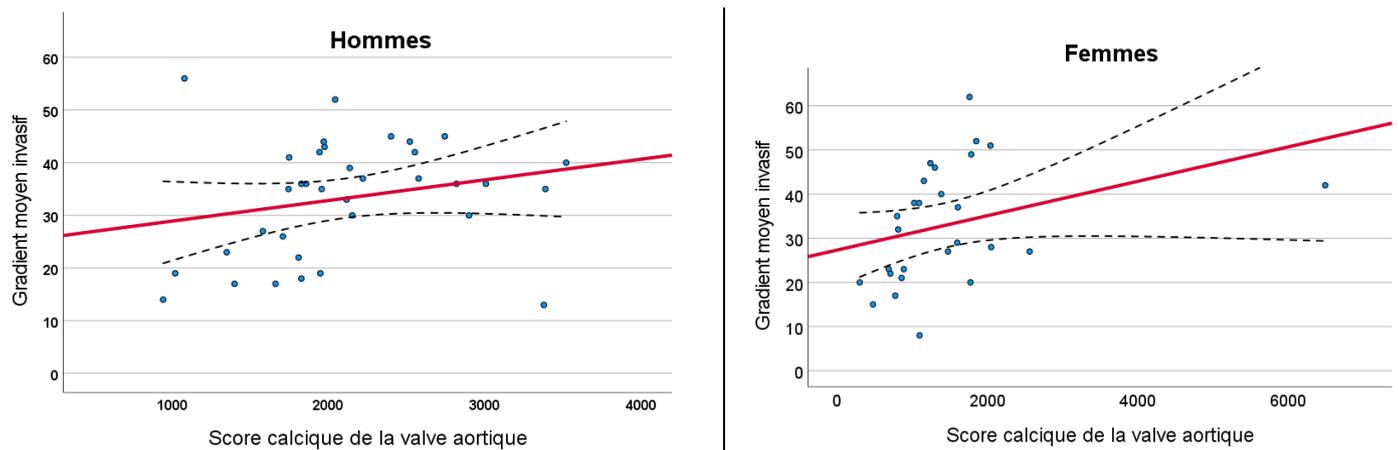


Figure 17. Corrélation entre le gradient moyen invasif et le score calcique de la valve aortique en fonction du sexe. Ligne rouge : ligne de régression, lignes pointillées : intervalles de confiance de 95%

Discussion

Nous avons effectué une évaluation invasive et non invasive de la sténose aortique chez une cohorte de patients âgés (âge moyenne de 81 ans), majoritairement symptomatiques, dans le cadre du bilan de remplacement de la valve aortique.

Discordances entre les mesures invasives

Pour rappel, lors du cathétérisme cardiaque droit et gauche, qui a été effectué de façon prospective, les deux lumières d'un cathéter à double lumière ou deux cathéters à queue de cochon ont été connectés via des robinets à trois voies ou de connecteurs à deux tubulures séparées qui par la suite étaient connectées à deux têtes de pression différentes. Le circuit susmentionné constituait la « condition 1 ». Le cardiologue interventionnel et le cardiotechnicien qui effectuaient les mesures prenaient le maximum de soin pour purger les cathéters, les robinets/connecteurs et les tubulures de l'air qui se trouvait à leur intérieur, pour déterminer la valeur de zéro avant la première mesure en plaçant l'extrémité distale des deux tubulures à la hauteur de l'oreillette droite et pour éviter de toute plicature (kinking) ou contamination d'air du circuit pendant l'examen. De même, après que la connexion des deux tubulures aux têtes de pression était interchangeée, ce qui constituait la « condition 2 ». Malgré

toutes ces précautions nous avons trouvé une différence significative du gradient moyen mesuré lors des deux conditions, une corrélation modérée, un désaccord de 20% concernant le diagnostic d'une sténose aortique sévère et une différence $\neq 0$ après le retrait des deux cathéters dans l'aorte ascendante.

Plusieurs hypothèses peuvent être postulées pour expliquer les différences précitées. Tout d'abord, le niveau anatomique dans l'aorte ascendante où le phénomène de récupération de pression a lieu est inconnu. Ainsi, un cathéter aortique placé au niveau de la racine aortique peut sous-estimer le gradient de pression par rapport à un cathéter placé dans l'aorte ascendante distale. La position du cathéter dans le ventricule gauche influence également la mesure du gradient moyen transvalvulaire notamment si ce dernier est piégé dans les cordages ou les muscles papillaires, ou positionné dans la chambre de chasse du ventricule gauche. [61] Par la suite, ils existent plusieurs sources d'erreur techniques à considérer ; l'étalonnage imprécis des têtes de pression ; des robinets à trois voies et connecteurs incomplètement fermés ; une différence de longueur, de calibre ou de rigidité entre les tubulures et cathéters utilisés ; l'amortissement de la pression survenu dans les cathéters à double lumière ; la présence d'air ou de thrombi dans le circuit ; ou encore la présence de produit de contraste (dont la viscosité est différente du sérum physiologique) dans le circuit.[62]

Discordances entre les mesures invasives et non-invasives

Les premières comparaisons entre les gradients invasifs et non invasifs ont montré une excellente corrélation. Currie et ses collègues ont rapporté une corrélation de 0.93 entre les gradients moyens au cathétérisme et l'échocardiographie chez 100 patients consécutifs avec ou sans sténose aortique sévère, et ceci malgré le fait que chez 1/3 de patients le gradient moyen invasif a été enregistré par la méthode moins précise de pullback. Oh et ses collaborateurs ont également trouvé une excellente corrélation ($r= 0.86$) entre le gradient moyen invasive et non invasif chez des patients souffrant de sténose aortique sévère ; 2/3 des gradients invasifs ont été

estimés avec la méthode de pullback. Des autres études effectuées dans les années 80 ont rapporté d'excellentes corrélations entre la surface aortique à l'écho et au cathétérisme.[63, 64] Cependant, des études ultérieures effectuées notamment dans le contexte de la pratique clinique courante n'ont pas pu reproduire des résultats si précis. Dans une étude basée dans la communauté (community based study) Yang et ses collègues ont trouvé une corrélation intraclasse de 0.83 entre le gradient moyen obtenu à l'échographie et au cathétérisme cardiaque mais de seulement 0.32 entre les surfaces aortiques calculées. Quand les échocardiogrammes ont été relus par des experts, la corrélation des surfaces n'a été que légèrement améliorée (ICC = 0.43) impliquant que des raisons supplémentaires autres que la variabilité intra-observateur ou les compétences des observateurs contribuent aux discordances. Gertz et ses collègues ont étudié la corrélation entre la surface aortique calculée au cathétérisme et à l'échocardiographie chez 50 patients âgés (âge moyenne 86 ans, extrêmes 80-96 ans). Ils ont trouvé une corrélation modérée ($r = 0.585$) entre les la surface aortique calculée à l'écho et au cathétérisme. Après une analyse multivariée, seul le volume d'éjection indexé est resté prédictif de la différence des surfaces entre les deux méthodes.[65]

Les résultats du présent travail sont en accord avec ces deux études ; la corrélation entre les méthodes invasives et non invasives étant au mieux modérée. L'échocardiographie et le cathétérisme ont été effectués dans un intervalle de temps médian de 1.5 jours (EI : 1 – 10.5 jours) ce qui suggère que les conditions hémodynamiques entre les deux examens étaient similaires et ne peuvent pas expliquer les discordances objectivées. Cependant, plusieurs autres facteurs ont pu intervenir ; les opérateurs du cathétérisme et de l'échographie n'étaient pas les mêmes pour tous les patients, le matériel utilisé dans la salle de cathétérisme était à la discrétion de l'opérateur. Concernant l'échographie, la fenêtre acoustique parasternale droite n'a pas été utilisée dans tous les cas. Dans le but d'être représentative de la pratique du monde réel, l'étude a inclus des patients consécutifs. Des images échographiques de qualité médiocre ont été ainsi

acceptées avec des implications notamment pour la mesure de la chambre de chasse du ventricule gauche qui nécessite une précision, toute erreur de mesure étant portée au carré (Equation 6). La méthode de Fick indirecte a été utilisée chez tous à exception d'un patient. L'estimation de la consommation d'oxygène par des normogrammes en fonction du sexe, âge, poids et taille peut être une source d'erreur important. Finalement, le cathéter à double lumière (Langston) qui a été utilisé dans la majorité des cas est connu pour être susceptible au phénomène de l'amortissement de la pression en raison du petit calibre de ses lumières.[46] De plus nous avons objectivé avec le cathéter Langston la survenue de kinking amortissant les pressions particulièrement pour le second accès qui correspond à celui de l'aorte.

Conclusion

Ce travail s'ajoute à l'ensemble de l'évidence qui montre que dans la pratique quotidienne les discordances entre les mesures invasives et non invasives pour la quantification de la sténose aortique sont plus importantes qu'initialement rapportées. Plusieurs sources d'erreur techniques, la variabilité inter-observateur ou même les discordances inertes des critères d'évaluation en sont responsables. Sur la base de ces résultats le cathétérisme cardiaque, l'échocardiographie et le score calcique de la valve aortique doivent être considérés comme des techniques complémentaires mais pas interchangeables.

Bibliographie

1. Nkomo, V.T., J.M. Gardin, T.N. Skelton, J.S. Gottdiener, C.G. Scott, and M. Enriquez-Sarano, *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. *Lancet*, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
2. Iung, B., G. Baron, E.G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Barwolf, O.W. Levang, P. Tornos, J.L. Vanoverschelde, F. Vermeer, E. Boersma, P. Ravaud, and A. Vahanian, *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
3. Osnabrugge, R.L., D. Mylotte, S.J. Head, N.M. Van Mieghem, V.T. Nkomo, C.M. LeReun, A.J. Bogers, N. Piazza, and A.P. Kappetein, *Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(11): p. 1002-12.
4. Eveborn, G.W., H. Schirmer, G. Heggelund, P. Lunde, and K. Rasmussen, *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study*. *Heart*, 2013. **99**(6): p. 396-400.
5. Yadgir, S., C.O. Johnson, V. Aboyans, O.M. Adebayo, R.A. Adedoyin, M. Afarideh, F. Alahdab, A. Alashi, V. Alipour, J. Arabloo, S. Azari, C.M. Barthelemy, C.P. Benziger, A.E. Berman, A. Bijani, J.J. Carrero, F. Carvalho, A. Daryani, A.R. Duraes, A. Esteghamati, T.A. Farid, F. Farzadfar, E. Fernandes, I. Filip, M.M. Gad, S. Hamidi, S.I. Hay, O.S. Ilesanmi, S.S. Naghibi Irvani, M. Jurisson, A. Kasaeian, A.P. Kengne, A.R. Khan, A. Kisa, S. Kisa, D. Kolte, N. Manafi, A. Manafi, G.A. Mensah, E.M. Mirrakhimov, Y. Mohammad, A.H. Mokdad, R.I. Negoi, H.L. Thi Nguyen, T.H. Nguyen, M.R. Nixon, C.M. Otto, S. Patel, T. Pilgrim, A. Radfar, D.L. Rawaf, S. Rawaf, W.F. Rawasia, A. Rezapour, L. Roever, A.M. Saad, S. Saadatagah, S. Senthilkumaran, K. Sliwa, B.E. Tesfay, B.X. Tran, I. Ullah, M. Vaduganathan, T.J. Vasankari, C.D.A. Wolfe, N. Yonemoto, G.A. Roth, and C. Global Burden of Disease Study Nonrheumatic Valve Disease, *Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017*. *Circulation*, 2020. **141**(21): p. 1670-1680.
6. Willner, N., G. Prospero-Porta, L. Lau, A.Y. Nam Fu, K. Boczar, A. Poulin, P. Di Santo, R.R. Unni, S. Visintini, P.E. Ronksley, K.L. Chan, L. Beauchesne, I.G. Burwash, and D. Messika-Zeitoun, *Aortic Stenosis Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2023. **16**(3): p. 314-328.
7. Stewart, B.F., D. Siscovick, B.K. Lind, J.M. Gardin, J.S. Gottdiener, V.E. Smith, D.W. Kitzman, and C.M. Otto, *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease*. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **29**(3): p. 630-4.
8. Moncla, L.M., M. Briend, Y. Bosse, and P. Mathieu, *Calcific aortic valve disease: mechanisms, prevention and treatment*. *Nat Rev Cardiol*, 2023. **20**(8): p. 546-559.
9. Belzile-Dugas, E., C. Michel, J.F. Morin, and M.J. Eisenberg, *The Heart-Team Approach for the Treatment of Radiation-Induced Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease: A Case Report*. *CJC Open*, 2021. **3**(11): p. 1388-1391.
10. Martinsson, A., X. Li, B. Zoller, P. Andell, C. Andersson, K. Sundquist, and J.G. Smith, *Familial Aggregation of Aortic Valvular Stenosis: A Nationwide Study of Sibling Risk*. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017. **10**(6).
11. Probst, V., S. Le Scouarnec, A. Legendre, V. Jousseau, P. Jaafar, J.M. Nguyen, A. Chaventre, H. Le Marec, and J.J. Schott, *Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France*. *Circulation*, 2006. **113**(6): p. 856-60.
12. Pawade, T.A., D.E. Newby, and M.R. Dweck, *Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(5): p. 561-77.
13. Rajamannan, N.M., F.J. Evans, E. Aikawa, K.J. Grande-Allen, L.L. Demer, D.D. Heistad, C.A. Simmons, K.S. Masters, P. Mathieu, K.D. O'Brien, F.J. Schoen, D.A. Towler, A.P. Yoganathan, and C.M. Otto, *Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and*

- agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update.* Circulation, 2011. **124**(16): p. 1783-91.
14. Chester, A.H., I. El-Hamamsy, J.T. Butcher, N. Latif, S. Bertazzo, and M.H. Yacoub, *The living aortic valve: From molecules to function.* Glob Cardiol Sci Pract, 2014. **2014**(1): p. 52-77.
 15. Dagum, P., G.R. Green, F.J. Nistal, G.T. Daughters, T.A. Timek, L.E. Foppiano, A.F. Bolger, N.B. Ingels, Jr., and D.C. Miller, *Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants.* Circulation, 1999. **100**(19 Suppl): p. II54-62.
 16. Sotiropoulos, F.L., Trung Bao.; Gilmanov, A. , *Fluid mechanics of heart valves and their replacements.* Annual Review of Fluid Mechanics, 2016. **48**: p. 259-283.
 17. Helseke, S. and C.M. Otto, *Lipid lowering in aortic stenosis: still some light at the end of the tunnel?* Circulation, 2009. **119**(20): p. 2653-5.
 18. Otto, C.M., J. Kuusisto, D.D. Reichenbach, A.M. Gown, and K.D. O'Brien, *Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies.* Circulation, 1994. **90**(2): p. 844-53.
 19. O'Brien, K.D., D.D. Reichenbach, S.M. Marcovina, J. Kuusisto, C.E. Alpers, and C.M. Otto, *Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(4): p. 523-32.
 20. Asakura, T. and T. Karino, *Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries.* Circ Res, 1990. **66**(4): p. 1045-66.
 21. Sakata, N., T. Joshita, and G. Ooneda, *Topographical study on arteriosclerotic lesions at the bifurcations of human cerebral arteries.* Heart Vessels, 1985. **1**(2): p. 70-3.
 22. Olsson, M., J. Thyberg, and J. Nilsson, *Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(5): p. 1218-22.
 23. Capoulade, R., K.L. Chan, C. Yeang, P. Mathieu, Y. Bosse, J.G. Dumesnil, J.W. Tam, K.K. Teo, A. Mahmut, X. Yang, J.L. Witztum, B.J. Arsenaault, J.P. Despres, P. Pibarot, and S. Tsimikas, *Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(11): p. 1236-1246.
 24. Jian, B., N. Narula, Q.Y. Li, E.R. Mohler, 3rd, and R.J. Levy, *Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis.* Ann Thorac Surg, 2003. **75**(2): p. 457-65; discussion 465-6.
 25. Kaden, J.J., C.E. Dempfle, R. Grobholz, H.T. Tran, R. Kilic, A. Sarikoc, M. Brueckmann, C. Vahl, S. Hagl, K.K. Haase, and M. Borggrefe, *Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis.* Atherosclerosis, 2003. **170**(2): p. 205-11.
 26. Mohty, D., P. Pibarot, J.P. Despres, C. Cote, B. Arsenaault, A. Cartier, P. Cosnay, C. Couture, and P. Mathieu, *Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(1): p. 187-93.
 27. Bouchareb, R., M.C. Boulanger, D. Fournier, P. Pibarot, Y. Messaddeq, and P. Mathieu, *Mechanical strain induces the production of spheroid mineralized microparticles in the aortic valve through a RhoA/ROCK-dependent mechanism.* J Mol Cell Cardiol, 2014. **67**: p. 49-59.
 28. Mohler, E.R., 3rd, F. Gannon, C. Reynolds, R. Zimmerman, M.G. Keane, and F.S. Kaplan, *Bone formation and inflammation in cardiac valves.* Circulation, 2001. **103**(11): p. 1522-8.
 29. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis.* Circulation, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.
 30. Park, S.J., M. Enriquez-Sarano, S.A. Chang, J.O. Choi, S.C. Lee, S.W. Park, D.K. Kim, E.S. Jeon, and J.K. Oh, *Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis.* JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(2): p. 137-46.
 31. Lorell, B.H. and B.A. Carabello, *Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis.* Circulation, 2000. **102**(4): p. 470-9.
 32. Page, A., J.G. Dumesnil, M.A. Clavel, K.L. Chan, K.K. Teo, J.W. Tam, P. Mathieu, J.P. Despres, P. Pibarot, and A. Investigators, *Metabolic syndrome is associated with more pronounced*

- impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin).* J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(17): p. 1867-74.
33. Lund, B.P., C. Gohlke-Barwolf, D. Cramariuc, A.B. Rossebo, A.E. Rieck, and E. Gerds, *Effect of obesity on left ventricular mass and systolic function in patients with asymptomatic aortic stenosis (a Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] substudy).* Am J Cardiol, 2010. **105**(10): p. 1456-60.
 34. Carroll, J.D., E.P. Carroll, T. Feldman, D.M. Ward, R.M. Lang, D. McGaughey, and R.B. Karp, *Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly.* Circulation, 1992. **86**(4): p. 1099-107.
 35. Rieck, A.E., D. Cramariuc, E.M. Staal, A.B. Rossebo, K. Wachtell, and E. Gerds, *Impact of hypertension on left ventricular structure in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (a SEAS substudy).* J Hypertens, 2010. **28**(2): p. 377-83.
 36. Cioffi, G., P. Faggiano, E. Vizzardi, L. Tarantini, D. Cramariuc, E. Gerds, and G. de Simone, *Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis.* Heart, 2011. **97**(4): p. 301-7.
 37. Krayenbuehl, H.P., O.M. Hess, E.S. Monrad, J. Schneider, G. Mall, and M. Turina, *Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement.* Circulation, 1989. **79**(4): p. 744-55.
 38. Hein, S., E. Arnon, S. Kostin, M. Schonburg, A. Elsasser, V. Polyakova, E.P. Bauer, W.P. Klovekorn, and J. Schaper, *Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms.* Circulation, 2003. **107**(7): p. 984-91.
 39. Weber, K.T., Y. Sun, E. Guarda, L.C. Katwa, A. Ratajska, J.P. Cleutjens, and G. Zhou, *Myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: an overview of potential regulatory mechanisms.* Eur Heart J, 1995. **16 Suppl C**: p. 24-8.
 40. Dweck, M.R., N.A. Boon, and D.E. Newby, *Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(19): p. 1854-63.
 41. Vahanian, A., F. Beyersdorf, F. Praz, M. Milojevic, S. Baldus, J. Bauersachs, D. Capodanno, L. Conradi, M. De Bonis, R. De Paulis, V. Delgado, N. Freemantle, M. Gilard, K.H. Haugaa, A. Jeppsson, P. Juni, L. Pierard, B.D. Prendergast, J.R. Sadaba, C. Tribouilloy, W. Wojakowski, and E.E.S.D. Group, *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.* Eur J Cardiothorac Surg, 2021. **60**(4): p. 727-800.
 42. Otto, C.M., R.A. Nishimura, R.O. Bonow, B.A. Carabello, J.P. Erwin, 3rd, F. Gentile, H. Jneid, E.V. Krieger, M. Mack, C. McLeod, P.T. O'Gara, V.H. Rigolin, T.M. Sundt, 3rd, A. Thompson, and C. Toly, *2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.* Circulation, 2021. **143**(5): p. e72-e227.
 43. Giannakopoulos, G., S. Noble, F. Rey, A. Frei, and H. Muller, *Left Posterior Thoracic Acoustic Window: A Forgotten Approach for Aortic Stenosis Assessment.* CJC Open, 2021. **3**(6): p. 838-840.
 44. Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J.B. Chambers, T. Edvardsen, S. Goldstein, P. Lancellotti, M. LeFevre, F. Miller, Jr., and C.M. Otto, *Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr, 2017. **30**(4): p. 372-392.
 45. Gorlin, R. and S.G. Gorlin, *Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I.* Am Heart J, 1951. **41**(1): p. 1-29.
 46. Nishimura, R.A. and B.A. Carabello, *Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century.* Circulation, 2012. **125**(17): p. 2138-50.

47. Ganz, W., R. Donoso, H.S. Marcus, J.S. Forrester, and H.J. Swan, *A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man*. *Am J Cardiol*, 1971. **27**(4): p. 392-6.
48. Reddy, Y.N.V. and R.A. Nishimura, *CHAPTER 4 - Hemodynamics for the structural interventionalist*, in *Handbook of Structural Heart Interventions*, C.S. Rihal and C.E. Raphael, Editors. 2021, Elsevier: Philadelphia. p. 43-56.e1.
49. Powers, A. and M.A. Clavel, *Calcium Scoring to Classify Aortic Valve Stenosis Severity: What Is the Current Data?* *Curr Cardiol Rep*, 2023. **25**(9): p. 1095-1101.
50. Clavel, M.A., I.G. Burwash, and P. Pibarot, *Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017. **10**(2): p. 185-202.
51. Clavel, M.A., I.G. Burwash, G. Mundigler, J.G. Dumesnil, H. Baumgartner, J. Bergler-Klein, M. Senechal, P. Mathieu, C. Couture, R. Beanlands, and P. Pibarot, *Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. **23**(4): p. 380-6.
52. Hachicha, Z., J.G. Dumesnil, P. Bogaty, and P. Pibarot, *Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival*. *Circulation*, 2007. **115**(22): p. 2856-64.
53. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: new evidence, more questions*. *Circulation*, 2013. **128**(16): p. 1729-32.
54. Ringle, A., A.L. Castel, C. Le Goffic, F. Delelis, C. Binda, Y. Bohbot, P.V. Ennezat, R.A. Guerbaai, F. Levy, A. Vincentelli, P. Graux, C. Tribouilloy, and S. Marechaux, *Prospective assessment of the frequency of low gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Critical impact of aortic flow misalignment and pressure recovery phenomenon*. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018. **111**(8-9): p. 518-527.
55. Eleid, M.F., P. Sorajja, H.I. Michelena, J.F. Malouf, C.G. Scott, and P.A. Pellikka, *Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival*. *Circulation*, 2013. **128**(16): p. 1781-9.
56. Clavel, M.A., J.G. Dumesnil, R. Capoulade, P. Mathieu, M. Senechal, and P. Pibarot, *Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(14): p. 1259-67.
57. Tribouilloy, C., D. Rusinaru, S. Marechaux, A.L. Castel, N. Debry, J. Maizel, R. Mentaverri, S. Kamel, M. Slama, and F. Levy, *Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(1): p. 55-66.
58. Maes, F., J. Boulif, S. Pierard, C. de Meester, J. Melchior, B. Gerber, D. Vancaeynest, A.C. Pouleur, S. Lazam, A. Pasquet, and J.L. Vanoverschelde, *Natural history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(4): p. 714-22.
59. Abbas, A.E. and P. Pibarot, *Hemodynamic characterization of aortic stenosis states*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019. **93**(5): p. 1002-1023.
60. Altman, D.G. and J.M. Bland, *Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies*. *Journal of the Royal Statistical Society Series D: The Statistician*, 1983. **32**(3): p. 307-317.
61. Assey, M.E., M.R. Zile, B.W. Usher, M.P. Karavan, and B.A. Carabello, *Effect of catheter positioning on the variability of measured gradient in aortic stenosis*. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1993. **30**(4): p. 287-92.
62. Angellotti, D., M. Immobile Molaro, F. Simonetti, F. Ilardi, D.S. Castiello, A. Mariani, R. Manzo, M. Avvedimento, A. Leone, D. Nappa, R. Piccolo, M.A. Losi, A. Franzone, and G. Esposito *Is There Still a Role for Invasive Assessment of Aortic Gradient?* *Diagnostics*, 2023. **13**, DOI: 10.3390/diagnostics13101698.

63. Skjaerpe, T., L. Hegrenaes, and L. Hatle, *Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography*. *Circulation*, 1985. **72**(4): p. 810-8.
64. Zoghbi, W.A., K.L. Farmer, J.G. Soto, J.G. Nelson, and M.A. Quinones, *Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography*. *Circulation*, 1986. **73**(3): p. 452-9.
65. Gertz, Z.M., A. Raina, W. O'Donnell, B.D. McCauley, C. Shellenberger, D.M. Kolansky, R.L. Wilensky, P.R. Forfia, and H.C. Herrmann, *Comparison of invasive and noninvasive assessment of aortic stenosis severity in the elderly*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012. **5**(3): p. 406-14.