



Thèse

2021

Open Access

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

Adaptation à l'effort des patients avec une sténose aortique avant et après
l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle (TAVI) : aspects
hémodynamique et microcirculatoires

Suppan, Mélanie

How to cite

SUPPAN, Mélanie. Adaptation à l'effort des patients avec une sténose aortique avant et après l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle (TAVI) : aspects hémodynamique et microcirculatoires. Doctoral Thesis, 2021. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:149670](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:149670)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:149670>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:149670](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:149670)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de Médecine Clinique
Département d'Anesthésiologie,
pharmacologie, soins intensifs et urgences
Service d'Anesthésiologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Marc Licker

" Adaptation à l'effort des patients avec une sténose aortique avant et après l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle (TAVI) : aspects hémodynamiques et microcirculatoires "

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

Mélanie Katia SUPPAN

de

Vuiteboeuf (VD)

Thèse n° 11038

Genève
2021

Tableaux et Figures

Tableau 1 - Classification de la sévérité de la sténose aortique 7

Figure 1 – Mise en place et principe de fonctionnement de la cardiométrie électrique..... 15

Table des matières

1. Résumé.....	4
2. Introduction.....	5
2.1 La sténose aortique.....	5
2.2 Evaluation de la sténose aortique.....	6
2.3 Traitement et suivi médical.....	8
2.4 Le TAVI, alternative à la chirurgie.....	11
2.5 Complications du TAVI et évaluation pré-interventionnelle.....	12
2.6 Récupération fonctionnelle après traitement.....	13
2.7 Nouvelles méthodes de monitoring.....	14
2.8 Objectif.....	16
3. Article.....	17
4. Discussion.....	38
5. Conclusion.....	42
6. Remerciements.....	42
7. Conflit d'intérêt et financement.....	43
8. Références.....	44
9. Glossaire.....	48

1. RÉSUMÉ

Contexte : Le remplacement de la valve aortique par voie transartérielle (TAVI) est une procédure thérapeutique particulièrement efficace chez les patients souffrant de sténose aortique sévère. Nous avons émis l'hypothèse que la diminution de la postcharge induite par le TAVI permettrait d'augmenter la capacité d'effort grâce à une amélioration de l'approvisionnement en oxygène aux muscles actifs.

Méthode : Un test d'effort standardisé a été réalisé chez des patients souffrant de sténose aortique sévère la veille du TAVI ainsi que dans les cinq jours suivant l'intervention. L'issue principale de l'étude était la charge de travail (W) atteinte au cours du test d'effort standardisé de 5 minutes. Grâce à la cardiométrie électrique (CE) et à la spectroscopie proche infrarouge (NIRS), nous avons également étudié et comparé les modifications de l'index cardiaque (IC) ainsi que des oxymétries tissulaires musculaire et cérébrale (mtSO₂ et ctSO₂) au cours des deux tests d'efforts.

Résultats : Trente patients ont complété le protocole d'étude. En comparaison avec la période pré-TAVI, les patients atteignaient une plus haute W médiane après le TAVI (316 Joules [intervalle interquartile [IQR] 169 – 494] vs 190 Joules [131 – 301], p=0.002). L'IC au repos augmentait de 2.5 l/min/m² [2.1 – 2.9] à 2.9 l/min/m² [2.5 – 3.2] (p=0.009) alors que l'IC en fin d'effort augmentait de 4.5 l/min/m² [3.4 – 5.3] à 4.7 l/min/m² [3.4 – 6.4], (p=0.019). En fin d'effort, la ctSO₂ augmentait de 70% [65 – 72] à 74% [66 – 78] et la mtSO₂ augmentait de 62% [58 – 65] à 71% [65 – 74] (p=0.046 and p<0.001, respectivement).

Conclusion : Une augmentation précoce de la capacité d'effort après le TAVI est associée à une augmentation de l'IC et à une meilleure utilisation de l'oxygène au niveau tissulaire cérébral et musculaire.

2. INTRODUCTION

2.1 La sténose aortique

La sténose aortique est la valvulopathie primaire la plus commune avec une prévalence de 5% chez les patients âgés de plus de 75 ans.¹ Elle est retrouvée principalement chez les patients âgés et fragiles mais peut également être présente chez des patients plus jeunes.²

Les étiologies les plus fréquentes sont la présence d'une valve aortique bicuspidie, les calcifications d'origine dégénérative et le rhumatisme articulaire aigu.³ La bicuspidie valvulaire aortique est une maladie congénitale résultant de la fusion de deux feuillets adjacents durant le développement embryonnaire. Dans la population générale, la prévalence de la bicuspidie varie entre 0.5 et 2%,⁴ survenant de manière isolée ou dans le cadre de pathologies multi-systémiques telles que les syndromes de Turner (atteinte du cœur, des reins, du visage et des membres), de Williams-Beuren (dysmorphie faciale, retard psychomoteur) ainsi que des maladies atteignant le tissu conjonctif et les vaisseaux centraux (syndrome de Marfan, Loeys-Dietz, et Ehlers-Danlos).⁵ Bien qu'à l'heure actuelle aucun gène spécifique n'ait été identifié, il existe une prédisposition familiale pour développer des calcifications au niveau de la valve aortique, qu'elle soit bicuspidie ou tricuspide.⁶ Dans le cas des sténoses dégénératives, le concept physiopathologique repose sur l'apparition d'une lésion endothéliale primaire consécutive à un stress mécanique (par exemple lors de pic hypertensif) au niveau des feuillets valvulaires. Cette lésion déclenche une réaction inflammatoire chronique et, secondairement, des dépôts calciques de l'anneau ainsi qu'une fibrose tissulaire qui provoquent une fusion progressive des commissures valvulaires.⁷ Les maladies valvulaires calcifiantes sont plus fréquemment associées avec le sexe masculin, l'âge avancé ainsi qu'avec les facteurs de risque cardiovasculaire habituels tels que l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le tabagisme et le diabète. Des antécédents d'irradiation au niveau thoracique, d'insuffisance

rénale, d'hypercholestérolémie familiale ainsi que des perturbations du métabolisme du calcium peuvent également être incriminées dans le développement d'une sténose aortique.⁶

L'évolution de la sténose aortique est habituellement marquée par deux phases. La première, - habituellement longue, latente et asymptomatique -, correspond à la sclérose aortique et est marquée par l'absence de gradient transvalvulaire significatif sur le plan hémodynamique. La seconde phase est caractérisée par un rétrécissement progressif de la valve ayant pour conséquence le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche en raison de la surcharge en pression et aboutissant finalement à une insuffisance cardiaque congestive.¹ Cette deuxième phase coïncide avec le développement de la triade de symptômes classiques: dyspnée, angor et syncope.⁸ Les patients souffrant de sténose aortique ont, de ce fait, une capacité d'effort limitée et leur autonomie est fortement réduite.⁹ Ces manifestations reflètent l'incapacité du cœur à générer un débit cardiaque (DC) suffisant pour répondre à la consommation d'oxygène (VO_2) nécessaire au travail musculaire.⁶ Avec une mortalité annuelle de 25%, la sténose aortique symptomatique peut donc évoluer rapidement vers le décès en l'absence de traitement curatif.¹⁰

2.2 Evaluation de la sténose aortique

L'échocardiographie avec Doppler est la méthode de choix pour l'évaluation anatomique et fonctionnelle du myocarde et, en particulier, des pathologies valvulaires telles que la sténose aortique.¹¹ Elle permet dans un premier temps de préciser le nombre de feuillets, leur mobilité, leur épaisseur et leur degré de calcification. Le mode Doppler est utile pour déterminer la sévérité ainsi que le niveau d'obstruction : sous-valvulaire, valvulaire ou supra-valvulaire. Lors de l'examen, trois indices sont rapportés pour quantifier la sévérité du rétrécissement valvulaire : la surface d'ouverture en systole, le gradient de pression transvalvulaire moyen et la vitesse maximale du jet transvalvulaire (Tableau 1).³ Une valve aortique normale devrait avoir une surface comprise entre 3.0 et 4.0 cm². La sténose aortique sévère est définie par une surface

aortique inférieure à 1.0 cm² et est normalement associée à un gradient de pression transvalvulaire moyen supérieur ou égal à 40 mmHg.¹² Le praticien échocardiographeur examinera également le retentissement fonctionnel et structurel de la sténose valvulaire aortique, notamment la présence d'une hypertrophie du ventricule gauche (VG), une dilatation du VG voire de l'oreillette gauche ainsi qu'une hypertension pulmonaire post-capillaire.

Tableau 1 : Classification de la sévérité de la sténose aortique				
	Surface aortique (cm²)	Gradient trans-valvulaire moyen* (mmHg)	Vélocité maximale du jet transvalvulaire (m/s)	Surface aortique indexée** (cm²/m²)
Légère	>1.5	<20 ¹³ <25 ¹⁴	2-2.9	>0.9
Modérée	1-1.5	20-39 ¹³ 25-40 ¹⁴	3-3.9	0.6-0.9
Sévère	<1	≥40	≥4	<0.6

***Les seuils de classification pour le gradient transvalvulaire moyen sont différents entre les recommandations des sociétés européenne et américaine de cardiologie, l'ESC (European Society of Cardiology) et l'ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association).**
****La valeur indexée à la surface corporelle peut être utile, particulièrement chez les patients présentant une surface corporelle particulièrement petite.**

Tableau 1 - Classification de la sévérité de la sténose aortique

Chez 30% des patients, les paramètres échographiques usuels (gradient < 40 mmHg, vitesse < 4 m/s) sous-estiment la gravité de la sténose aortique et doivent être pris en compte pour poser l'indication au remplacement valvulaire aortique.^{15,16} Par exemple, la sténose aortique à bas débit/bas gradient de pression survient lorsque le débit sanguin au travers de la valve aortique est fortement diminué et ne peut refléter la sévérité de l'obstruction valvulaire. Cela peut résulter d'une dysfonction systolique signalée par une fraction d'éjection du VG (FEVG) abaissée ou la présence d'un VG hypertrophique de petite taille en dépit d'une FEVG normale.¹⁷

Parmi les patients qui présentent une FEVG diminuée, il faut distinguer ceux ayant une « vraie sténose » de ceux ayant une pseudo-sténose. Dans la « vraie sténose », la sténose aortique sévère provoque une postcharge ventriculaire excessive alors que la FEVG diminuée réduit considérablement le volume d'éjection ainsi que le gradient de pression transvalvulaire. La présence d'une dilation du VG augmente encore davantage la tension pariétale du VG et donc la postcharge, selon la loi de Laplace ($T = PTDVG \times R/E$, où T = tension pariétale, PTDVG = pression télédiastolique du VG, R = rayon du VG, E = épaisseur de la paroi du VG). Le remplacement valvulaire aortique est en règle générale bénéfique chez ces patients, améliorant à la fois la survie et la qualité de vie. Dans la pseudo-sténose, les patients ont un gradient de pression transvalvulaire bas en raison de la combinaison d'une sténose aortique modérée et d'un bas DC.¹⁸ La surface aortique sera dès lors sous-estimée en raison de la diminution de la mobilité de la valve dans ces conditions de bas débit. Une épreuve de stress à la dobutamine lors d'un cathétérisme cardiaque ou d'une échocardiographie permet de faire la distinction entre les deux entités.²⁰ L'augmentation du volume d'éjection induite par l'administration de dobutamine sera associée dans le cas de la « vraie sténose » à une augmentation du gradient de vitesse et de pression transvalvulaire. Dans la pseudo-sténose, en revanche, il sera associé à une augmentation de la surface aortique avec une augmentation seulement modérée du gradient de pression.¹⁵ Une correction chirurgicale n'est pas indiquée chez ces patients, le traitement médical doit être orienté vers l'amélioration de la dysfonction systolo-diastolique sous-jacente et le contrôle des facteurs de risque.¹⁹

2.3 Traitement et suivi médical

Il n'existe actuellement pas de traitement médical efficace pour ralentir l'évolution de la maladie ou améliorer son pronostic.²¹ Toutefois, la plupart des patients souffrant de sténose aortique présentent d'autres comorbidités cardio-vasculaires, telles que la maladie coronarienne, l'hypertension artérielle ou encore la fibrillation auriculaire (FA), qui doivent

être contrôlées en raison des possibles interactions entre ces différentes pathologies. En effet, le risque cardiovasculaire est augmenté de 50% en présence d'une sclérose aortique même sans sténose associée.²² Il est donc important d'évaluer, au cas par cas, le bénéfice de l'introduction d'une prophylaxie par aspirine ainsi que d'un traitement de statine en présence d'une sténose aortique. Les autres mesures de réduction du risque cardiovasculaire devraient être entreprises, notamment l'arrêt ou la réduction de la consommation de tabac, le contrôle du taux de cholestérol, la stabilisation de la pression artérielle et du diabète ainsi que la pratique d'exercices physiques réguliers chez des sujets pauci-symptomatiques. Rappelons que les efforts physiques vigoureux sont bien tolérés chez les patients avec une sténose aortique discrète alors qu'ils s'avèrent non-indiqués en présence d'une sténose modérée à sévère, même asymptomatique.²³

Environ 40% des patients ayant une sténose aortique présentent également une hypertension artérielle.²⁴ Ceci résulte en une postcharge ventriculaire encore plus augmentée en raison de la « double contrainte » créée par la sténose aortique d'une part et la résistance vasculaire augmentée d'autre part.²⁵ Le traitement de l'hypertension est donc recommandé chez les patients avec une sténose aortique symptomatique. Toutefois, ces patients pouvant être particulièrement sensibles à la manipulation de la précharge, de la contractilité ou du tonus vasculaire (perfusion myocardique dépendante du gradient de pression aorto-ventriculaire), les agents anti-hypertenseurs doivent être débutés à petites doses et titrés de manière prudente.²⁶

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), et en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sont non seulement bien tolérés mais améliorent également les paramètres hémodynamiques ainsi que la tolérance à l'effort tout en diminuant la dyspnée chez les patients symptomatiques atteints de sténose aortique sévère.²⁷ De plus, une étude a montré une réduction de la fibrose du VG suggérant un rôle potentiel de ce traitement sur le ralentissement de la progression de la sténose aortique.²⁸ Après avoir longtemps été

considérés nocifs en cas de sténose aortique, les bêta-bloquants peuvent toutefois également être utilisés. Ils peuvent représenter un bon choix thérapeutique lorsqu'il existe une dysfonction du VG, une arythmie ou une maladie coronarienne concomitante.²⁹ En revanche, les inhibiteurs calciques semblent peu indiqués en raison de l'association plus fréquente à une diminution de la capacité d'effort et une augmentation de la mortalité chez les patients souffrant de sténose aortique.³⁰ En cas de sténose aortique discrète à modérée, l'utilisation des dérivés nitrés semble être sans danger et utile dans le contexte des possibles ischémies sous-endocardiques qui accompagnent les hypertrophies ventriculaires importantes. Il est toutefois contre-indiqué d'administrer ces médicaments si la sténose aortique est plus avancée. Les diurétiques, devraient être débutés à faibles doses en raison du risque de diminution de la précharge du VG et, par conséquent, du DC, en particulier en cas d'hypertrophie et de diminution de la taille du VG.³¹

La prévalence de la FA est élevée chez les patients atteints de sténose aortique (9% en cas de sténose aortique modérée et jusqu'à 27% en cas de sténose aortique à bas débit/bas gradient avec FEVG abaissée.³² Dans ce cas, le contrôle du rythme cardiaque est essentiel pour assurer une période suffisante pour le remplissage ventriculaire en diastole. Chez les patients souffrant de sténose aortique sévère, la survenue d'une FA paroxystique rapide induit une baisse du DC en raison de la perte de la contribution auriculaire au remplissage diastolique du VG, ce qui peut provoquer une décompensation cardiaque.³³ Cette évolution témoigne en général d'une sténose valvulaire sévère et requiert une cardioversion urgente par l'administration d'anti-arythmiques ou d'un choc électrique.

Chez les patients asymptomatiques, il est recommandé d'effectuer un suivi cardiologique régulier avec réalisation d'une échocardiographie avec Doppler tous les 6 à 12 mois pour les sténoses sévères, tous les 1 à 2 ans pour les sténoses modérées, et tous les 3 à 5 ans pour les sténoses légères.¹³

2.4 Le TAVI, alternative à la chirurgie

Le traitement de la sténose aortique sévère est habituellement chirurgical avec une mortalité peropératoire inférieure à 1-2% en l'absence de comorbidités importantes.³⁴ La décision d'effectuer un remplacement valvulaire aortique chirurgical chez les patients atteints de sténose aortique sévère est guidé par les dernières recommandations de l'American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC)¹³ ou de l'European Society of Cardiology (ESC) / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).¹⁴ Toutefois, plus d'un tiers des patients porteurs de cette pathologie sont récusés pour la chirurgie en raison d'un âge avancé ou de comorbidités jugées rédhibitoires.³⁵ Pour ces patients « inopérables » avec une espérance de vie adéquate, le remplacement de la valve aortique par voie transartérielle (appelé en anglais TAVI pour Transcatheter Aortic Valve Implantation) constitue une alternative thérapeutique éprouvée. Il a également été démontré que le TAVI peut être efficace chez les patients avec une sténose aortique sévère symptomatique ayant un risque chirurgical intermédiaire.³⁶ Le choix de cette technique doit être posé par une équipe multidisciplinaire médico-chirurgicale après revue exhaustive du dossier.³⁷

La réalisation d'un TAVI consiste à introduire une valve bio-prothétique par voie artérielle et à la diriger grâce à un cathéter afin de l'implanter sur la valve aortique native dysfonctionnelle. Cette procédure a été introduite dès 2002 par Alain Cribier à Rouen, qui avait appliqué une approche antérograde transseptale chez un patient non éligible pour la chirurgie classique.³⁸ Depuis, la technique a beaucoup évolué et l'abord fémoral rétrograde est le plus couramment utilisé car il est le moins invasif, associé à moins de complications de type accident vasculaire cérébral (AVC) et permet un contrôle hémostatique du site de ponction.¹ Le TAVI permet de retirer l'obstacle à l'éjection du VG et, de ce fait, résulte en une augmentation du DC.³⁹ Par rapport au remplacement chirurgical, cette technique minimalement invasive permet d'éviter la sternotomie, le clampage de l'aorte et la circulation extracorporelle. Par conséquent,

cette nouvelle modalité de remplacement valvulaire est associée à moins de complications que la chirurgie classique et réduit le temps de récupération post-interventionnelle, permettant ainsi le retour à domicile après une hospitalisation courte de 4 à 6 jours en moyenne.

Les procédures TAVI sont réalisées dans des salles de cathétérisme cardiaque sous anesthésie générale ou sous sédation associée à une anesthésie locale. Au cours de la procédure, un monitoring hémodynamique invasif permet d'évaluer les répercussions induites par la dilatation valvulaire et l'implantation de l'endoprothèse valvulaire.

2.5 Complications du TAVI et évaluation pré-interventionnelle

Bien que moins risqué que l'approche chirurgicale, plusieurs complications peuvent survenir en lien avec le TAVI. Les atteintes cardiaques péri-procédurales sont fréquentes et variées : anomalies de conduction dont blocs atrio-ventriculaires de haut degré, FA ou flutter d'apparition nouvelle, lésion myocardique et infarctus du myocarde.⁴⁰⁻⁴² En cas de persistance de blocs de haut degré, l'implantation d'un pacemaker définitif est nécessaire. D'autres imprévus cardiaques liés à la prothèse valvulaire (migration de la prothèse, déploiement ectopique, thrombose de la valve, dysfonction de la valve) ou à la procédure (perforation, lésion de la valve mitrale, tamponnade) sont également possibles. Parmi les autres complications fréquentes on note l'AVC, l'insuffisance rénale aiguë, ainsi que les problèmes vasculaires et hémorragiques.³⁷

Une évaluation minutieuse des risques est donc essentielle avant d'effectuer le TAVI afin de sélectionner les patients qui en tireront le meilleur bénéfice et de limiter la morbi-mortalité péri-interventionnelle. L'EuroSCORE et le score de la Society of Thoracic Surgeons (STS) sont les scores les plus fréquemment utilisés pour prédire la mortalité opératoire lors de la chirurgie cardiaque.⁴³ Ces modèles semblent toutefois avoir une valeur limitée lorsqu'ils sont appliqués aux patients candidats au TAVI qui font partie d'une population à haut risque pour laquelle la chirurgie n'est pas envisageable.⁴⁴ Il est en effet important chez ces patients de prendre en

considération d'autres éléments tels que certaines caractéristiques cliniques et anatomiques ainsi que l'état cognitif et la fragilité clinique, ou « frailty ». ^{45,46} Des recommandations précises ont été établies par le Valve Academic Research Consortium – 2 (VARC-2) pour optimiser et standardiser l'évaluation des patients candidats au TAVI ainsi que la survenue de complications péri-interventionnelles. ³⁷

2.6 Récupération fonctionnelle après traitement

Les patients sélectionnés pour le TAVI ont généralement une limitation de leur capacité d'effort dont l'origine est multifactorielle. Tout d'abord, l'obstruction au niveau de la valve aortique limite l'augmentation du DC à l'effort. En plus de cette limitation évidente de la mécanique cardiaque, des altérations au niveau du muscle squelettique sont également un facteur limitant important chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque quelle qu'en soit l'origine. En effet, il existe une hyperactivation du système nerveux sympathique et du SRAA provoquant une inflammation chronique ainsi qu'une dysfonction vasculaire et endothéliale qui limitent l'apport sanguin au niveau musculaire. ^{47,48} Il en résulte des transformations au niveau du muscle avec l'apparition progressive d'une atrophie ainsi que la modification de la composition des fibres musculaires par infiltration d'adipocytes, augmentation de la proportion des fibres de type II et diminution des enzymes oxydatives. ⁴⁹ Les fibres de type II sont pauvres en mitochondries, peu vascularisées et riches en glycogène, ce qui les rend spécialisées dans les contractions rapides, intenses et de courte durée. En contrepartie, elles sont très fatigables et ne permettent pas un effort prolongé. ⁵⁰ Ces diverses altérations physiologiques induisent une capacité musculaire oxydative limitée et mènent à une initiation précoce du métabolisme anaérobie au cours de l'exercice.

Les patients candidats au TAVI étant donc particulièrement fragiles et limités en terme d'effort, des données sur la modification des paramètres hémodynamiques au cours d'un exercice standardisé péri-interventionnel sont rares voire inexistantes dans cette population. On

observe en général une amélioration des symptômes et, chez la majorité des patients, une augmentation moyenne de 50% de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes dans les 6 mois après le TAVI. Néanmoins, en dépit d'une procédure réussie et sans complication, un peu plus d'un quart des patients ne montrent aucune amélioration fonctionnelle et présentent un risque augmenté de mortalité et d'évènements cardiovasculaires.^{9,51}

Des études récentes suggèrent que la mise en route de programmes de réhabilitation multimodaux débutés précocement après le TAVI et combinant divers types d'exercices peuvent d'améliorer la qualité de vie et la capacité d'effort de ces patients.^{52,53}

2.7 Nouvelles méthodes de monitoring

Outre les mesures des paramètres circulatoires statiques (pression artérielle, fréquence cardiaque, saturation pulsée en oxygène), la cardiométrie électrique (CE) est une nouvelle technique de mesure non-invasive et continue du DC basée sur la mesure de la bio-impédance électrique thoracique à partir d'électrodes cutanées placées au niveau du cou et du thorax. Un courant électrique de basse amplitude et haute fréquence est envoyé au travers du thorax et la résistance rencontrée par ce courant est mesurée. Cette méthode se base sur la mesure du changement de conductivité électrique thoracique due au changement d'orientation des érythrocytes dans l'aorte au cours du cycle cardiaque (Figure 1). En effet, pendant la diastole, les érythrocytes présents dans l'aorte se trouvent dans une orientation aléatoire ce qui augmente la résistance au courant électrique. Au contraire, lors de la systole, le flux pulsatile provoque l'alignement des érythrocytes parallèlement au flux sanguin et au courant électrique ce qui provoque une augmentation de la conductivité électrique.

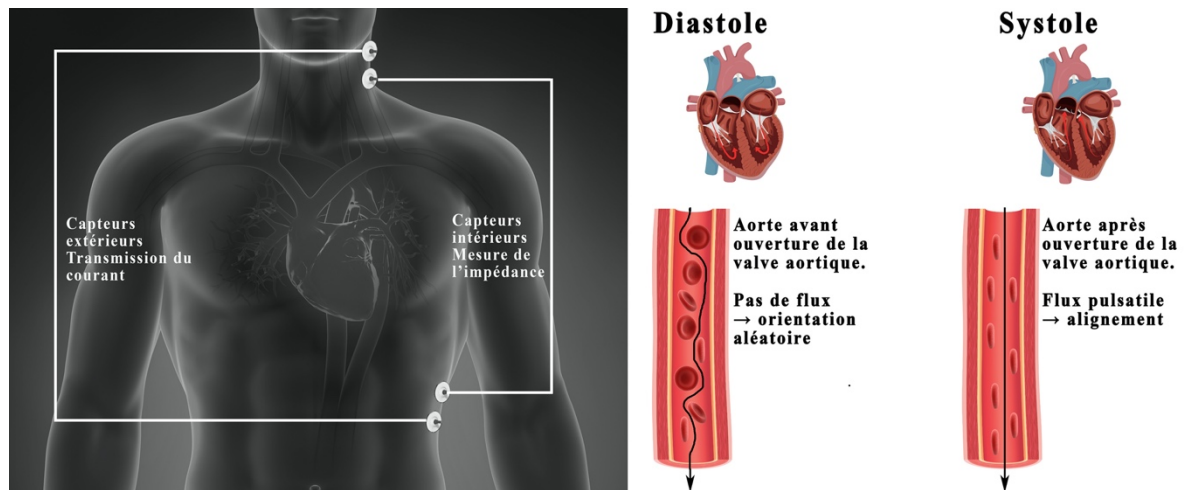


Figure 1 – Mise en place et principe de fonctionnement de la cardiométrie électrique

Par analyse du changement de conductivité avant et après l'ouverture de la valve aortique et donc de la vitesse d'alignement des érythrocytes, la CE permet de dériver le volume de sang éjecté lors de chaque systole et donc d'apprécier le DC.⁵⁴ Cette technique a été validée par comparaison avec la méthode de référence de mesure du DC par thermodilution.⁵⁵

La spectroscopie proche infrarouge (NIRS pour « near infrared spectroscopy » en anglais) est utilisée pour mesurer le niveau d'oxygénation tissulaire qui résulte de la consommation locale d'oxygène, du métabolisme oxydatif ainsi que du débit sanguin dans divers tissus dont le cerveau et le muscle squelettique. Un appareil de mesure NIRS est constitué d'une source lumineuse qui émet entre deux et quatre faisceaux de lumière à des longueurs d'onde dans un spectre précis (650-1000 nm). La lumière émise traverse une zone tissulaire et est analysée par un détecteur (loi de Beer). La lumière proche infrarouge pénètre facilement les tissus, qui ont une capacité d'absorption très faible. Dans cet intervalle de longueur d'ondes, la lumière n'est absorbée que par l'hémoglobine, la myoglobine et le cytochrome oxydé, mais la contribution de ces deux derniers composants à l'atténuation de la lumière est très faible.⁵⁶ La profondeur de pénétration de la lumière au travers du tissu est directement proportionnelle à la distance séparant les fibres émettrices des fibres détectrices. Pour un espacement de 25 millimètres, approximativement 95% du signal optique détecté provient d'une couche de tissu comprise

entre 0 et 23 millimètres. Le NIRS est fréquemment utilisé pour évaluer l'oxygénation tissulaire au niveau cérébral au cours d'interventions cardio-vasculaires, en orthopédie dans la chirurgie en position assise ou lors d'autres interventions à risque chez le patient polyvasculaire.

2.8 Objectif

A ce jour, les paramètres de récupération fonctionnelle après le TAVI n'ont été que peu investigués. Notre but était d'explorer l'évolution de la récupération fonctionnelle post-TAVI dans les conditions dynamiques de l'effort en mesurant les changements du DC, des signes vitaux et de l'utilisation d'oxygène au niveau cérébral et musculaire. Pour ce faire, nous avons utilisé les appareils de mesure non-invasifs décrits ci-dessus soit la CE pour la mesure du DC et le NIRS pour la mesure de l'oxymétrie musculaire et cérébrale (mtSO₂ et ctSO₂, respectivement).

Notre hypothèse de travail était que la procédure TAVI entraînerait une amélioration de la tolérance à l'effort physique par le biais de la réduction de la postcharge du VG qui, à son tour, provoquerait une augmentation du DC et de l'apport d'oxygène aux tissus. Pour ce faire, nous avons effectué une étude prospective dont les objectifs étaient : (1) la description des modifications de la capacité d'effort avant et rapidement après le TAVI et (2) la comparaison des paramètres hémodynamiques et de l'utilisation d'oxygène au niveau tissulaire avant et après le TAVI.

3. ARTICLE

Journal Pre-proof

Improved exercise tolerance, oxygen delivery and oxygen utilization after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis

M. Suppan, M.D., G. Barcelos, M.D., Ph.D., S. Luise, J. Diaper, A. Frei, C. Ellenberger, M.D., D. Adamopoulos, M.D., Ph.D., S. Noble, M.D., M. Licker, M.D.



Journal of the
Journal de la
Canadian
Société
Canadienne
de cardiologie

PII: S2589-790X(20)30074-3
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.06.005>
Reference: CJCO 133

To appear in: *CJC Open*

Received Date: 26 April 2020
Revised Date: 11 June 2020
Accepted Date: 11 June 2020

Please cite this article as: M. Suppan, G. Barcelos, S. Luise, J. Diaper, A. Frei, C. Ellenberger, D. Adamopoulos, S. Noble, M. Licker, Improved exercise tolerance, oxygen delivery and oxygen utilization after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis, *CJC Open* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.06.005>.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier Inc. on behalf of the Canadian Cardiovascular Society.

Improved exercise tolerance, oxygen delivery and oxygen utilization after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis

Suppan M., M.D.¹, Barcelos G., M.D., Ph.D.¹, Luise S.¹, Diaper J.¹, Frei A.², Ellenberger C., M.D.¹, Adamopoulos D., M.D., Ph.D.,² Noble S., M.D.^{2,3}, Licker M., M.D.^{1,3}

¹ Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

² Division of Cardiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

³ Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Running title: Exercise tolerance and O₂ delivery after TAVI

Word count: 2877

Correspondence:

Mélanie Suppan, Department of Anesthesiology, Pharmacology and Intensive Care, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1205 Geneva.

Phone: +41 22 372 33 11

E-mail: mnbk@hcuge.ch

Brief summary

The decreased afterload induced by TAVI should improve exercise capacity by enhancing oxygen uptake in working muscles. We performed a standardized exercise test in patients with severe aortic stenosis before and after TAVI and measured the workload and changes in cardiac index (CI), muscular and cerebral tissue oximetry (mtSO₂ and ctSO₂) during the two periods. Patients achieved a higher workload after TAVI along with increased baseline CI and end-exercise CI, mtSO₂ and ctSO₂.

Abstract

Background: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) represents an effective therapeutic procedure, particularly in patients with severe aortic stenosis (AS). We hypothesized that the decreased afterload induced by TAVI would improve exercise capacity by enhancing oxygen uptake in working muscles.

Methods: A standardized exercise test was performed in patients with severe AS the day before TAVI and within five days thereafter. The main study endpoint was the workload (W) achieved during a 5-minute standardized exercise test. Using electrical cardiometry and near-infrared spectroscopy, we explored and compared the changes in cardiac index (CI) as well as muscular and cerebral tissue oximetry (mtSO₂ and ctSO₂) during the two exercise tests.

Results: Thirty patients completed the study protocol. Compared with the pre-TAVI period, patients achieved a higher median W after TAVI (316 Joules [interquartile range [IQR] 169 – 494] vs 190 Joules [131 – 301], p=0.002). Baseline CI increased from 2.5 l/min/m² [2.1 – 2.9] to 2.9 l/min/m² [2.5 – 3.2] (p=0.009) whereas end-exercise exercise CI increased from 4.5 l/min/m² [3.4 – 5.3] to 4.7 l/min/m² [3.4 – 6.4], (p=0.019). End-exercise ctSO₂ increased from 70% [65 – 72] to 74% [66 – 78] and mtSO₂ increased from 62% [58 – 65] to 71% [65 – 74] (p=0.046 and p<0.001, respectively).

Conclusions: Early improvement of exercise capacity after TAVI is associated with increased CI and better oxygen utilization in the brain and the skeletal muscles.

Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most prevalent valvular disease in developed countries and affects up to 5% of people over 75 years.¹ Along the pathophysiological time course of AS, the initial increase in afterload is compensated by left ventricular (LV) concentric hypertrophy that allows adaptation of the cardiac output (CO) to varying metabolic needs.² At later stages, the remodeled LV is no longer able to compensate the increased hemodynamic load due to progressive aortic valve obstruction as well as to atherosclerosis and medial elastocalcinosis.³ These morphological changes are associated with limited exercise capacity reflecting the inability to generate a sufficient CO to match oxygen consumption (VO_2) within working skeletal muscles.³

In this study, we hypothesized that the immediate reduction in hemodynamic load following TAVI would result in improved exercise capacity owing to increased tissue oxygen availability. Therefore, we undertook a prospective study aiming (1) to describe the changes in exercise capacity occurring before and shortly after TAVI and (2) to compare, - pre- versus post-TAVI -, systemic hemodynamic parameters and tissue oxygen utilization using electrical cardiometry (EC) and near-infrared spectroscopy (NIRS).

Material and methods

This was a single-center prospective study. All patients with severe AS undergoing TAVI between January 2017 and September 2018 at the Geneva University Hospitals, Switzerland, were eligible for inclusion. Patients unable to perform the exercise stress test, those with structural heart disease other than AS, with unstable ischemic heart disease requiring combined percutaneous coronary intervention or with a previous intervention on the aortic valve were excluded. The local ethics committee had approved the Geneva TAVI registry which is part of a Swiss prospective registry (NCT01368250). All patients provided written informed consent for participation. The TAVI procedure has been previously described in details and the exercise test was part of the routine pre-intervention workup.⁴

The exercise test was performed the day before TAVI and 3 to 5 days post-TAVI. It was conducted according to a standardized protocol using a leg ergometer (THERA-Trainer Mobi 540[®], Medica Medizintechnik GmbH, Hochdorf, DE) designed for disabled persons. The test entailed a 2-minute warm up, a 5-minute incremental exercise and a 5-minute recovery period. The patients were instructed to pedal at a regular pace (> 50 cycles/min) while a gradual increase in ramp loading was adjusted to achieve their safe limit of exercise capacity.

The test was interrupted whenever the patient felt exhausted (Borg dyspnea scale >5/10), experienced chest pain, dizziness, hypotension or a decrease in pulsed oxygen saturation ($\geq 3\%$ SpO₂).

Patients were equipped with a multiparameter hemodynamic monitor (Philips IntelliVue X2[®], Amsterdam, NL) to measure mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), SpO₂ and respiratory rate (RR) every minute. Stroke volume (SV) was measured by EC to analyze the changes in transthoracic impedance created by pulsatile blood flow (ICON[®], Osypka Medical, La Jolla, California, USA).⁵ Four skin sensors were placed on the left side of the neck and thorax and a current field was longitudinally applied across the left part of chest by means of a constant low amplitude, high frequency alternating current. Stroke index (SI), cardiac index (CI) and systemic oxygen delivery index (DO₂I) were derived using standard formulae:

$$SI = SV / \text{Body Surface Area (BSA)}$$

$$CI = SI \times HR$$

$$DO_2I = 1.39 \times Hb (\text{Hemoglobin}) \times SpO_2 \times CI$$

Using the NIRS Foresight[®] device (CAS Medical Systems Inc., Branford, Connecticut, USA), changes in cerebral and muscle tissue oxygenation (ctSO₂ and mtSO₂, respectively) were continuously monitored. One NIRS emitter-detector pair was placed over the left prefrontal lobe and a second NIRS emitter-detector pair was placed over the soleus muscle of the right calf to assess cerebral and muscular tissue oxygenation, respectively. The differences in the intensity of near-infrared waves emitted at 4 different wavelengths by a laser source are analyzed at a scanning frequency of 100 Hz. Differences in their respective absorptions by oxygenated and reduced hemoglobin are derived using algorithms based on the Lambert-Beer law.⁶

These hemodynamic and oxygen delivery data were recorded at rest (baseline) and at the end of the exercise test (end-exercise). Baseline clinical characteristics as well as outcomes and complications of TAVI were recorded for all patients according to the Valve Academic Research Consortium (VARC-2) definitions.⁷

The main study endpoint was the maximal workload (W) displayed in Joules (J) on the ergometer at the end of the exercise test. To assess the functional responsiveness to TAVI and considering a minimum clinically important difference (MCID) in physical performance for submaximal exercise tests,^{8,9} patients were categorized as *low-* or *high-responders* if the post-

TAVI gain in W was less than or equal/greater than 25% of pre-TAVI values. Secondary endpoints were the changes in respiratory and hemodynamic variables (RR, SpO₂, HR, MAP, SI, and CI) as well as in DO₂I, ctSO₂ and mtSO₂.

In a preliminary investigation to assess the feasibility and safety of the physiological measurements (n=15), patients achieved a mean (\pm SD) workload of 168 (\pm 73) J before TAVI and 207 (\pm 55) J after TAVI. The 23% gain in workload between the two measurements periods largely exceeded the MCID for changes in similar aerobic tests.¹⁰ Hence, to detect a mean difference of 39 J between pairs, we estimated a required sample size of 30 participants to achieve a power of 80% and a level of significance of 5%.

Stata 15 (StataCorp, College Station, Texas, USA) was used for statistical analysis. Patients characteristics were expressed as median and interquartile range 25%-75% (IQR) for continuous variables. Categorical variables were expressed as frequencies (percent, %). Overall variations in continuous variables were assessed using Friedman's test. Difference between medians was calculated using a Wilcoxon sign-rank test, and results were given as median and IQR. The Kruskal-Wallis test was used when more than two groups had to be compared. The Mann-Whitney U test was used to test for significance in subgroup analysis, and a quantile regression was performed to estimate 95% confidence intervals. The relationship between the changes in workload and in hemodynamic response between the two exercise tests was analyzed using Pearson coefficients ($r < 0.2$, 0.2-0.4, 0.41-0.6, 0.61-0.8 and > 0.8 corresponding to poor, moderate, good, very good and excellent correlation, respectively). A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Over a 21 months period, 45 patients were considered for inclusion and 30 were finally analyzed (Figure 1). Study patients had a median age of 86 years (79 – 89), a median EuroScore of 7.9 (5.3 – 14.4), women and men were equally distributed with a median hospital stay of 6 days (Table 1).

Patients achieved a higher median workload after TAVI (316 J [169 – 494] vs 190 J [131 – 301]; $p=0.002$) whereas the duration of the exercise test was similar (300 seconds [300 – 300] vs 300 seconds [240 – 324], $p=1.000$). Eleven patients (37%) were categorized as *low-responders* and eighteen (63%) as *high-responders*. Similar demographic, clinical, biological and interventional characteristics were found in the two subgroups (Table 1). There was no difference in exercise capacity between these subgroups in the pre-TAVI period ($p=0.590$).

The results of hemodynamic as well as systemic and regional oxygen delivery variables before and after TAVI are summarized in Table 2. Resting SpO₂, SI, CI and DO₂I were all significantly higher in the post-TAVI period (with a median increase of 2%, 24%, 16% and 24%, respectively) whereas MAP was lower (with a median decrease of 10%). Baseline ctSO₂, HR and RR were unchanged. Between the pre- and post-TAVI periods, there was a significant increase in the differences between baseline and end-exercise SpO₂, ctSO₂ and mtSO₂ (Supplementary Table S1).

Compared with pre-TAVI testing, post-TAVI exercise test was characterized by significant increases in median SpO₂, CI, DO₂I, ctSO₂ and mtSO₂ whereas HR, MAP and RR did not differ between the two periods (Table 2).

The changes in exercise workload between pre- and post-TAVI periods correlated with the changes in CI and in DO₂I between these study periods ($r = 0.60$ and 0.63 , respectively).

After TAVI, *high-responders* patients presented lower HR and RR as well as higher MAP and ctSO₂ at rest, compared with *low-responders* (Supplementary Table S2). As shown in Figure 2, at the end of the exercise test, *high-responders* presented larger increases in HR (+33 bpm [26 – 37] vs +6 bpm [4 – 10], $p < 0.001$), in CI (+3.1 l/min/m² [1.8 – 4.3] vs +0.8 l/min/m² [0.2 – 1.2], $p < 0.001$), in DO₂I (+524 ml/min/m² [318 – 756] vs +120 ml/min/m² [24 – 208], $p < 0.001$) and in ctSO₂ (+4% [2 – 6] vs +1% [1 – 2], $p = 0.001$).

Discussion

In this prospective clinical study, the main functional benefit of TAVI was expressed by the patient's ability to increase their exercise workload by more than 60%, within days after the procedure. Reducing the LV afterload with TAVI in patients with severe AS was associated with increased CO and systemic O₂ delivery which in turn, facilitated tissue oxygen uptake both in working skeletal muscles and in the brain as reflected by higher regional tissue oximetric values. In the early seventies, Lee et al. reported similar systemic hemodynamic improvements with reduced ventricular preload that closely matched the exercise-induced increase in oxygen consumption in 12 patients, 3 to 6 months following SAVR.¹¹

Since a maximal cardiopulmonary exercise test was deemed inappropriate and potentially dangerous in elderly patients with severe symptomatic AS,¹² we performed a submaximal bicycle exercise test that was safely conducted in all patients. As it integrates cardiopulmonary and musculoskeletal systems functioning, this test appears suitable for

baseline screening, follow-up assessment and research purposes, particularly among frail subjects.¹³

With NIRS, the differences in optical absorption spectra between oxygenated and deoxygenated hemoglobin/myoglobin states were continuously analyzed assuming an arterial-to-venous ratio of 25:75 that enabled a valuable estimation of the regional DO_2/VO_2 balance without requirement for baseline calibration.⁶ Hence, during the exercise stress test, the changes in $ctSO_2$ and $mtSO_2$ reflected the acute adaptation of cerebral and muscular oxidative activities along the enhanced regional blood flow.^{14,15}

With EC, the changes in blood conductivity generated during each cardiac cycle were analyzed using a modified thoracic impedance algorithm to assess the changes in cardiac SV. For CO measurements, the gold standard thermodilution method with a pulmonary artery catheter was considered too invasive and even hazardous in patients with critical AS. Despite its inability to accurately measure the absolute CO values, the EC technique offered the advantages of being noninvasive, operator independent and with a fast response time for detection of acute hemodynamic changes.¹⁶ The combined application of EC and NIRS allowed trend monitoring of both circulatory blood flow and tissue O_2 utilization and provided some insight into flow-metabolic coupling during a submaximal exercise test.^{5,17}

In this study, the frail phenotype of elderly patients with severe AS was characterized by poor exercise tolerance that was related to three main mechanisms:¹⁸⁻²¹ 1) the inability to increase CO owing to the obstructed aortic valve, 2) blunting of the hyperemic muscular response owing to impaired endothelium function and sustained activation of the sympathoadrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems, 3) the chronic loss of muscle mass coupled with predominant fast-twitch skeletal muscle cells that are characterized by low mitochondria volume density and that are prone to fatigue during sustained or repeated contractions.²² Besides muscle hypoperfusion, the other key factor limiting exercise capacity was the impaired muscular oxidative capacity leading to earlier initiation of anaerobic metabolism during exercise. Previous studies have established a close relationship between oxygen availability in skeletal muscles and aerobic capacity in patients with heart failure (HF), lower $mtSO_2$ values being associated with low peak O_2 consumption and poor exercise tolerance.²³⁻²⁶ In these patients, the limited increase in CO during exercise is preferentially distributed to active skeletal muscles and, - despite elevated blood pressure -, the cerebral blood flow is “sacrificed” as reflected by the lower $ctSO_2$ values.

In this study, TAVI-induced fall in LV elastance resulted in more efficient myocardial working conditions that were translated in higher resting CI, SpO₂ and DO₂I along with lower MAP. During the submaximal exercise test, higher workloads were paralleled by larger increases in CI, DO₂I, mtSO₂ and ctSO₂, compared with pre-TAVI period. Coupling between systemic oxygen delivery and muscular performances was supported by the good correlation between TAVI-induced gain in DO₂I and in exercise workload. At the tissue level, the enhanced oxygen delivery in the working muscles and the brain both exceeded the metabolic needs and therefore resulted in higher mtSO₂ and ctSO₂ compared with the pre-TAVI period. Such improvements in oxygen perfusion and diffusion through the skeletal muscles are considered essential to support faster rates of oxidative phosphorylation and to reduce the reliance on anaerobic glycolysis.²⁷ Attenuation of sympathetic hyperactivity associated with higher resting CI after TAVI likely contributed to restore the hyperemic response to muscular contractions.²⁸

Besides the procedural success (90%), we assessed the early functional success of TAVI by reporting the W gain during the exercise test. As previously reported, the MCID in physical performance following various training modalities lies within a 5 to 10% range and has been shown to help discriminate non-responders from responders. Considering some technical measurements errors, the learning effect with repeated testing as well as the lack of current validation for the 5-minute low grade exercise, we selected a higher cut-off, at 25% workload gain, to discriminate *low-* from *high-responders*. Interestingly, larger W sustained in *high-responders* were paralleled by greater exercise-induced systemic hemodynamic response (HR, CI) along with increased oxygen availability (DO₂I) whereas *low-responders* exhibited marginal increase in CI and in DO₂I. In line with these findings, an average 50% gain in walking distance has been reported at 6 months after TAVI using the six-minute walk test. However, 25-28% of patients also failed to exhibit functional improvement despite successful procedures and these *low-responders* were at higher risk of mortality and adverse cardiovascular events over the ensuing 4 years.^{29,30} In addition to muscular weakness, preexisting diastolic and systolic ventricular dysfunction likely influence the early physical performance following TAVI. The burden of myocardial fibrosis and scarring assessed by cardiac magnetic resonance and histopathological examination has been shown to largely impact long-term survival, to predict adverse reverse ventricular remodelling and therefore to limit functional recovery over 6-12 months after TAVI.^{31,32}

Based on these results demonstrating exercise limitations related to muscle oxygen delivery, sedentary behavior and frailty status, we hypothesize that hypoperfusion-related skeletal

muscle abnormalities could partially be reversed with the initiation of an exercise intervention program to support the enhanced muscular blood flow in the early period after TAVI. Indeed, in frail subjects and in patients with HF, exercise training combining different modalities (i.e., endurance, resistance, stretching) and involving different muscle groups (respiratory and locomotor muscles) has been shown to induce sustained improvements in cardiopulmonary capacity that are associated with reduced muscle fatigability, increased lean muscle mass and a “reversed” shift from fast-twitch glycolytic to slow-twitch oxidative fibers with increase muscular mass.³³ Preliminary data also suggest that implementation of an 8 weeks home-based program of combined endurance/resistance exercises within six months after TAVI results in improved peak oxygen uptake (mean gain of 25%) with higher lactate threshold, muscular strength and quality of life.³⁴ Likewise, Völler et al. reported that early post-TAVI initiation of a 3 weeks hospital-based cardiac rehabilitation program coupled with psychological support results in enhanced maximal exercise capacity (~30% W gain) and greater six-minute walking distance (+11%).³⁵ Such integrative rehabilitation approach would be particularly helpful to keep independent daily life activities and promote participation in socio-cultural life in many of these frail persons.

The present study has several limitations. First, as an exploratory sub-study, our small population sample did not allow a valuable analysis of factors implicated in the improved exercise tolerance following TAVI. Although *high-* and *low-responders* did not differ regarding age, presence of cardiopulmonary disease and occurrence of periprocedural complications, unrecorded markers of advanced myocardial fibrosis may preclude functional benefits in the early period following TAVI. Second, the functional and hemodynamic assessments were limited to the hospitalization period and were not repeated 3 or 6 months after TAVI. This valuable information would ascertain the early functional benefit of the TAVI procedure and evaluate the effects of drug intervention or rehabilitation programs in patients with an initial poor functional response. Third, given the absence of calibration and utilization of different algorithm, NIRS tissue oximetric values obtained with different devices cannot be used interchangeably.¹⁴ However, good repeatability within subjects (<2.3%), particularly with the Foresight[®] monitor, comes at the expense of low sensitivity.³⁶ Finally, the changes in transvalvular flow pattern before/after TAVI (turbulent/laminar) could potentially influence calculation of CO based on the changes in erythrocyte orientation during systole.³⁷ Teefy et al. recently reported clinically acceptable equivalence of EC compared to thermodilution technique in non-obese patients with AS.³⁸ Following TAVI, the trend and

changes in CI are more valuable data than absolute CI measurements for clinical decision-making. Unfortunately, no study has provided trend analysis with comparative data between a reference dilution method and EC.

To the best of our knowledge, this is the first study that reports the early functional changes in patients treated with TAVI and that describes the changes in systemic hemodynamics and tissue oxygen utilization based on non-invasive physiological monitoring tools during a standardized exercise test. Although exercise tolerance with systemic and muscular oxygen availability were improved in most patients within 3 to 5 days following TAVI, some patients failed to demonstrate early benefits. Further studies with larger number of patients are needed to confirm these results and establish the factors determining the lack of functional improvements.³⁹

Funding Sources

none

Disclosures

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

1. Adams HSL, Ashokkumar S, Newcomb A, MacIsaac AI, Whitbourn RJ, Palmer S. Contemporary review of severe aortic stenosis. *Intern Med J* 2019;49:297-305.
2. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med* Published online 2016.
3. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med* 2014;371:744-756.
4. Frei A, Adamopoulos D, Müller H et al. Determinants of hospital length of stay after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding prostheses: a prospective, single centre observational study. *Swiss Med Wkly* Published online 2019:1-7.
5. Bernstein DP, Lemmens HJM. Stroke volume equation for impedance cardiography. *Med Biol Eng Comput* 2005;43:443-450.
6. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, Techniques, and Limitations of Near Infrared Spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004;29:463-487.
7. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012;33:2403-2418.
8. Fotheringham I, Meakin G, Puneekar YS, Riley JH, Cockle SM, Singh SJ. Comparison of laboratory- and field-based exercise tests for COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:625-643.
9. Benaim C, Blaser S, Léger B, Vuistiner P, Luthi F. “Minimal clinically important difference” estimates of 6 commonly-used performance tests in patients with chronic musculoskeletal pain completing a work-related multidisciplinary rehabilitation program. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:16.
10. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016;47:429-460.
11. Lee SJ, Haraphongse M, Callaghan JC, Rossall RE, Fraser RS. Hemodynamic changes following correction of severe aortic stenosis using the Cutter-Smeloff prosthesis. *Circulation* 1970;42:719-728.
12. Le VD, Jensen GV, Kjøller-Hansen L. Prognostic Usefulness of Cardiopulmonary Exercise Testing for Managing Patients With Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 2017;120:844-849.
13. Tamuleviciute-Prasciene E, Drulyte K, Jurenaite G, Kubilius R, Bjarnason-Wehrens B. Frailty and Exercise Training: How to Provide Best Care after Cardiac Surgery or Intervention for Elder Patients with Valvular Heart Disease. *Biomed Res Int* 2018;2018:9849475.
14. Hamaoka T, McCully KK. Review of early development of near-infrared spectroscopy and recent advancement of studies on muscle oxygenation and oxidative metabolism. *J Physiol Sci* 2019;69:799-811.
15. Huang S-C, Chen CP, Fu T-C, Chen Y-J. Integration of Brain Tissue Saturation Monitoring in Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Heart Failure. *J Vis Exp* 2019.
16. Sanders M, Servaas S, Slagt C. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring by electrical cardiometry: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput* Published online June 2019.
17. Vignati C, Cattadori G. Measuring Cardiac Output during Cardiopulmonary Exercise Testing. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:S48-S52.
18. Ha FJ, Bissland K, Mandrawa C, Palmer SC. Frailty in patients with aortic stenosis awaiting intervention: a comprehensive review. *Intern Med J* Published online January

- 2020:imj.14737.
19. Rajabali N, Rolfson D, Bagshaw SM. Assessment and Utility of Frailty Measures in Critical Illness, Cardiology, and Cardiac Surgery. *Can J Cardiol* 2016;32:1157-1165.
 20. Schnell F, Donal E, Bernard-Brunet A et al. Strain Analysis during Exercise in Patients with Left Ventricular Hypertrophy: Impact of Etiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1163-1169.
 21. Saeed S, Rajani R, Seifert R, Parkin D, Chambers JB. Exercise testing in patients with asymptomatic moderate or severe aortic stenosis. *Heart* 2018;104:1836-1842.
 22. Niemeijer VM, Snijders T, Verdijk LB et al. Skeletal muscle fiber characteristics in patients with chronic heart failure: impact of disease severity and relation with muscle oxygenation during exercise. *J Appl Physiol* 2018;125:1266-1276.
 23. Chen Y-J, Wang J-S, Hsu C-C et al. Cerebral desaturation in heart failure: Potential prognostic value and physiologic basis. MacGowan GA, ed. *PLoS One* 2018;13:e0196299.
 24. Koike A, Nagayama O, Hoshimoto-Iwamoto M et al. Clinical significance of cerebral oxygenation during exercise in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2008;72:1852-1858.
 25. Niemeijer VM, Spee RF, Jansen JP et al. Test-retest reliability of skeletal muscle oxygenation measurements during submaximal cycling exercise in patients with chronic heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging* 2017;37:68-78.
 26. Rifai L, Winters J, Friedman E, Silver MA. Initial Description of Cerebral Oximetry Measurement in Heart Failure Patients. *Congest Hear Fail* 2012;18:85-90.
 27. Hirai DM, Musch TI, Poole DC. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O₂ transport and utilization. *Am J Physiol Circ Physiol* 2015;309:H1419-H1439.
 28. Dumonteil N, Vaccaro A, Despas F et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Reduces Sympathetic Activity and Normalizes Arterial Spontaneous Baroreflex in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1195-1202.
 29. Altisent OAJ, Puri R, Regueiro A et al. Predictors and association with clinical outcomes of the changes in exercise capacity after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2017;136:632-643.
 30. Bagur R, Rodés-Cabau J, Dumont É et al. Exercise capacity in patients with severe symptomatic aortic stenosis before and six months after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2011;108:258-264.
 31. Fairbairn TA, Steadman CD, Mather AN et al. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart* 2013;99:1185-1191.
 32. Puls M, Beuthner BE, Topci R et al. Impact of myocardial fibrosis on left ventricular remodelling, recovery, and outcome after transcatheter aortic valve implantation in different haemodynamic subtypes of severe aortic stenosis. *Eur Heart J* Published online February 2020.
 33. Keller-Ross ML, Larson M, Johnson BD. Skeletal Muscle Fatigability in Heart Failure. *Front Physiol* 2019;10:129.
 34. Pressler A, Christle JW, Lechner B et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: A randomized pilot trial. *Am Heart J* 2016;182:44-53.
 35. Völler H, Salzwedel A, Nitardy A, Buhlert H, Treszl A, Wegscheider K. Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:568-574.

36. Hyttel-Sorensen S, Hessel TW, Greisen G. Peripheral tissue oximetry: comparing three commercial near-infrared spectroscopy oximeters on the forearm. *J Clin Monit Comput* 2014;28:149-155.
37. Bernstein DP, Lemmens HJM, Brodsky JB. Limitations of Impedance Cardiography. *Obes Surg* 2005;15:659-660.
38. Teefy P, Bagur R, Phillips C et al. Impact of Obesity on Noninvasive Cardiac Hemodynamic Measurement by Electrical Cardiometry in Adults With Aortic Stenosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* Published online 2018:1-7.
39. Puri R, Iung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2016;37:2217-2225.

Journal Pre-proof

Figure legends

Figure 1 Flow chart.

* <25% exercise load increase (post-TAVI vs pre-TAVI)

Figure 2 End-exercise differences between *low-* and *high-responders* after TAVI.

HR: Heart Rate (a); MAP: Mean Arterial Pressure (b); RR: Respiratory Rate (c); SpO₂:

Pulsed Oxygen Saturation (d); ctSO₂: Cerebral Tissue Oximetry (e); mtSO₂: Muscular Tissue

Oximetry (f); SI: Stroke Index (g); CI: Cardiac Index (h); DO₂I: Indexed Oxygen Delivery (i).

* <25% exercise load increase (post-TAVI vs pre-TAVI)

Table 1 Patients and procedural characteristics based on VARC-2 recommendations

	All (N=30)	Low-responders* (N=11)	High-responders (N=19)	P
Age (years)	86 (79 – 89)	86 (79 – 88)	85 (81 – 90)	0.880
BMI (kg/m ²)	26.6 (22.5 – 32.0)	25.0 (20.9 – 29.7)	27.4 (22.5 – 32.4)	0.464
Sex (female)	15 (50%)	4 (36%)	11 (58%)	0.264
Ischemic heart disease	18 (60%)	5 (45%)	13 (68%)	0.224
Congestive heart failure	7 (23%)	3 (27%)	4 (21%)	0.703
Hypertension	23 (77%)	8 (73%)	15 (79%)	0.703
Diabetes mellitus	7 (23%)	4 (36%)	3 (16%)	0.207
Chronic renal failure	14 (47%)	7 (64%)	7 (34%)	0.163
Cerebral vascular disease	7 (23%)	3 (27%)	4 (21%)	0.703
Peripheral vascular disease	5 (17%)	3 (27%)	2 (11%)	0.244
Chronic obstructive pulmonary disease	6 (20%)	2 (18%)	4 (21%)	0.852
STS risk score	6.0 (3.3 – 7.6)	6.1 (4.0 – 13.4)	5.8 (3.2 – 6.5)	0.254
EuroScore	7.9 (5.3 – 14.4)	7.3 (5.2 – 16.1)	8.5 (5.3 – 14.4)	0.846
Left ventricular ejection fraction (%)	65 (55 – 65)	65 (55 – 65)	65 (53 – 65)	0.852
Hemoglobin (g/l)	128 (117 – 138)	127 (115 – 140)	128 (117 – 132)	0.590
Creatinine (μmol/l)	86 (78 – 104)	97 (77 – 113)	84 (78 – 101)	0.344
Frailty parameters				
Gait speed (m/s)	0.8 (0.7 – 0.9)	0.8 (0.7 – 0.9)	0.7 (0.5 – 1.1)	0.463
Grip strength (kg)	24 (21 – 31)	22 (21 – 28)	26 (20 – 33)	0.355
Unintentional weight loss	5 (17%)	2 (18%)	3 (16%)	0.868
Recent fall	14 (47%)	5 (46%)	9 (47%)	0.921
Poor mobility	4 (13%)	1 (9%)	3 (16%)	0.673
Serum albumin (g/l)	43 (40 – 43)	41 (36 – 44)	43 (40 – 43)	0.632
MMSE	29 (26 – 30)	29 (28 – 30)	27 (25 – 30)	0.150
Procedural aspects				
Duration of intervention (min)	101 (78 – 131)	110 (100 – 160)	86 (71 – 131)	0.085
Correct device performance	29 (97%)	10 (91%)	19 (100%)	0.189
Overall device success	28 (91%)	10 (91%)	18 (95%)	0.691
Valve model (Evolut-R/ Evolut-Pro/ Edwards)	16 (53%)/ 12 (40%)/ 2 (7%)	5 (46%)/ 4 (36%)/ 2 (18%)	11 (58%)/ 8 (42%)/ 0 (0%)	0.366
Clinical Outcome				
Hospital length of stay (days)	6 (5 – 8)	5 (5 – 15)	6 (5 – 7)	0.931
Complications at discharge	10 (33%)	4 (36%)	6 (32%)	0.792
New permanent pacemaker implantation	6 (20%)	1 (9%)	5 (26%)	0.264
Stroke and transient ischemic attack	1 (3%)	1 (9%)	0 (0%)	0.189
Acute kidney injury	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Bleeding	5 (17%)	2 (18%)	3 (16%)	0.868

Vascular complication	2 (7%)	1 (9%)	1 (5%)	0.691
-----------------------	--------	--------	--------	-------

Data are presented as number (percentage), median (IQR 25%-75%)

* <25% exercise load increase (post-TAVI vs pre-TAVI)

BMI, Body Mass Index; MMSE, Mini Mental State Examination; N/A, not applicable; STS, Society of Thoracic Surgery; VARC-2, Valve Academic Research Consortium-2

Journal Pre-proof

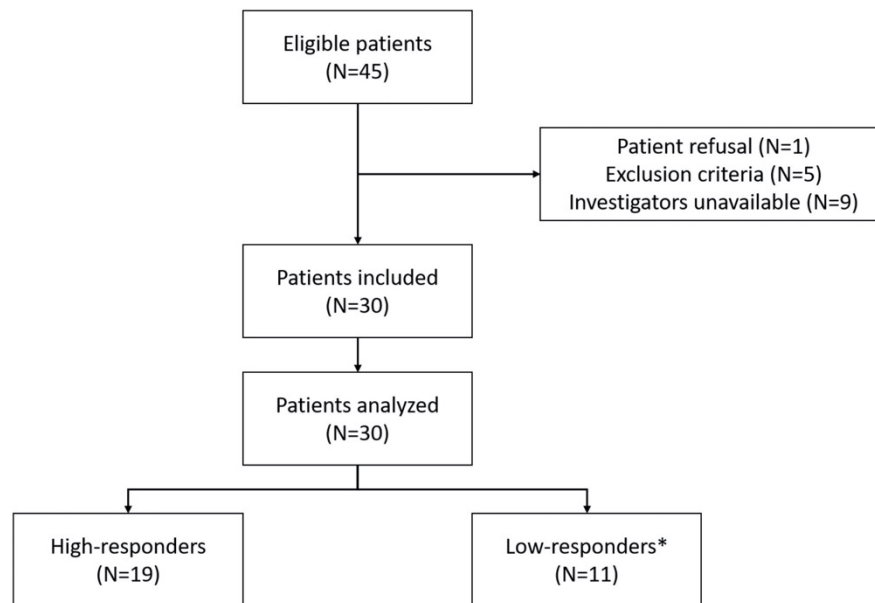
Table 2 Hemodynamic and tissue oximetric data at baseline and end-exercise, before and after TAVI

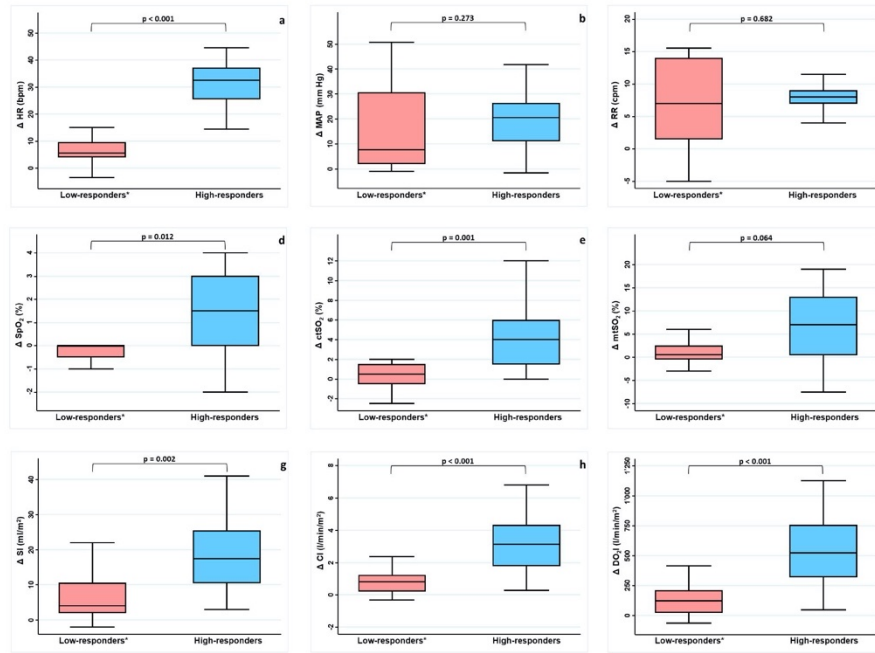
	Global	Baseline		p*	End-Exercise		p*
	p [§]	Pre-TAVI	Post-TAVI		Pre-TAVI	Post-TAVI	
HR (bpm)	0.001	71 (65 – 76)	71 (65 – 76)	0.578	95 (78 – 104)	94 (85 – 102)	0.422
MAP (mmHg)	0.038	94 (82 – 103)	85 (78 – 92)	0.023	111 (89 – 127)	107 (94 – 116)	0.405
SpO ₂ (%)	0.047	96 (96 – 98)	98 (96 – 99)	0.010	96 (94 – 97)	99 (97 – 100)	0.001
RR (rpm)	0.228	15 (12 – 21)	14 (12 – 20)	0.931	25 (22 – 28)	23 (19 – 26)	0.256
SI (ml/m ²)	<0.001	33 (31 – 42)	41 (37 – 46)	0.006	47 (40 – 52)	54 (43 – 63)	0.032
CI (l/min/m ²)	<0.001	2.5 (2.1 – 2.9)	2.9 (2.5 – 3.2)	0.009	4.5 (3.4 – 5.3)	4.7 (3.4 – 6.4)	0.019
DO ₂ I (ml/min/m ²)	<0.001	403 (357 – 500)	501 (373 – 578)	0.008	750 (564 – 902)	816 (646 – 1073)	0.008
ctSO ₂ (%)	<0.001	71 (66 – 76)	68 (65 – 76)	0.442	70 (65 – 72)	74 (66 – 78)	0.046
mtSO ₂ (%)	0.032	68 (61 – 70)	63 (61 – 69)	0.026	62 (58 – 65)	71 (65 – 74)	<0.001

Data are presented as median (IQR 25% – 75%)

§ overall variation according to Friedman's test, * difference between medians according to Wilcoxon's sign-rank test

CI, cardiac index; ctSO₂, cerebral tissue oximetry; DO₂I, indexed oxygen delivery; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; mtSO₂, muscular tissue oximetry; RR, respiratory rate; SI, stroke index; SpO₂, pulsed oxygen saturation





4. DISCUSSION

Ce travail prospectif original a permis de mettre en évidence une amélioration de la tolérance à l'effort comme en témoigne l'augmentation de la charge de travail de plus de 60% lors d'un test d'effort standardisé effectué quelques jours après le TAVI.

La population étudiée étant spécialement à risque (sténose aortique sévère, patients âgés et « fragiles »), des adaptations ont dû être mises en place afin de veiller tant à la sécurité qu'au confort des patients. Parmi ces adaptations, un test d'effort maximal n'a pas pu être pratiqué car jugé trop dangereux dans ce contexte. De même, des techniques de mesures invasives du DC, comme la thermodilution par cathéter artériel pulmonaire ne pouvaient raisonnablement pas être proposées en raison des risques inhérents (arythmies, collapsus hémodynamique) et ont donc été abandonnées au profit de techniques non-invasives.

Nous avons donc opté pour un test d'effort sous-maximal par ergo-cyclométrie où le sujet en position assise assurait un pédalage à fréquence constante contre une faible résistance. Cette charge de travail aérobie relativement modeste semblait particulièrement bien adaptée à ce type de patients. Une étude préliminaire de 15 patients avait été effectuée afin d'estimer l'évolution de la performance à l'effort après le TAVI. Le gain de W de 23% obtenu après l'intervention, plus élevé que la différence minimale cliniquement importante (DMCI) rapportée pour d'autres tests aérobies similaires, nous a permis de considérer notre test d'effort valide pour la réalisation de cette étude.⁵⁷ Ce test d'effort standardisé a pu être effectué chez tous les patients sans complication.

L'utilisation d'appareils de monitoring non-invasifs pour la mesure des paramètres hémodynamiques au cours d'un test d'effort est inédite. Le NIRS a permis l'analyse continue de l'adaptation aiguë, lors de l'exercice, des capacités oxydatives au niveau musculaire et cérébrale.⁵⁸ La CE, quant à elle, utilise la mesure continue de l'impédance thoracique afin de calculer le volume d'éjection du VG. A partir de cette valeur, d'autres paramètres

hémodynamiques, comme le DC ou l'IC peuvent être calculés. Bien que cette méthode ne permette pas une mesure exacte du DC, elle a été préférée à la méthode de référence par thermodilution pour les raisons susmentionnées et car elle présente l'avantage d'être indépendante de l'opérateur et de permettre la détection des changements hémodynamiques en temps réel.⁵⁹ Les tendances mesurées au niveau de la circulation systémique et de l'oxygénation tissulaire par la combinaison de ces deux techniques nous a permis de présumer de l'évolution du couplage débit-métabolisme au cours d'un exercice sous-maximal.⁶⁰

Comme nous en avons émis l'hypothèse, la levée de l'obstruction au niveau de la chambre de chasse du VG après l'intervention a permis l'augmentation au repos de l'IC, de l'apport systémique indexé en oxygène (DO_2I) et de la saturation pulsée en oxygène (SpO_2) ainsi qu'une diminution de la pression artérielle moyenne (PAM). Au cours du test d'effort sous-maximal effectué après l'intervention, nous avons noté une augmentation plus importante du CI, de la DO_2I , de la $mtSO_2$ et de la $ctSO_2$ en comparaison avec la période pré-TAVI. L'amélioration de l'efficacité du travail cardiaque après diminution de la postcharge grâce à la levée de la sténose aortique permet donc une augmentation du DC et de l'apport systémique en oxygène (DO_2) ce qui engendre une meilleure oxygénation tissulaire et une augmentation de la charge de travail possible lors de l'exercice. Les valeurs de $mtSO_2$ et $ctSO_2$ plus élevées, malgré l'exercice, après le TAVI suggèrent un excès d'oxygène par rapport aux besoins métaboliques. Si cela s'avère exact, il pourrait s'agir de signes précoces signant un retour à une physiologie aérobie standard avec augmentation de la phosphorylation oxydative et diminution du métabolisme anaérobie.⁶¹ Les paramètres hémodynamiques de repos (IC augmenté, PAM diminuée) reflètent l'atténuation de l'hyperactivité du système nerveux sympathique et du SRAA qui devrait contribuer à la restauration d'un débit sanguin approprié en réponse à la contraction musculaire.⁶² Ces changements permettent un meilleur apport systémique ainsi qu'une meilleure utilisation tissulaire de l'oxygène et donc une meilleure adaptation à l'effort.

Une amélioration de la charge de travail après le TAVI supérieure ou égale à 25% a été fixée pour distinguer les patients *bons-répondeurs* des patients *faibles-répondeurs*. Nous avons choisi une limite plus élevée que les DMCI habituelles en raison de l'absence de validation de notre test d'effort ainsi que de la variabilité liée à de possibles erreurs de mesures. Les *bons-répondeurs* ont démontré une meilleure adaptation hémodynamique à l'effort avec une augmentation plus marquée de l'IC, de fréquence cardiaque (FC) et de la DO₂I. Comme mentionné auparavant, d'autres études ont rapportés une proportion de patients *faibles-répondeurs* lors d'un test de marche de 6 minutes après TAVI et ce malgré la réussite de l'intervention.^{9,51}

Nos résultats sont donc encourageants et confirment des changements au niveau hémodynamique et tissulaire rapidement après le TAVI. L'amélioration du débit sanguin systémique après l'intervention indique qu'il existe une fenêtre précoce pendant laquelle il serait possible de bénéficier des améliorations hémodynamiques pour corriger les atteintes musculaires liées à l'hypoperfusion et au manque d'exercice. Comme discuté plus haut, des programmes d'entraînement multimodaux après le TAVI ont déjà prouvés leur efficacité sur la capacité d'effort et la qualité de vie.^{52,53} Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, un entraînement combinant différentes modalités d'exercices (endurance, résistance, étirement) et impliquant différents groupes musculaires (muscles respiratoires et locomoteurs) permet en effet de réduire la fatigabilité musculaire, d'augmenter la masse musculaire maigre et induit un retour à une utilisation prioritaire des fibres musculaires lentes à métabolisme aérobie.⁶³

Actuellement, aux HUG, après le TAVI, aucune mesure de réhabilitation spécifique n'est instaurée et, seuls des conseils de reprise prudente des activités physiques sont donnés. On peut donc émettre l'hypothèse que la mise en place rapide mais progressive d'un réentraînement structuré à l'effort pourrait avoir un impact positif sur l'amélioration des paramètres

hémodynamiques, sur le remodelage musculaire, sur la tolérance à l'effort mais également sur la prévention secondaire et tertiaire d'autres pathologies.

Notre étude présente plusieurs limitations, dont la principale est le nombre peu élevé de patients, ce qui ne permet pas une analyse précise des facteurs impliqués dans l'amélioration de la capacité d'effort après le TAVI. Notre étude n'a, par exemple, pas permis de mettre en évidence des caractéristiques permettant de discriminer les *faibles-répondeurs* des *bons-répondeurs* avant le TAVI. Toutefois, d'autres caractéristiques pouvant influencer la performance physique immédiate après le TAVI, comme la dysfonction diastolique ou la fibrose myocardique, n'ont pas été recherchés dans notre cohorte.⁶⁴ Ensuite, nos résultats ont uniquement été obtenus rapidement après le TAVI et n'ont pas été répétés à distance de l'intervention. Il est donc impossible de présumer du devenir de ces patients ainsi que de l'influence éventuelle d'un programme de réhabilitation ou des traitements médicamenteux sur l'évolution de leur capacité à l'effort au cours des mois qui suivent l'intervention. Finalement, bien qu'il y ait plusieurs avantages à utiliser des techniques de mesures non-invasives, il faut également souligner les inconvénients liés aux appareils utilisés. En effet, en raison de l'absence de calibration et de l'utilisation d'algorithmes distincts parmi les différents appareils, les valeurs de NIRS obtenues ne sont pas comparables et interchangeable. La CE ne permet pas non plus une mesure exacte du DC et les modifications du flux transvalvulaire liées au TAVI – passage d'un flux turbulent à un flux laminaire avec la levée de la sténose aortique – pourraient également influencer le calcul du DC en raison de la modification de l'orientation des érythrocytes au cours de la systole.⁶⁵ Toutefois, une étude récente a rapporté une équivalence acceptable de la CE en comparaison avec la thermodilution chez les patients non obèses avec une sténose aortique.⁶⁶ Quoiqu'il en soit, l'analyse de l'évolution de ces paramètres avant et après l'intervention et au cours de l'effort semblait avoir plus de valeur clinique que la mesure des valeurs absolues.

5. CONCLUSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui met en évidence les changements fonctionnels ainsi que les modifications hémodynamiques et tissulaires précoces chez les patients ayant bénéficié d'un TAVI grâce à des mesures non invasives au cours d'un test d'effort standardisé. La plupart de ces patients fragiles et sédentaires ont présenté une amélioration de leur capacité d'effort ainsi que de l'apport systémique en oxygène dans les 3 à 5 jours après le TAVI. Toutefois, certains patients n'ont pas démontré de bénéfices précoces de l'intervention. Des études à plus large échelle sont nécessaires afin de confirmer ces résultats et d'établir les facteurs liés à l'absence d'amélioration fonctionnelle.

6. REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon maître de thèse, le Professeur Marc Licker, pour son soutien indéfectible dans la réalisation et la rédaction de ce travail.

Je remercie également chaleureusement les infirmiers de recherche du secteur d'anesthésie cardio-vasculaire et thoracique, John Diaper et Stéphane Luise, qui m'ont apporté, en plus de leur soutien et de leur amitié, une aide inestimable lors de la récolte des données.

Je tiens aussi à saluer toute l'équipe de cardiologie interventionnelle pour leur accueil, leur bonne humeur et leur bienveillance au cours des nombreuses semaines passées en leur compagnie.

Pour finir, je tiens à souligner l'éternel soutien de mon mari, Laurent, et de mes parents et de leur inébranlable foi en mes capacités.

7. CONFLIT D'INTÉRÊT ET FINANCEMENT

L'auteur de cette thèse ne déclare aucun conflit d'intérêt. Elle n'a disposé d'aucun financement pour la réalisation de ce travail.

8. RÉFÉRENCES

1. Metaxa, S., Ioannou, A. & Missouris, C. G. Transcatheter aortic valve implantation: new hope in the management of valvular heart disease. *Postgrad. Med. J.* postgradmedj-2016-134554 (2017). doi:10.1136/postgradmedj-2016-134554
2. Jashari, H., Rydberg, A., Ibrahim, P., Bajraktari, G. & Henein, M. Y. Left ventricular response to pressure afterload in children: aortic stenosis and coarctation: a systematic review of the current evidence. *Int. J. Cardiol.* **178**, 203–9 (2015).
3. Baumgartner, H. *et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur. J. Echocardiogr.* **10**, 1–25 (2009).
4. Prakash, S. K. *et al.* A roadmap to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications: Insights from the international BAVCon (bicuspid aortic valve consortium). *Journal of the American College of Cardiology* (2014). doi:10.1016/j.jacc.2014.04.073
5. Freeze, S. L., Landis, B. J., Ware, S. M. & Helm, B. M. Bicuspid Aortic Valve: a Review with Recommendations for Genetic Counseling. *Journal of Genetic Counseling* (2016). doi:10.1007/s10897-016-0002-6
6. Otto, C. M. & Prendergast, B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N. Engl. J. Med.* **371**, 744–756 (2014).
7. Lindman, B. R. *et al.* Calcific aortic stenosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* (2016). doi:10.1038/nrdp.2016.6
8. Kleinauskienė, R. & Jonkaitienė, R. Degenerative Aortic Stenosis, Dyslipidemia and Possibilities of Medical Treatment. *Medicina (Kaunas)*. **54**, (2018).
9. Bagur, R. *et al.* Exercise capacity in patients with severe symptomatic aortic stenosis before and six months after transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* **108**, 258–264 (2011).
10. Joseph, J., Naqvi, S. Y., Giri, J. & Goldberg, S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am. J. Med.* (2016). doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.005
11. Chong, A., Senior, R. & Wahi, S. Contemporary Imaging of Aortic Stenosis. *Hear. Lung Circ.* **28**, 1310–1319 (2019).
12. Pibarot, P. & Dumesnil, J. G. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 1845–1853 (2012).
13. Nishimura, R. A. *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. *Circulation* **129**, (2014).
14. Vahanian, A. *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* **33**, 2451–2496 (2012).
15. Awtry, E. & Davidoff, R. Low-flow/low-gradient aortic stenosis. *Circulation* **124**, 739–742 (2011).
16. Clavel, M. A., Magne, J. & Pibarot, P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur. Heart J.* **37**, 2645–2657 (2016).
17. Clavel, M.-A., Burwash, I. G. & Pibarot, P. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc. Imaging* **10**, 185–202 (2017).
18. Wu, W.-C., Ireland, L. A. & Sadaniantz, A. Evaluation of Aortic Valve Disorders Using Stress Echocardiography. *Echocardiography* **21**, 459–466 (2004).
19. Vogelgesang, A., Hasenfuss, G. & Jacobshagen, C. Low-flow/low-gradient aortic stenosis—Still a diagnostic and therapeutic challenge. *Clinical Cardiology* (2017).

- doi:10.1002/clc.22728
20. Aguiar Rosa, S. *et al.* Contribution of Dobutamine Stress Echocardiography to the Diagnosis and Prognosis of Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis. *J. Heart Valve Dis.* (2016).
 21. Marquis-Gravel, G., Redfors, B., Leon, M. B. & Généreux, P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation* (2016). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997
 22. Otto, C. M., Lind, B. K., Kitzman, D. W., Gersh, B. J. & Siscovick, D. S. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N. Engl. J. Med.* (1999). doi:10.1056/NEJM199907153410302
 23. Bonow, R. O., Nishimura, R. A., Thompson, P. D. & Udelson, J. E. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 5: Valvular Heart Disease. *Circulation* (2015). doi:10.1161/cir.0000000000000241
 24. Otto, C. M. Valvular Aortic Stenosis. Disease Severity and Timing of Intervention. *Journal of the American College of Cardiology* (2006). doi:10.1016/j.jacc.2006.03.002
 25. Kadem, L. *et al.* Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* (2005). doi:10.1136/hrt.2003.030601
 26. Katsi, V. *et al.* Aortic valve stenosis and arterial hypertension: A synopsis in 2013. *Curr. Hypertens. Rep.* (2013). doi:10.1007/s11906-013-0357-0
 27. Chockalingam, A. *et al.* Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am. Heart J.* **147**, E19 (2004).
 28. Bull, S. *et al.* A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **16**, 834–41 (2015).
 29. Whelton, P. K. *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* **71**, e127–e248 (2018).
 30. Saeed, S., Mancia, G., Rajani, R., Parkin, D. & Chambers, J. B. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers in patients with moderate or severe aortic stenosis: Relationship with all-cause mortality. *Int. J. Cardiol.* **298**, 122–125 (2020).
 31. Rassa, A. & Zahr, F. Hypertension and Aortic Stenosis: A Review. *Curr. Hypertens. Rev.* **14**, 6–14 (2018).
 32. Levy, F. *et al.* Determinants and Prognosis of Atrial Fibrillation in Patients with Aortic Stenosis. *Am. J. Cardiol.* (2015). doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.018
 33. Grimard, B. H., Safford, R. E. & Burns, E. L. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician* **93**, 371–8 (2016).
 34. Smith, C. R. *et al.* Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* (2011). doi:10.1056/NEJMoa1103510
 35. Praz, F., Siontis, G. C. M., Verma, S., Windecker, S. & Jüni, P. Latest evidence on transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis in high and intermediate-risk patients. *Curr. Opin. Cardiol.* **32**, 117–122 (2017).
 36. Leon, M. B. *et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* **374**, 1609–1620 (2016).
 37. Kappetein, A. P. *et al.* Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document†. *Eur. Heart J.* **33**, 2403–2418 (2012).

38. Cribier, A. *et al.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* **106**, 3006–3008 (2002).
39. Dworakowski, R. *et al.* Successful transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is associated with transient left ventricular dysfunction. *Heart* **98**, 1641–1646 (2012).
40. Karyofyllis, P. *et al.* Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *J. Geriatr. Cardiol.* **15**, 105–112 (2018).
41. Amat-Santos, I. J. *et al.* Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of New-Onset Atrial Fibrillation Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 178–188 (2012).
42. Rodés-Cabau, J. *et al.* Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of Myocardial Injury Following Uncomplicated Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 1988–1999 (2011).
43. Ad, N. *et al.* Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann. Thorac. Surg.* **102**, 573–9 (2016).
44. Rosenhek, R. *et al.* ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **33**, 822–8, 828a, 828b (2012).
45. Ha, F. J., Bissland, K., Mandrawa, C. & Palmer, S. C. Frailty in patients with aortic stenosis awaiting intervention: a comprehensive review. *Intern. Med. J.* imj.14737 (2020). doi:10.1111/imj.14737
46. Rajabali, N., Rolfson, D. & Bagshaw, S. M. Assessment and Utility of Frailty Measures in Critical Illness, Cardiology, and Cardiac Surgery. *Can. J. Cardiol.* **32**, 1157–1165 (2016).
47. Zhang, D. Y. & Anderson, A. S. The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiol. Clin.* **32**, 33–45, vii (2014).
48. Pacurari, M., Kafoury, R., Tchounwou, P. B. & Ndebele, K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int. J. Inflamm.* **2014**, 689360 (2014).
49. Kennel, P. J., Mancini, D. M. & Schulze, P. C. Skeletal Muscle Changes in Chronic Cardiac Disease and Failure. *Compr. Physiol.* **5**, 1947–69 (2015).
50. Niemeijer, V. M. *et al.* Skeletal muscle fiber characteristics in patients with chronic heart failure: impact of disease severity and relation with muscle oxygenation during exercise. *J. Appl. Physiol.* **125**, 1266–1276 (2018).
51. Altisent, O. A. J. *et al.* Predictors and association with clinical outcomes of the changes in exercise capacity after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* **136**, 632–643 (2017).
52. Pressler, A. *et al.* Exercise training improves exercise capacity and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: A randomized pilot trial. *Am. Heart J.* **182**, 44–53 (2016).
53. Völler, H. *et al.* Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **22**, 568–574 (2015).
54. Malik, V., Subramanian, A., Chauhan, S. & Hote, M. Correlation of Electric Cardiometry and Continuous Thermodilution Cardiac Output Monitoring Systems. *World J. Cardiovasc. Surg.* **4**, 101–108 (2014).
55. Rajput, R. S., Das, S. & Chauhan, S. Comparison of cardiac output measurement by noninvasive method with electrical cardiometry and invasive method with thermodilution technique in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *World*

- Surg* **4 SRC-G**, 123–130 (2014).
56. Jones, S., Chiesa, S. T., Chaturvedi, N. & Hughes, A. D. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. *Artery Res.* **16**, 25–33 (2016).
 57. Puente-Maestu, L. *et al.* Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur. Respir. J.* **47**, 429–460 (2016).
 58. Huang, S.-C., Chen, C. P., Fu, T.-C. & Chen, Y.-J. Integration of Brain Tissue Saturation Monitoring in Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Heart Failure. *J. Vis. Exp.* (2019). doi:10.3791/60289
 59. Sanders, M., Servaas, S. & Slagt, C. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring by electrical cardiometry: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Monit. Comput.* (2019). doi:10.1007/s10877-019-00330-y
 60. Vignati, C. & Cattadori, G. Measuring Cardiac Output during Cardiopulmonary Exercise Testing. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **14**, S48–S52 (2017).
 61. Hirai, D. M., Musch, T. I. & Poole, D. C. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O₂ transport and utilization. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* **309**, H1419–H1439 (2015).
 62. Dumonteil, N. *et al.* Transcatheter Aortic Valve Implantation Reduces Sympathetic Activity and Normalizes Arterial Spontaneous Baroreflex in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* **6**, 1195–1202 (2013).
 63. Keller-Ross, M. L., Larson, M. & Johnson, B. D. Skeletal Muscle Fatigability in Heart Failure. *Front. Physiol.* **10**, 129 (2019).
 64. Puls, M. *et al.* Impact of myocardial fibrosis on left ventricular remodelling, recovery, and outcome after transcatheter aortic valve implantation in different haemodynamic subtypes of severe aortic stenosis. *Eur. Heart J.* (2020). doi:10.1093/eurheartj/ehaa033
 65. Bernstein, D. P., Lemmens, H. J. M. & Brodsky, J. B. Limitations of Impedance Cardiography. *Obes. Surg.* **15**, 659–660 (2005).
 66. Teefy, P. *et al.* Impact of Obesity on Noninvasive Cardiac Hemodynamic Measurement by Electrical Cardiometry in Adults With Aortic Stenosis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **32**, 2505–2511 (2018).

9. GLOSSAIRE

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AVC	Accident vasculaire cérébral
CE	Cardiométrie électrique
ctSO ₂	Oxymétrie tissulaire cérébrale
DC	Débit cardiaque
DMCI	Différence minimale cliniquement importante
DO ₂	Apport systémique en oxygène
DO ₂ I	Apport systémique indexé en oxygène
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ESC	European Society of Cardiology
FA	Fibrillation auriculaire
FC	Fréquence cardiaque
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
IC	Index cardiaque
IQR	Intervalle interquartile
mtSO ₂	Oxymétrie tissulaire musculaire
NIRS	Near-infrared spectroscopy
PAM	Pression artérielle moyenne
SPIR	Spectroscopie proche infrarouge
SpO ₂	Saturation pulsée en oxygène
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
STS	Society of Thoracic Surgeons

TAVI	Remplacement de la valve aortique par voie transartérielle
VARC-2	Valve Academic Research Consortium – 2
VG	Ventricule gauche
VO ₂	Consommation d'oxygène systémique
W	Charge de travail